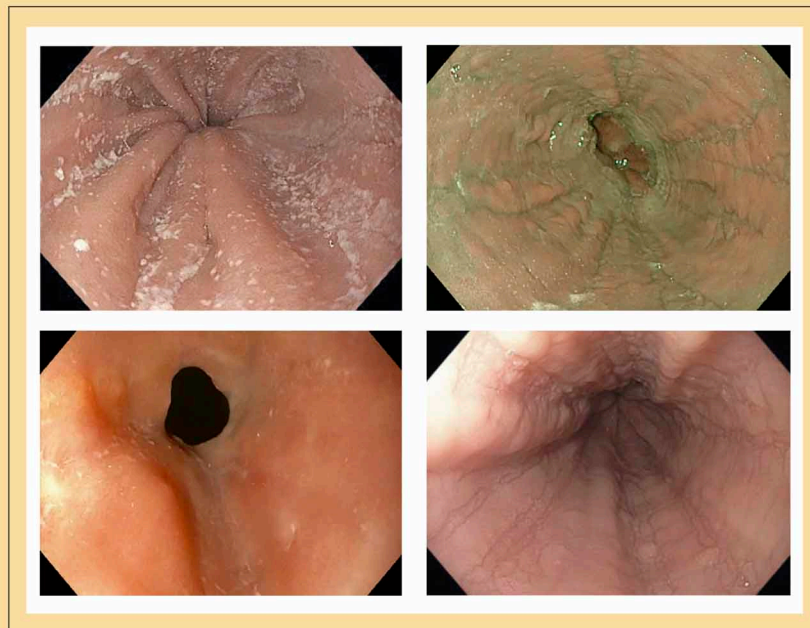




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита.  
Пояснения на с. 18–36  
Endoscopic features of eosinophilic esophagitis.  
See pp. 18–36

# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal  
gastroenterologii,  
gepatologii,  
koloproktologii)

№ 2 • Том 35 • 2025

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная  
организация «Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация» [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru)  
121615, Москва, Рублёвское  
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайте [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)

Редакция: [editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

Журнал входит в Перечень  
ведущих научных журналов  
и изданий ВАК Министерства  
образования и науки России,  
в которых должны быть  
опубликованы основные  
научные результаты  
диссертаций на соискание  
ученой степени доктора наук

Журнал открытого доступа,  
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-  
страняются по лицензии  
Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-  
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография  
ООО «Печатный Дом», 127550,  
Москва, ул. Прянишникова,  
д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

© Российский журнал гастро-  
энтерологии, гепатологии,  
колопроктологии, 2025

Подписано в печать: 30.04.2025

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

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

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

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

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

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

## Главный редактор

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

## Заместители главного редактора

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

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

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

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

## Ответственный секретарь

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

## Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the  
Russian Gastroenterological  
Association

[www.gastro.ru](http://www.gastro.ru)

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

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal  
is available on the website  
[www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)

Editorial office;  
[editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)

127282, Moscow,  
Studeniy passage, 4-2-37  
+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,  
127550, Moscow,  
Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of  
Gastroenterology, Hepatology,  
Coloproctology, 2025

Signed to print: 30.04.2025

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru).

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology ([www.gastrohep.ru](http://www.gastrohep.ru)).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

### Editor-in-chief

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Deputy Editors-in-chief

**Hubert E. Blum** — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

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

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

**Olga V. Khlynova** — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

### Executive Editor

**Tatiana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editorial board

**Sergey A. Bulgakov** — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Eduard H. Grigoryan** — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

**Natalya B. Huberhrits** — Dr. Sci. (Med.), professor, IntoSana Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

**Tatiana A. Demura** — Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

**Alexey V. Kononov** — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**Michail P. Korolev** — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

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

**Igor V. Mayev** — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Alexander S. Tertychny** — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

**Victor A. Tutelyan** — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

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

**Petr V. Tzar'kov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Dmitriy V. Cherdantsev** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

## Содержание

### Редакционная

- Литвинова М.М., Хамидулина М.С., Литвинова Т.М., Лутохина Ю.А., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Ивашкин К.В., Волець Б.А.*  
Моделирование здоровья — инновационная образовательная программа лечебного дела ..... 7

### Обзоры

- Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Шаповальянц С.Г.*  
Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита:  
от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт ..... 18
- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.*  
Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8*  
с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря ..... 37
- Петросян А.П., Кучеров В.В., Емельянова Ю.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А.*  
Сравнительная оценка методов внутриартериальной терапии  
при гепатоцеллюлярном раке ..... 45
- Бирюков О.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Костарев И.В., Лукьянов А.С., Жарков Е.Е., Шаврина Т.Ю., Ачкасов С.И.*  
Хирургическое лечение выпадения прямой кишки (история вопроса и современный взгляд) ..... 61

### Оригинальные исследования

- Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А., Ивашкин В.Т.*  
Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом  
на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода  
у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ..... 69
- Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А.*  
Результаты наблюдения пациентов при нефункционирующих нейроэндокринных опухолях  
поджелудочной железы малых размеров. Данные регистра МКНЦ им. А.С. Логинова ..... 83
- Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Шевченко О.П., Готье С.В.*  
Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1*  
у детей с печеночной недостаточностью ..... 95
- Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г., Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Глущенко А.Г., Чегодарь А.С., Выходцева А.В., Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г.*  
Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1*  
при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования). ..... 105

### Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.*  
Цитопротекция слизистой оболочки желудка и эрадикационная терапия инфекции  
*Helicobacter pylori*: точки сопряжения. .... 119

### Клинические наблюдения

- Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тянь А.С.*  
Пациент 56 лет с рецидивирующим резистентным асцитом и болью в животе ..... 129

## Contents

### Редакционная

- Litvinova M.M., Khamidulina M.S., Litvinova T.M., Lutokhina Yu.A., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Ivashkin K.V., Volel B.A.*  
Health Modeling — An Innovative Educational Program for the General Medicine Specialty ..... 7

### Обзоры

- Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S., Shapovalianc S.G.*  
Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: From Its Origins to Current Practice and Innovations. Literature Review and Personal Experience ..... 18
- Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.*  
Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer ..... 37
- Petrosyan A.P., Kuchero V.V., Emelyanova Yu.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A.*  
Comparative Evaluation of Intraarterial Therapy Methods for Hepatocellular Cancer. .... 45
- Biryukov O.M., Mudrov A.A., Titov A.Yu., Kostarev I.V., Lukianov A.S., Zharkov E.E., Shavrina T.Yu., Achkasov S.I.*  
Surgical Treatment of Rectal Prolapse (History of the Issue and Modern Perspective — Literature Review) ..... 61

### Оригинальные исследования

- Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A., Ivashkin V.T.*  
The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease ..... 69
- Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L.*  
Outcomes Following Observation of Small Non-Functioning Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Data from the Registry of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center ..... 83
- Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.Ye., Shevchenko O.P., Gautier S.V.*  
The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease ..... 95
- Chanyshv M.D., Sandler Yu.G., Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Glushchenko A.G., Chegodar A.S., Vykhodtseva A.V., Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G.*  
Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study) ..... 105

### National college of gastroenterology, hepatology

- Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L.*  
Cytoprotection of the Gastric Mucosa and Eradication Therapy of *Helicobacter Pylori* Infection: Points of Conjugation ..... 119

### Clinical cases

- Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S.*  
A 56-year-old Patient with Recurrent Refractory Ascites and Abdominal Pain ..... 129



# Моделирование здоровья — инновационная образовательная программа лечебного дела

М.М. Литвинова\*, М.С. Хамидулина, Т.М. Литвинова, Ю.А. Лутохина, Е.Н. Дудник, Н.В. Киреева, К.В. Ивашкин, Б.А. Волель

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

**Цель:** представить принципы построения и отличительные особенности инновационной образовательной программы по специальности «Лечебное дело» (профиль «Моделирование здоровья»), направленной на переориентацию подготовки врачей на проактивное сохранение здоровья и профилактику заболеваний.

**Основные положения.** Профиль «Моделирование здоровья» был внедрен в 2023 г. в Сеченовском Университете в ответ на необходимость сместить фокус работы врача с лечения уже имеющихся заболеваний на эффективное предотвращение развития патологических состояний у человека. Этот подход соответствует глобальной стратегии здравоохранения, направленной на поддержание здоровья населения и увеличение продолжительности жизни, свободной от хронических заболеваний. Программа призвана обеспечить студентов полным комплексом необходимых компетенций для сохранения здоровья пациентов и общества с использованием новейших достижений медицинской науки и технологий. Отличительными особенностями данной образовательной модели являются междисциплинарные модули, структурированные по органно-системному принципу с применением спирального подхода и принципов проблемно-ориентированного обучения, раннее погружение студентов в клиническую практику с первого курса, а также трансляция передовых научных знаний в учебный процесс через лабораторные практикумы. На старших курсах траектория обучения индивидуализируется и обучающиеся приобретают управленческие компетенции в сфере здравоохранения, проходя практику в федеральных и региональных медицинских организациях. Сеченовский университет стал первым вузом в России, реализовавшим подобную интегрированную программу на основе междисциплинарных модулей.

**Заключение.** Образовательная программа «Моделирование здоровья» является значительным шагом вперед в модернизации медицинского образования с упором на профилактическую медицину. Данная модель позволяет подготовить новое поколение врачей, ориентированных на сохранение здоровья как отдельных пациентов, так и общества в целом, и представляет интерес для преподавателей и администрации медицинских вузов, стремящихся совершенствовать образовательные программы в соответствии с современными вызовами мирового здравоохранения.

**Ключевые слова:** моделирование здоровья, междисциплинарный модуль, проблемно-ориентированное обучение, органно-системный принцип, лечебное дело, инновационная образовательная программа

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С., Литвинова Т.М., Лутохина Ю.А., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Ивашкин К.В., Волель Б.А. Моделирование здоровья — инновационная образовательная программа лечебного дела. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-7-17>

## Health Modeling — An Innovative Educational Program for the General Medicine Specialty

Maria M. Litvinova\*, Marianna S. Khamidulina, Tatiana M. Litvinova, Yulia A. Lutokhina, Elena N. Dudnik, Natalia V. Kireeva, Konstantin V. Ivashkin, Beatrice A. Volel

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

**Aim:** to present the principles and distinctive features of the innovative educational program “Health Modeling” for the General Medicine specialty, aimed at refocusing medical training toward proactive health preservation and disease prevention.

**Key points.** The “Health Modeling” profile was introduced in 2023 at Sechenov University in response to the need to shift the focus of physicians’ work from treating existing diseases to effectively preventing the development of pathologies. This approach aligns with the global healthcare strategy of maintaining population health and increasing the duration of healthy life. The program seeks to equip students with a comprehensive set of competencies for preserving patient and public health using the latest advances in medical science and technology. Distinctive features of the curriculum include interdisciplinary modules structured by organ systems and a spiral progression of content,

early immersion of students into clinical practice from the first year, and the translation of cutting-edge scientific knowledge into education through hands-on laboratory practicums. In the senior years, the learning trajectory is individualized, and students acquire healthcare management skills through internships in federal and regional healthcare institutions. Sechenov University is the first in Russia to implement such an integrated, organ system-based curriculum within the General Medicine specialty.

**Conclusion.** The "Health Modeling" educational program represents a significant step forward in modernizing medical education with an emphasis on preventive care. This model prepares a new generation of physicians oriented toward health preservation at both individual and population levels and should be of interest to medical educators and administrators seeking to update training programs in line with contemporary global health challenges.

**Keywords:** health modeling, interdisciplinary module, problem-based learning, organ-system principle, general medicine, innovative educational program

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

**For citation:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S., Litvinova T.M., Lutokhina Yu.A., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Ivashkin K.V., Volel B.A. Health Modeling — An Innovative Educational Program for the General Medicine Specialty. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-7-17>

## Введение

На протяжении многих лет медицина фокусировалась на лечении болезней, устранении симптомов и борьбе с уже существующими заболеваниями [1]. Однако в последние годы произошла значительная трансформация в парадигме мирового здравоохранения, подразумевающая необходимость максимально эффективного сохранения здоровья человека посредством предотвращения развития патологических состояний. К сожалению, в России пациенты сталкиваются с возрастзависимыми заболеваниями, такими как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и онкологические болезни, в среднем в возрасте 63 лет, гораздо раньше, чем в других странах мира [2, 3]. Данная тенденция требует неотложных мер, направленных на развитие профилактической персонализированной медицины и совершенствование системы здравоохранения в целом. В связи с этим в Российской Федерации активно реализуются государственные программы, стратегическими целями которых являются профилактика заболеваний, пропаганда здорового образа жизни, поддержка активного долголетия и охрана здоровья населения в целом [4–7]<sup>1</sup>.

Обозначенные изменения принципов работы системы здравоохранения ставят перед сферой медицинского образования важную задачу — обеспечить рынок труда специалистами нового поколения, способными эффективно поддерживать здоровье как на уровне отдельных пациентов, так и на популяционном уровне. Для этого необходимы комплексное понимание всех процессов, происходящих в организме человека на самых разных уровнях, умение обобщать и анализировать

мультиформатные данные по состоянию здоровья пациентов, а также применение современных достижений медицинской науки и техники.

Сеченовский Университет традиционно занимает лидирующее положение по внедрению инновационных решений в сфере медицинского образования в России. Программа развития Университета предполагает создание модели исследовательского медицинского университета мирового уровня, не имеющей аналогов в России. Успешная реализация этой задачи требует перехода к новой парадигме медицинского образования, основанной на укреплении междисциплинарных связей и формировании исследовательского мышления у обучающихся [8].

Все это легло в основу создания Инновационной образовательной программы лечебного дела по профилю «Моделирование здоровья», которая была запущена в качестве пилотного проекта в Сеченовском Университете.

Стоит отдельно отметить, что в рамках данной образовательной программы впервые в России реализован интегрированный органно-системный принцип преподавания. Такой подход в обучении фокусируется на взаимосвязи фундаментальных и клинических дисциплин в пределах изучения различных систем организма в междисциплинарных модулях и обладает целым рядом преимуществ по сравнению с традиционным медицинским образованием, основанном на последовательном изучении отдельных предметов [9–12].

Ниже описаны основные принципы построения инновационной образовательной программы лечебного дела по профилю «Моделирование здоровья».

<sup>1</sup> В Указе Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» поставлены задачи по увеличению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет, повышению продолжительности здоровой жизни до 67 лет, созданию условий для увеличения доли граждан, ведущих здоровый образ жизни, формированию системы мотивации граждан к здоровому образу жизни и разработке программы системной поддержки качества жизни старшего поколения.

## Дизайн образовательной программы

### Междисциплинарные модули

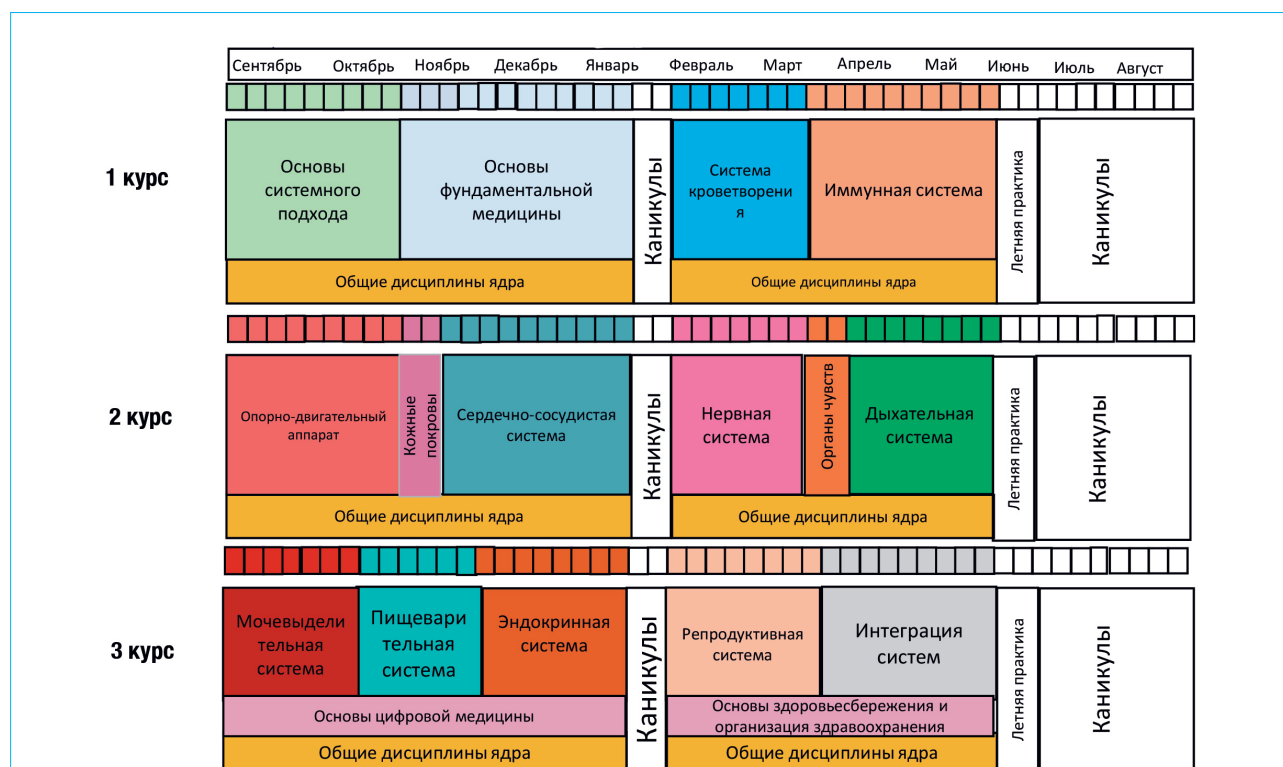
В отличие от традиционной модели преподавания на доклинических кафедрах, которая обычно используется в медицинском образовании в нашей стране, программа профиля «Моделирование здоровья» построена по интегрированному модульному принципу. Каждый модуль является междисциплинарным, поэтому в нем задействован ряд образовательных и лабораторных подразделений университета. Обучение студентов на основе органо-системного подхода предполагает разделение программы на модули, каждый из которых посвящен отдельной системе организма. В течение первых трех лет обучения в программе профиля «Моделирование здоровья» предусмотрено изучение десяти систем организма по модульному принципу: система кроветворения, иммунная система, опорно-двигательный аппарат и кожные покровы, сердечно-сосудистая система, дыхательная система, пищеварительная система, нервная система и органы чувств, мочевыделительная система, эндокринная система, репродуктивная система.

Для успешного освоения материала по системам органов в первом семестре первого курса обучения в программе предусмотрено прохождение двух междисциплинарных модулей — «Основы системного подхода» и «Основы фундаментальной

медицины», — которые необходимы для получения студентами базовых знаний по ряду фундаментальных дисциплин с освоением универсальных и общепрофессиональных компетенций. Программа первых двух вводных модулей включает в себя основы латинского языка, нормальной физиологии, гистологии, патологической анатомии, патофизиологии, микробиологии, биохимии, фармакологии и медицинской генетики.

Для обеспечения восприятия работы организма как единого целого, после освоения модулей по отдельным системам органов предусмотрено прохождение заключительного междисциплинарного модуля под названием «интеграция систем». Этот модуль позволяет студентам расширить представление о взаимосвязи различных систем организма благодаря изучению полиорганного и полисистемного характера поражения при различных заболеваниях, а также углубиться в понимание проблемы коморбидных состояний и влияния на организм человека различных экзогенных и социо-психологических факторов риска в рамках биопсихосоциальной модели развития патологии человека [13].

В рамках каждого междисциплинарного модуля по системам органов студенты изучают анатомию, гистологию, физиологию, патофизиологию, патологию, медицинскую генетику, биохимию, основы диагностики и принципы лечения наиболее частых



**Рисунок 1.** Схема учебного плана 1–6-го семестров обучения инновационной образовательной программы лечебное дело по профилю «Моделирование здоровья»

**Figure 1.** Scheme of the curriculum for semesters 1–6 of the innovative educational program General Medicine in the Health Modeling profile



**Рисунок 2.** Пример междисциплинарного модуля по пищеварительной системе

**Figure 2.** Example of an interdisciplinary module on the digestive system

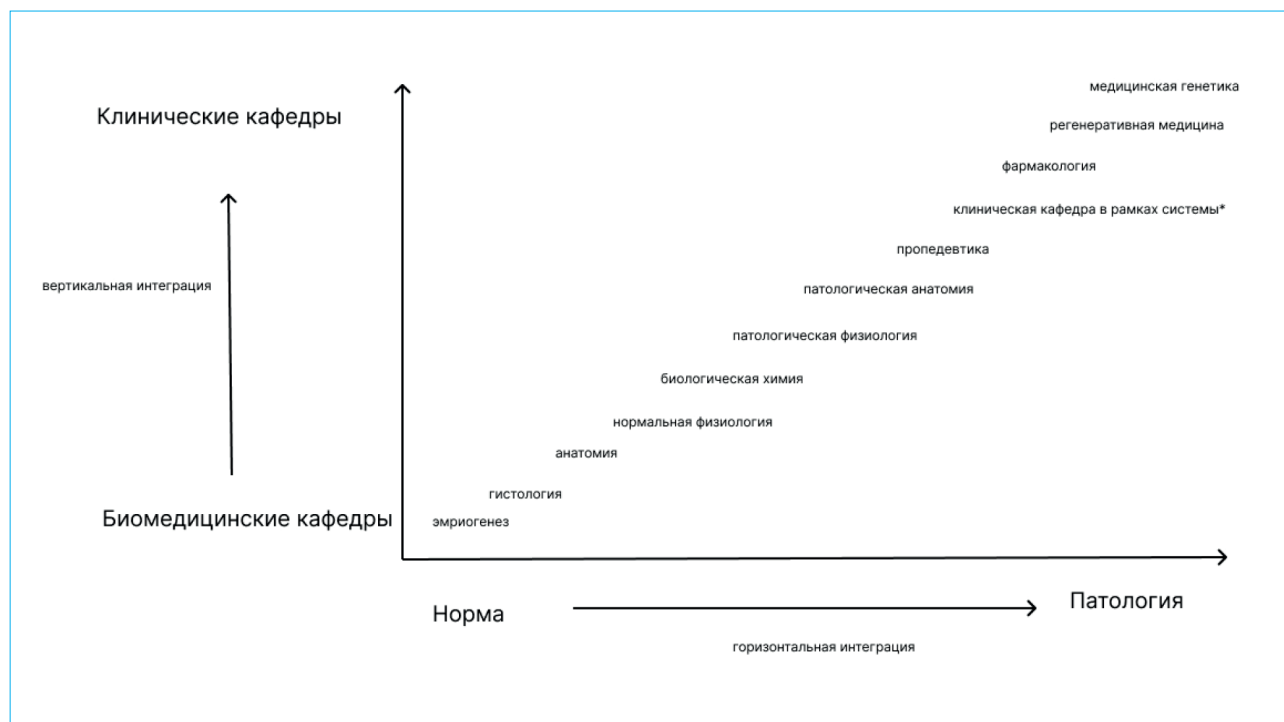
заболеваний данной системы органов. На рисунке 2 представлен пример построения междисциплинарного модуля по пищеварительной системе, в котором задействовано более десяти различных подразделений университета.

Построение каждого модуля предусматривает «горизонтальную» и «вертикальную» интеграцию знаний при изучении системы органов, что позволяет развивать системное и междисциплинарное мышление у студентов (рис. 3). Вертикальная интеграция подразумевает последовательное продвижение процесса обучения от биомедицинских наук к клиническим, а горизонтальная интеграция — изучение работы системы органов от нормы до патологии [14]. Такой подход обеспечивает изучение систем организма на разных уровнях от молекулярно-генетического через эмбриогенез к клеточному, органному и системному восприятию материала в норме и патологии. Вертикальная интеграция усиливает связь между доклиническими и клиническими знаниями [14]. Обучение на доклинических кафедрах становится более сосредоточенным на клинической практике, а обучение на клинических кафедрах становится более структурированным и опирается на фундаментальные клиничко-ориентированные дисциплины модуля [14]. За счет этого обучение по междисциплинарным модулям способствует большей вовлеченности студентов в образовательный процесс.

### **Спиральный принцип организации образовательной программы**

Спиральный принцип организации образовательной программы, предусматривающий в рамках вертикальной интеграции постепенное усложнение и углубление знаний от курса к курсу, имеет глубокие корни в истории медицинского образования. Впервые этот принцип был осознанно применен в XIX в., когда медицинские школы стали переходить от узкоспециализированного обучения к более комплексному подходу [15]. Спиральный принцип позволяет более эффективно вводить студентов в мир медицины, постепенно раскрывая перед ними сложность и многогранность медицинской науки. В современной системе медицинского образования спиральный принцип является основополагающим, позволяя студентам закреплять и углублять свои знания от курса к курсу, формируя целостное представление о медицинской науке и практике [16].

В образовательной программе профиля «Моделирование здоровья» спиральный принцип реализуется, в том числе, в виде возвращения к освоению клинических дисциплин, привязанных к патологии конкретной системы органов, на более поздних курсах обучения. Так, например, в модуле «Пищеварительная система», который изучается студентами на ранних курсах, обучающиеся постигают принципы работы желудочно-кишечного



**Рисунок 3.** Вертикальная и горизонтальная интеграция в рамках системы органов; \* — каждой системе соответствует клиническая кафедра: например, при изучении модуля «Пищеварительная система» в программу интегрируется кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии

**Figure 3.** Vertical and horizontal integration within the organ system; \* — each system corresponds to a clinical department: for example, when studying the module “Digestive system”, the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology is integrated into the program

тракта в норме и патологии на разных уровнях его организации и функционирования, а также получают первое представление о том, какие наиболее частые патологии, затрагивающие пищеварительную систему, встречаются в медицинской практике, знакомятся с принципами лечения и профилактики этих болезней. На более поздних курсах обучения студенты вновь возвращаются к патологии пищеварительной системы, изучая разнообразные заболевания этой системы органов на более углубленном уровне в рамках элективных дисциплин по гастроэнтерологическому направлению. Более того, на этом этапе у студентов появляется выбор индивидуальной образовательной траектории, где они могут изучить данную проблему либо с терапевтической точки зрения («Терапевтическая гастроэнтерология»), либо с точки зрения хирургической помощи данной категории больных («Хирургия заболеваний желудочно-кишечного тракта»). Такая индивидуализация образовательной траектории на старших курсах обучения основана на компетентностном подходе и демонстрирует повышение конкурентоспособности выпускников образовательных программ Сеченовского Университета [17].

#### **Раннее погружение в клиническую практику**

С развитием симуляционного оборудования из медицинского образования все чаще уходит компонент реального взаимодействия с пациентом

в условиях клиники. В программе «Моделирование здоровья» отдельные элементы каждого междисциплинарного модуля по системам органов проходят на клинических базах университета, что способствует максимально раннему погружению обучающихся в клиническую практику и увеличивает вовлеченность студентов в образовательный процесс. Такой опыт с самого начала обучения позволяет увидеть работу системы здравоохранения изнутри, а также дает реальное представление о профилактической помощи населению и роли медицинских работников в этой области [6, 7, 18, 19].

Раннее погружение в клиническую практику, начинающееся с первого курса обучения, является важнейшим принципом инновационной программы «Моделирование здоровья». Этот подход позволяет студентам с самого начала обучения соприкоснуться с медицинской средой, увидеть заболевания не только в теоретических моделях, но и в контексте непосредственного взаимодействия доктора с пациентами [6, 7, 18, 19]. Материал каждого междисциплинарного модуля предусматривает обсуждение клинических случаев в ключе проблемно-ориентированного обучения, посещение пациентов в клинике и приобретение практических навыков уже с первого курса. Это способствует развитию клинического мышления,

формированию навыков общения с пациентами и с медицинским персоналом клиник, освоению практических навыков диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

### **Трансляция передовых научных знаний в образовательный процесс**

В программу каждого модуля профиля включены лабораторные практикумы в инновационных подразделениях научно-технологического парка биомедицины Сеченовского Университета, что является ключевым инструментом трансляции передовых научных знаний в образовательный процесс. Студенты могут участвовать в экспериментах по биопечати кожи, децеллюляризации аортального клапана в рамках экспериментов по созданию клапанных биопротезов, оценке гемосовместимости тканеинженерных конструкций и других перспективных направлениях биомедицинских исследований Института регенеративной медицины Сеченовского Университета. Каждый модуль по системе органов включает в себя тематический лабораторный практикум. Например, в модуле «Опорно-двигательный аппарат и кожные покровы» обучающиеся под руководством наставников осваивают культивирование мезенхимных стволовых клеток человека.

С целью приобщения студентов к применению для здоровьесбережения инновационных методов в своей будущей практике, в рамках междисциплинарных модулей по системам органов обучающимся читают лекции и проводят мастер-классы лидеры мнений в соответствующих клинических направлениях. Например, в модуль «Иммунная система» для студентов профиля «Моделирование здоровья» были приглашены ведущие эксперты в области молекулярной аллергологии (профессор Рудольф Валента из Венского университета и руководитель лаборатории наночастиц Университета Реймса во Франции Игорь Набиев).

Такие занятия позволяют студентам получить непосредственный опыт работы с современным оборудованием и технологиями, расширить свои знания о передовых подходах в диагностике, лечении и профилактике заболеваний, а также получить навыки научно-исследовательской работы.

Применяемый подход обеспечивает приобретение студентами таких инновационных компетенций, как компетенции прогнозирования, предикции, превенции, мониторинга и управления здоровьем и моделирования здоровья.

Углубленное изучение иностранного языка обучающимися профиля «Моделирование здоровья» обеспечивает студентам доступ к новейшим научным публикациям, учебным материалам и медицинской литературе, а также позволяет участвовать в международных конференциях, стажировках

и исследовательских проектах. В рамках обучения по программе предусмотрено прохождение стажировок в ведущих клинических и научных центрах России и дружественных стран.

Это в значительной мере способствует подготовке высококвалифицированных специалистов, готовых к применению инновационных методов и передовых технологий не только для диагностики и лечения, но и для эффективной профилактики разнообразных патологий человека<sup>2</sup> [20, 21].

### **Междисциплинарный интегрированный экзамен на основе решения междисциплинарных клинических задач: новый подход к оценке знаний студентов-медиков**

При обозначенном выше принципе построения программы возникает закономерный вопрос о способе проведения периодической аттестации.

Несмотря на то что устные экзамены в литературе традиционно описываются как метод, имеющий ряд погрешностей в оценке знаний [22], некоторые работы подчеркивают, что студенты прилагают больше усилий и времени при подготовке к устным экзаменам, чем к письменным [23]. Мы являемся приверженцами второго мнения и считаем устную часть аттестации очень важным этапом контроля усвоения материала студентами [24].

Аттестация по каждому междисциплинарному модулю программы состоит из двух этапов: централизованного тестирования и устной части экзамена. Централизованное тестирование содержит набор тестовых вопросов от каждого подразделения университета, задействованного в модуле. Количество тестовых заданий от подразделения пропорционально объему зачетных единиц трудоемкости материала соответствующей дисциплины в модуле. Устный экзамен требует от студентов ответа на вопросы в рамках решения разрабатываемых специально для данного профиля междисциплинарных клинических задач. Каждая задача объединяет материал, преподаваемый двумя-тремя подразделениями университета, представители которых совместно занимаются составлением условия и соответствующих вопросов для студентов. Задачи представляют собой клинические случаи, обычно дополненные полным спектром данных лабораторных и инструментальных методов обследования. В определенной части задач представлены рисунки и фотографии гистологических препаратов. Таким образом, принцип проблемно-ориентированного обучения сохраняется и в ходе аттестации. В составе экзаменационной комиссии по модулю присутствуют представители всех подразделений университета, задействованных в нем. Поскольку каждая задача объединяет два-три подразделения, то для приема устной части экзамена представители профессорско-преподавательского

<sup>2</sup> В условиях стремительного развития технологий, начавшегося с середины XX в., требования к образованию претерпели значительные изменения, обусловленные возрастающей потребностью в наукоемких специальностях. Трансформация образования в медицинской сфере проявляется в активной интеграции научных исследований в медицинскую практику [21].

состава распределяются по группам в числе 2–3 человек согласно подготовленному ранее реестру экзаменационных билетов. Таким образом, на одного студента на экзамене приходится одна задача и 2–3 экзаменатора.

Такой подход к проведению промежуточной аттестации в медицинском университете в каждом семестре является инновационным и не применялся ранее в Сеченовском Университете.

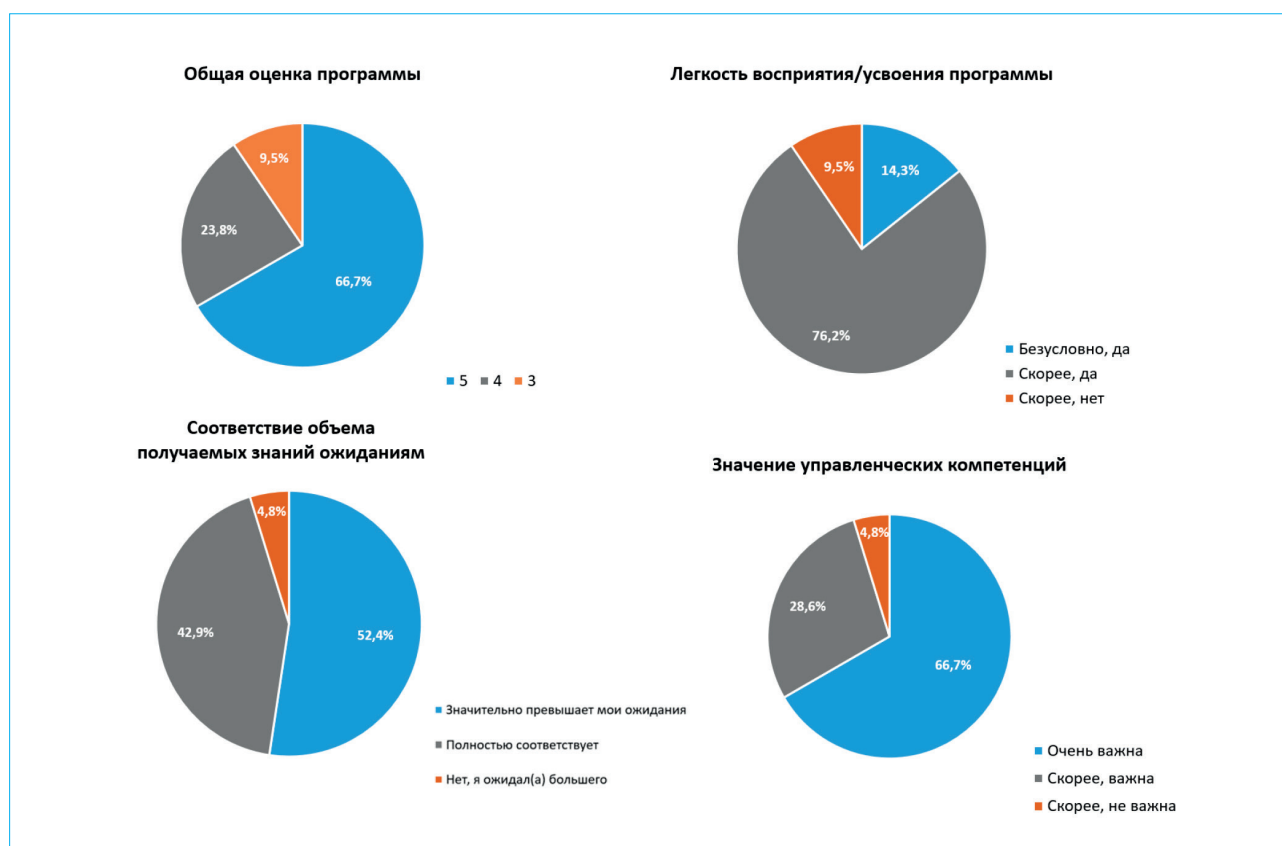
#### **Управленческие компетенции в сфере здравоохранения**

Формирование специалистов, способных решать качественно новые задачи, возможно только в среде, способствующей развитию личностных и профессиональных компетенций [21]. Новые программы обучения позволяют получить помимо стандартного набора компетенций исследовательские, управленческие, предпринимательские и другие компетенции [20]. Современное здравоохранение требует от медицинских специалистов не только глубоких профессиональных знаний, но и развитых управленческих компетенций. Внедрение в образовательную программу профиля «Моделирование здоровья» дополнительной практики «Управление в сфере здравоохранения» в виде стажировок в подразделениях региональных и федеральных органов здравоохранения, а также в крупных биотехнологических

компаниях — индустриальных партнерах университета — является уникальным шагом в подготовке врачей нового поколения. Такая практика позволяет студентам получить опыт работы в различных управленческих структурах здравоохранения, познакомиться с принципами организации и управления медицинской помощью, а также оценить роль биотехнологий в развитии современной медицины. Это способствует формированию у студентов управленческих навыков, таких как планирование, организация, координация, анализ и решение проблем, что в будущем позволит им эффективнее строить свою карьеру в здравоохранении и стать врачами-экспертами национального уровня.

#### **Результаты анкетирования обучающихся**

При внедрении в практику любой новой образовательной программы обязательным и важным шагом является получение обратной связи от обучающихся. Мы провели анкетирование среди студентов первого и второго курсов, которые обучаются по программе «Моделирование здоровья». Анкетирование включало в себя 9 вопросов с вариантами ответов, в качестве десятого вопроса было оставлено свободное поле (вопрос открытого типа), куда обучающиеся могли внести свои пожелания и комментарии. Анонимный опрос проводился при помощи сервиса «Яндекс-формы», все обучающиеся дали согласие



**Рисунок 4.** Сводные данные анкетирования студентов профиля «Моделирование здоровья»

**Figure 4.** Summary data of the survey of students majoring in “Health Modeling”

на участие в данном опросе. Проанализированы данные 21 респондента<sup>3</sup>. Полный текст вопросов и структура полученных ответов представлены в Приложении.

По результатам анкетирования абсолютное большинство обучающихся продемонстрировало положительные впечатления от обучения по программе «Моделирование здоровья», отметив высокое значение освоения управленческих и цифровых компетенций, а также важность углубленного изучения иностранного языка (рис. 4).

## Заключение

Внедрение интегративного органно-системного принципа в российское медицинское образование, впервые реализованное в Сеченовском Университете, представляет собой значительный шаг вперед в подготовке медицинских кадров России. Данный подход, успешно зарекомендовавший себя в ряде зарубежных стран, отличается от традиционного подхода, сосредоточенного на изучении отдельных дисциплин с четким разделением на фундаментальные и клинические науки.

## Приложение

1. Оцените свои впечатления от обучения по программе «Моделирование здоровья» в целом от 1 до 5 (где 1 — абсолютно негативные впечатления, а 5 — максимально положительные впечатления).
2. Легко ли воспринимается и усваивается программа изучаемых модулей?
  - совсем нет
  - скорее нет
  - скорее да
  - безусловно да
3. Соответствует ли объем знаний, которые вы получаете при обучении по программе «Моделирование здоровья», вашим ожиданиям?
  - нет, я ожидал(а) большего
  - полностью соответствует
  - значительно превышает мои ожидания
4. Насколько важной для вас является возможность приобретения управленческих компетенций в ходе обучения?
  - совсем не важна
  - скорее не важна
  - скорее важна
  - очень важна
5. Насколько важным для вас является раннее погружение в клиническую практику в ходе обучения?
  - совсем не важно
  - скорее не важно
  - скорее важно
  - очень важно
6. Насколько для вас важно наличие лабораторных практикумов?
  - совсем не важно

<sup>3</sup> Обучение на образовательной программе Лечебное дело по профилю «Моделирование здоровья» осуществляется на внебюджетной основе.

- скорее не важно
  - скорее важно
  - очень важно
7. Насколько для вас важно получение цифровых компетенций в ходе обучения (принципов работы с большими данными, искусственным интеллектом, алгоритмами машинного обучения в медицине)?
    - совсем не важно
    - скорее не важно
    - скорее важно
    - очень важно
  8. Насколько для вас важна возможность углубленного изучения английского языка в ходе обучения по программе «Моделирование здоровья»?
    - не важно, т. к. я достаточно хорошо владею английским языком
    - не важно, т. к. я не считаю хорошее знание английского языка необходимым для своей дальнейшей карьеры
    - важно, т. к. я хочу усовершенствовать свой уровень медицинского английского языка
  9. Насколько для вас важна возможность зарубежных стажировок в рамках обучения?
    - совсем не важна
    - скорее не важна
    - скорее важна
    - очень важна
  10. Мы благодарим вас за участие в опросе! Если у вас есть пожелания или комментарии, оставьте их, пожалуйста, в этой графе.

### Литература / References

1. Сучков С.В., Абз Х., Антонова Е.Н., Барах П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):7–14. [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):7–14. (In Russ.). DOI: 1027-4065-2017-62-3-7-14]
2. Chang A.Y., Skirbekk V.F., Tyrovolas S., Kassebaum N.J., Dieleman J.L. Measuring population ageing: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019;4(3):e159–67. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30019-2
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года (Распоряжение Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р). [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ “On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”. Strategy of Actions in the Interests of Senior Citizens in the Russian Federation until 2025 (Order of the Government of the Russian Federation of February 5, 2016 No. 164-r). (In Russ.)].
5. Национальный проект «Демография» (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам; протокол № 16 от 24 декабря 2018 г.). [National project “Demography” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects; protocol No. 16 of December 24, 2018). (In Russ.)].
6. Государственная программа «Развитие здравоохранения» (Постановление Правительства Российской Федерации № 1640 от 26 декабря 2017 г.). [State program “Healthcare development” (Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1640 of December 26, 2017) (In Russ.)].
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1177н от 29 октября 2020 г. «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1177n of October 29, 2020 “On approval of the Procedure for organizing and implementing the prevention of non-communicable diseases and implementing measures to promote a healthy lifestyle in medical organizations”. (In Russ.)].
8. Лутохина Ю.А., Гончарова Е.В., Павлов Ч.С., Литвинова Т.М., Волель Б.А. Междисциплинарный консилуим как оптимальный способ интеграции клинических дисциплин и развития исследовательского мышления. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2024;15(1):8–23. [Lutokhina Yu.A., Goncharova E.V., Pavlov Ch.S., Litvinova T.M., Volel’ B.A. Multidisciplinary consultation as an optimal way for integration of clinical disciplines and development of scientific thinking. Medical education and professional development. 2024;15(1):8–23. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2220-8453-2024-15-1-8-23
9. Panda M., Panda S., Nanda S., Panda M., Garabadu S. Traditional teaching versus integrated teaching in undergraduate medical curriculum, a comparative study. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2019;5(5):5–6. DOI: 10.21276/aimdr.2019.5.5.AT1

10. Abbas S., Sadiq N., Zehra T., Ullah I., Adeeb H. Comparison of performance of undergraduate medical students trained in conventional and integrated curriculums. *International Journal of Academic Medicine*. 2022;8(2):109–15. DOI: 10.4103/ijam.ijam\_112\_21
11. Maizes V., Schneider C., Bell I., Weil A. Integrative medical education: Development and implementation of a comprehensive curriculum at the University of Arizona. *Acad Med*. 2002;77(9):851–60. DOI: 10.1097/00001888-200209000-00003
12. Bandaranayake R.C. The integrated medical curriculum. CRC Press, 2022.
13. Lugg W. The biopsychosocial model — history, controversy and Engel. *Australas Psychiatry*. 2022;30(1):55–9. DOI: 10.1177/10398562211037333
14. Snyman W.D., Kroon J. Vertical and horizontal integration of knowledge and skills — a working model. *Eur J Dent Educ*. 2005;9(1):26–31. DOI: 10.1111/j.1600-0579.2004.00355.x
15. Kapitonova M.Y., Gupalo S.P., Dydykin S.S., Vasil'ev Yu.L., Mandrikov V.B., Klauchek S.V., et al. Is it time for transition from the subject-based to the integrated preclinical medical curriculum? *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(2):e0213. DOI: 10.15275/ru-somj.2020.0213
16. Fraser S., Wright A.D., van Donkelaar P., Smirl J.D. Cross-sectional comparison of spiral versus block integrated curriculums in preparing medical students to diagnose and manage concussions. *BMC Med Educ*. 2019;19(1):17. DOI: 10.1186/s12909-018-1439-0
17. Бордовский С.П., Волчкова Е.А., Романова Ю.А., Панченко А.А., Лутوخина Ю.А., Рубцов М.А. и др. Индивидуальная образовательная траектория как инструмент формирования предпринимательских компетенций у студентов медицинского вуза. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2024;15(3):8–20. [Bordovskiy S.P., Volchkova E.A., Romanova Yu.A., Panchenko A.A., Lutokhina Yu.A., Rubtsov M.A., et al. Individual educational trajectory as a tool for developing students' entrepreneurial competencies in medical university. *Medical education and professional development*. 2024;15(3):8–20. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2220-8453-2024-15-3-8-20
18. Dornan T., Littlewood S., Margolis S.A., Scherpbier A., Spencer J., Ypinazar V. How can experience in clinical and community settings contribute to early medical education? A BEME systematic review. *Med Teach*. 2006;28(1):3–18. DOI: 10.1080/01421590500410971
19. Tayade M.C., Latti R.G. Effectiveness of early clinical exposure in medical education: Settings and scientific theories — Review. *J Educ Health Promot*. 2021;10:117. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_988\_20
20. Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Литвинова Т.М., Волель Б.А. Модели медицинского образования: исторические аспекты, современное состояние, проблемы. *Медицинская этика*. 2022;3:44–50. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Litvinova T.M., Volel' B.A. The models of medical education: Historical aspects, current condition and concerns. *Medical Ethics*. 2022;3:44–50. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/medet.2022.051
21. Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Киреева Н.В., Дудник Е.Н., Воронова Е.И., Литвинова Т.М. и др. Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4S):3481. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Kireeva N.V., Dudnik E.N., Voronova E.I., Litvinova T.M., et al. Educational priorities and programs for the development of research competencies in science-based medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4S):3481. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3481
22. Assessment methods in medical education. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2008;2(2):3-7.
23. Tauber S.K., Thakkar V.J., Pleshek M.A. How does the type of expected evaluation impact students' self-regulated learning? *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*. 2022;11(1):106–19.
24. Pernar L.I.M., Askari R., Breen E.M. Oral examinations in undergraduate medical education — What is the 'value added' to evaluation? *Am J Surg*. 2020;220(2):328–33. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.12.031

### Сведения об авторах

**Литвинова Мария Михайловна\*** — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель заведующего кафедрой медицинской генетики по научной работе, руководитель образовательных программ Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: litvinova\_m\_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3768>

**Хамидулина Марианна Сергеевна** — специалист по учебно-методической работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: khamidulina\_m\_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-3696>

**Литвинова Татьяна Михайловна** — кандидат фармацевтических наук, доцент, проректор по учебной работе, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Information about the authors

**Maria M. Litvinova\*** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Head of Department for Research, Department of Medical Genetics; Head of Educational Programs, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: litvinova\_m\_m@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3768>

**Marianna S. Khamidulina** — Specialist in Educational and Methodological Work of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact Information: khamidulina\_m\_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-3696>

**Tatiana M. Litvinova** — Cand. Sci. (Pharm.), Docent, Vice-Rector for Academic Affairs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: litvinova\_t\_m\_1@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

**Лутوخина Юлия Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, заместитель директора по учебной и клинической работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: lutokhina\_yu\_a@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская д 6, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

**Дудник Елена Николаевна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dudnik\_e\_n@staff.sechenov.ru;  
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Киреева Наталья Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kireeva\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru;  
119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**Ивашкин Константин Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Волеель Беатриса Альбертовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: volel\_b\_a@staff.sechenov.ru;  
119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Литвинова М.М., Литвинова Т.М., Лутوخина Ю.А., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Волеель Б.А.  
**Сбор и обработка материалов:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С., Лутوخина Ю.А.  
**Статистическая обработка:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С.  
**Написание текста:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С.  
**Редактирование:** Литвинова М.М., Ивашкин К.В.  
**Проверка и согласование верстки с авторским коллективом:** Литвинова М.М., Ивашкин К.В.

Contact information: litvinova\_t\_m\_1@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

**Yulia A. Lutokhina** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, Deputy Director for Educational and Clinical Work of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: lutokhina\_yu\_a@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

**Elena N. Dudnik** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: dudnik\_e\_n@staff.sechenov.ru;  
125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Natalia V. Kireeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: kireeva\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru;  
119333, Moscow, Fotiyevoy str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**Konstantin V. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Beatrice A. Volel** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: volel\_b\_a@staff.sechenov.ru;  
119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Litvinova M.M., Litvinova T.M., Lutokhina Yu.A., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Volel B.A.  
**Collection and processing of the material:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S., Lutokhina Yu.A.  
**Statistical processing:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S.  
**Writing of the text:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S.  
**Editing:** Litvinova M.M., Ivashkin K.V.  
**Proof checking and approval with authors:** Litvinova M.M., Ivashkin K.V.

Поступила: 30.03.2025 Принята: 03.04.2025 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 30.03.2025 Accepted: 03.04.2025 Published: 30.04.2025



# Health Modeling — An Innovative Educational Program for the General Medicine Specialty

Maria M. Litvinova\*, Marianna S. Khamidulina, Tatiana M. Litvinova, Yulia A. Lutokhina, Elena N. Dudnik, Natalia V. Kireeva, Konstantin V. Ivashkin, Beatrice A. Volel

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

**Aim:** to present the principles and distinctive features of the innovative educational program “Health Modeling” for the General Medicine specialty, aimed at refocusing medical training toward proactive health preservation and disease prevention.

**Key points.** The “Health Modeling” profile was introduced in 2023 at Sechenov University in response to the need to shift the focus of physicians’ work from treating existing diseases to effectively preventing the development of pathologies. This approach aligns with the global healthcare strategy of maintaining population health and increasing the duration of healthy life. The program seeks to equip students with a comprehensive set of competencies for preserving patient and public health using the latest advances in medical science and technology. Distinctive features of the curriculum include interdisciplinary modules structured by organ systems and a spiral progression of content, early immersion of students into clinical practice from the first year, and the translation of cutting-edge scientific knowledge into education through hands-on laboratory practicums. In the senior years, the learning trajectory is individualized, and students acquire healthcare management skills through internships in federal and regional healthcare institutions. Sechenov University is the first in Russia to implement such an integrated, organ system-based curriculum within the General Medicine specialty.

**Conclusion.** The “Health Modeling” educational program represents a significant step forward in modernizing medical education with an emphasis on preventive care. This model prepares a new generation of physicians oriented toward health preservation at both individual and population levels and should be of interest to medical educators and administrators seeking to update training programs in line with contemporary global health challenges.

**Keywords:** health modeling, interdisciplinary module, problem-based learning, organ-system principle, general medicine, innovative educational program

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

**For citation:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S., Litvinova T.M., Lutokhina Yu.A., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Ivashkin K.V., Volel B.A. Health Modeling — An Innovative Educational Program for the General Medicine Specialty. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-7-17>

## Моделирование здоровья — инновационная образовательная программа лечебного дела

М.М. Литвинова\*, М.С. Хамидулина, Т.М. Литвинова, Ю.А. Лутохина, Е.Н. Дудник, Н.В. Киреева, К.В. Ивашкин, Б.А. Волель

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

**Цель:** представить принципы построения и отличительные особенности инновационной образовательной программы по специальности «Лечебное дело» (профиль «Моделирование здоровья»), направленной на переориентацию подготовки врачей на проактивное сохранение здоровья и профилактику заболеваний.

**Основные положения.** Профиль «Моделирование здоровья» был введен в 2023 г. в Сеченовском Университете в ответ на необходимость сместить фокус работы врача с лечения уже имеющихся заболеваний на эффективное предотвращение развития патологических состояний у человека. Этот подход соответствует глобальной стратегии здравоохранения, направленной на поддержание здоровья населения и увеличение продолжительности жизни, свободной от хронических заболеваний. Программа призвана обеспечить студентов полным комплексом необходимых компетенций для сохранения здоровья пациентов и общества с использованием новейших достижений медицинской науки и технологий. Отличительными особенностями данной образовательной модели являются междисциплинарные модули, структурированные по органно-системному принципу с применением спирального подхода и принципов проблемно-ориентированного обучения, раннее погружение студентов в клиническую практику с первого курса, а также трансляция передовых научных знаний в учебный процесс через лабораторные практикумы. На старших курсах траектория

обучения индивидуализируется и обучающиеся приобретают управленческие компетенции в сфере здравоохранения, проходя практику в федеральных и региональных медицинских организациях. Сеченовский университет стал первым вузом в России, реализовавшим подобную интегрированную программу на основе междисциплинарных модулей.

**Заключение.** Образовательная программа «Моделирование здоровья» является значительным шагом вперед в модернизации медицинского образования с упором на профилактическую медицину. Данная модель позволяет подготовить новое поколение врачей, ориентированных на сохранение здоровья как отдельных пациентов, так и общества в целом, и представляет интерес для преподавателей и администрации медицинских вузов, стремящихся совершенствовать образовательные программы в соответствии с современными вызовами мирового здравоохранения.

**Ключевые слова:** моделирование здоровья, междисциплинарный модуль, проблемно-ориентированное обучение, органно-системный принцип, лечебное дело, инновационная образовательная программа

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С., Литвинова Т.М., Лутохина Ю.А., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Ивашкин К.В., Волель Б.А. Моделирование здоровья — инновационная образовательная программа лечебного дела. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-7-17>

## Introduction

For many years, medicine focused on treating diseases, relieving symptoms, and combating existing illnesses [1]. However, in recent years a significant transformation has occurred in the paradigm of global healthcare, implying the need for maximally effective preservation of human health by preventing the development of pathological conditions. Unfortunately, in Russia patients encounter age-associated diseases such as cardiovascular pathology, diabetes mellitus, and oncological diseases at an average age of 63, much earlier than in other countries [2, 3]. This trend requires urgent measures aimed at the development of preventive personalized medicine and improvement of the healthcare system as a whole. In this regard, state programs are being actively implemented in the Russian Federation, whose strategic goals are disease prevention, promotion of healthy lifestyles, support of active longevity, and protection of public health in general<sup>1</sup> [4–7].

These changes in healthcare principles pose an important task for medical education — to provide the labor market with a new generation of specialists capable of effectively maintaining health at both the individual patient level and the population level. This requires a comprehensive understanding of all processes occurring in the human body at various levels, the ability to synthesize and analyze multi-format data on patients' health

status, and the application of modern achievements of medical science and technology.

Sechenov University has traditionally held a leading position in implementing innovative solutions in medical education in Russia. The University's development program envisions the creation of a model of a world-class research medical university with no analogues in Russia. Successful realization of this task requires a transition to a new paradigm of medical education, based on strengthening interdisciplinary connections and fostering research thinking in students [8].

All of the above formed the basis for creating the innovative educational program for the General Medicine specialty with the "Health Modeling" profile, which was launched as a pilot project at Sechenov University.

It should be noted that within this educational program, for the first time in Russia, an integrated organ-system principle of teaching has been implemented. This approach to education focuses on the interconnection of fundamental and clinical disciplines in the study of various body systems in interdisciplinary modules and has a number of advantages compared to traditional medical education based on sequential study of separate subjects [9–12].

Below, we describe the main principles of building the innovative educational program for the General Medicine specialty in the "Health Modeling" profile.

<sup>1</sup> According to the Decree of the President of the Russian Federation No. 474 dated July 21, 2020, "On the national development goals of the Russian Federation for the period up to 2030", the following objectives were established: increasing life expectancy to 78 years, raising healthy life expectancy to 67 years, creating conditions to increase the proportion of citizens leading a healthy lifestyle, forming a system for motivating citizens towards a healthy lifestyle, and developing a program for systematic support of the quality of life for the elderly population.

## Design of the educational program

### Interdisciplinary modules

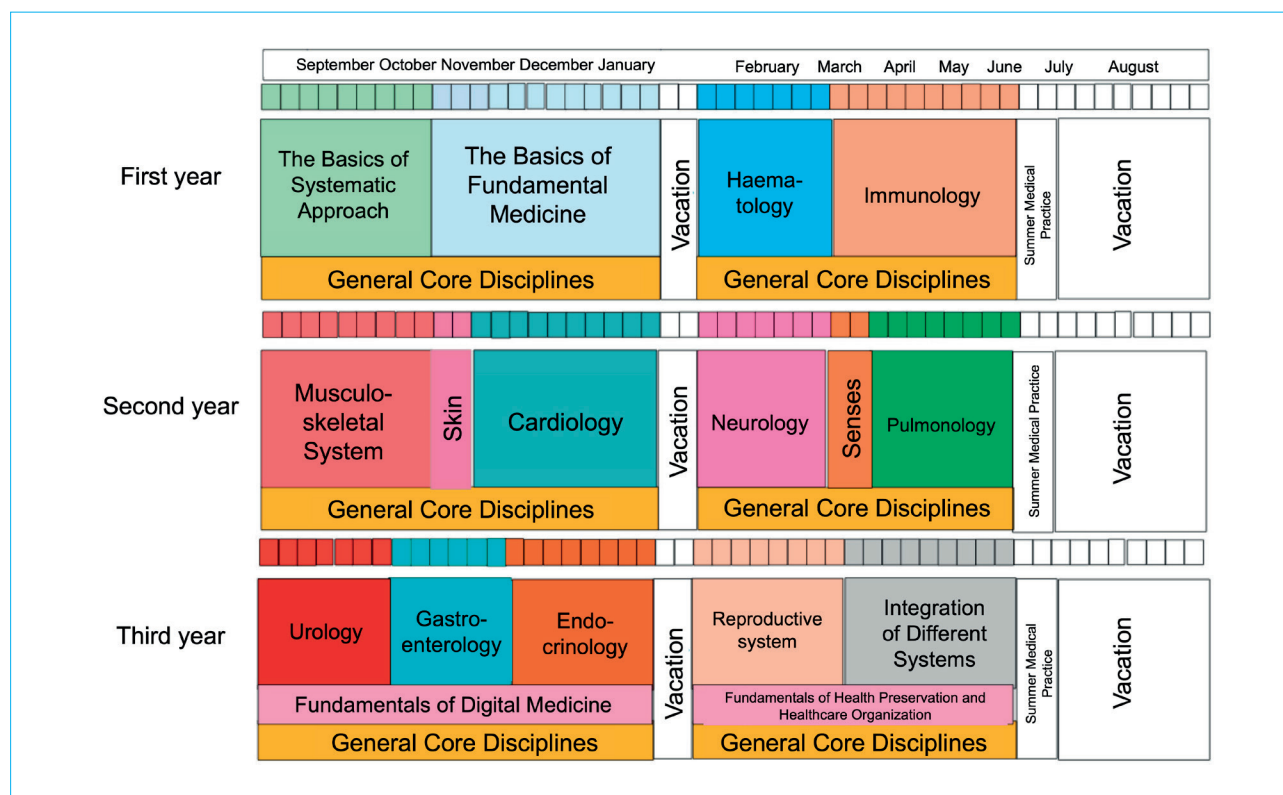
Unlike the traditional model of teaching in preclinical departments that is usually used in medical education in our country, the “Health Modeling” track is structured on an integrated modular principle. Each module is interdisciplinary, and therefore a number of the university’s educational and laboratory units are involved in it. Training students using an organ-system approach entails dividing the curriculum into modules, each dedicated to a separate organ system. During the first three years of study in the “Health Modeling” track, ten organ systems are covered through modules: the hematopoietic system, the immune system, the musculoskeletal system and skin (integumentary system), the cardiovascular system, the respiratory system, the digestive system, the nervous system and sense organs, the urinary system, the endocrine system, and the reproductive system.

For successful mastery of the material on organ systems, the first semester of the first year includes two interdisciplinary modules “Fundamentals of a Systematic Approach” and “Fundamentals of

Fundamental Medicine”, which are necessary for students to acquire basic knowledge in a number of fundamental disciplines while mastering universal and general professional competencies. The curriculum of these first two introductory modules includes the basics of Latin, normal physiology, histology, pathological anatomy, pathophysiology, microbiology, biochemistry, pharmacology, and medical genetics.

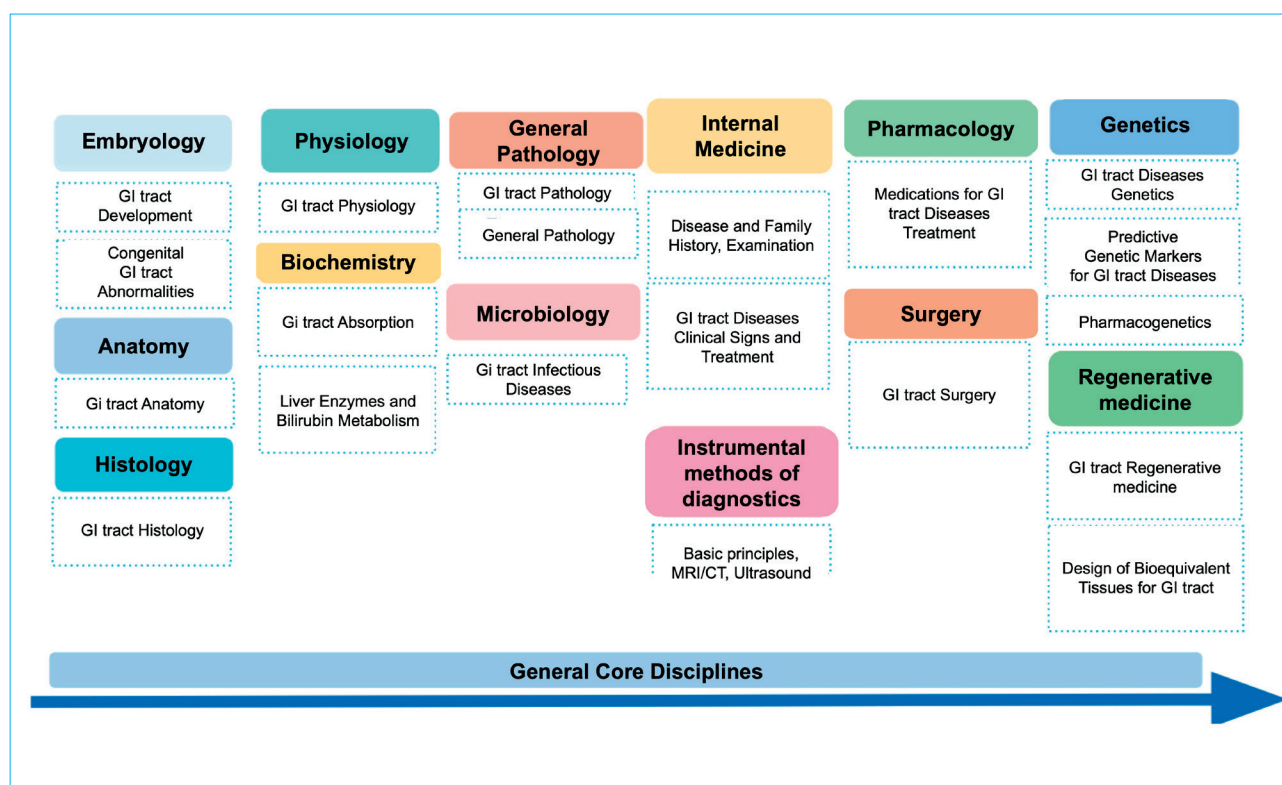
To ensure understanding of the body’s functioning as a single whole, after completing the modules on individual organ systems a final interdisciplinary module called “Integration of Systems” is provided. This module allows students to broaden their understanding of the interconnection of various body systems by studying the multi-organ and multi-system nature of damage in different diseases, as well as to deepen their insight into the problem of comorbid conditions and the influence of various exogenous and socio-psychological risk factors on the human body within the framework of the biopsychosocial model of human pathology development [13].

Within each interdisciplinary organ-system module, students study the anatomy, histology, physiology, pathophysiology, pathology, medical



**Figure 1.** Scheme of the curriculum for semesters 1–6 of the innovative educational program General Medicine in the Health Modeling profile

**Рисунок 1.** Схема учебного плана 1–6-го семестров обучения инновационной образовательной программы лечебное дело по профилю «Моделирование здоровья»



**Figure 2.** Example of an interdisciplinary module on the digestive system

**Рисунок 2.** Пример междисциплинарного модуля по пищеварительной системе

genetics, biochemistry, basics of diagnostics, and principles of treatment of the most common diseases of the given organ system. Figure 2 presents an example of the structure of an interdisciplinary module on the digestive system, which involves more than ten different subdivisions of the university.

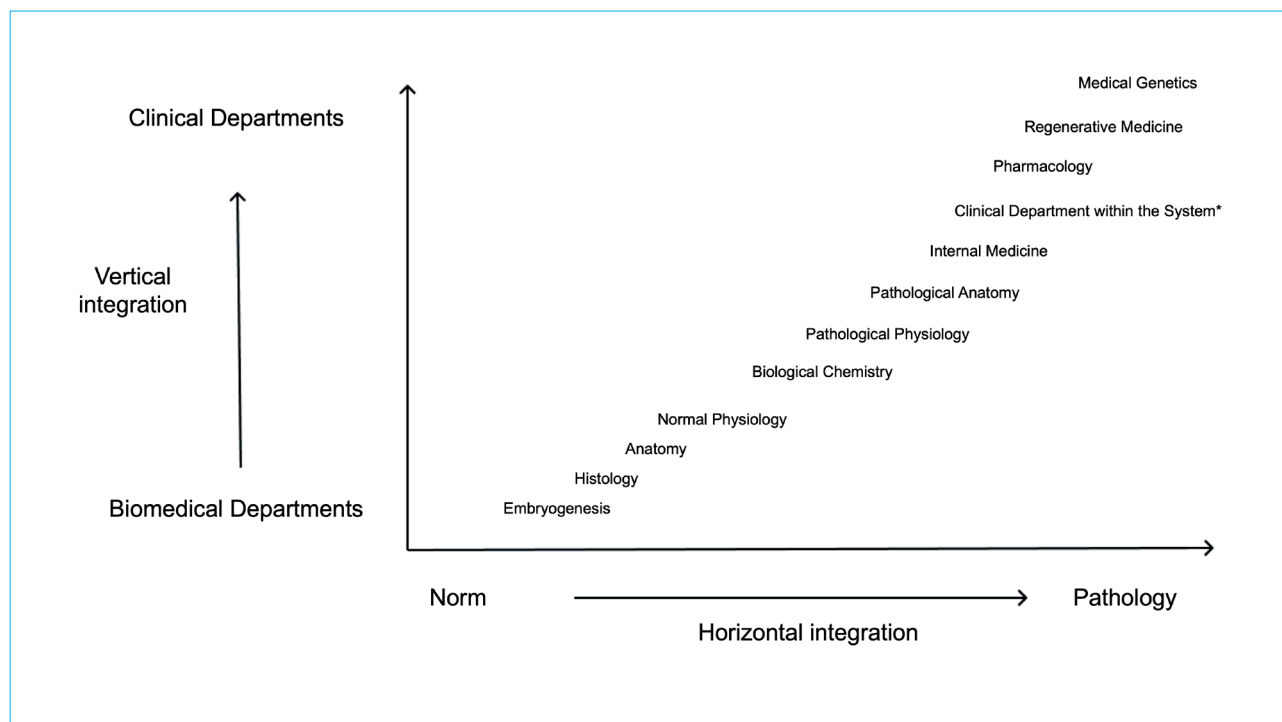
The structure of each module provides for “horizontal” and “vertical” integration of knowledge when studying an organ system, which develops systemic and interdisciplinary thinking in students (Fig. 3). Vertical integration implies a sequential progression of the learning process from biomedical sciences to clinical sciences, while horizontal integration involves studying the organ system from normal state to pathology [14]. This approach ensures that organ systems are studied at different levels — from molecular-genetic, through embryological, to cellular, organ, and system-level understanding of material in normal and pathological states. Vertical integration strengthens the link between preclinical and clinical knowledge [14]. Training in preclinical departments becomes more focused on clinical practice, and training in clinical departments becomes more structured and relies on the fundamental clinically oriented disciplines of the module [14]. As a result,

learning through interdisciplinary modules contributes to greater student engagement in the educational process.

### **Spiral principle of curriculum organization**

The spiral principle of curriculum organization, which within the framework of vertical integration entails a gradual complication and deepening of knowledge from year to year, has deep roots in the history of medical education. This principle was consciously applied for the first time in the 19th century, when medical schools began moving from narrowly specialized training to a more comprehensive approach [15]. The spiral principle allows students to be introduced more effectively to the world of medicine, gradually revealing to them the complexity and multifaceted nature of medical science. In the modern system of medical education, the spiral principle is foundational, allowing students to consolidate and deepen their knowledge with each year of study, forming a holistic understanding of medical science and practice [16].

In the educational program of the “Health Modeling” track, the spiral principle is realized, among other ways, by revisiting clinical disciplines tied to the pathology of a specific organ system in later years of training. For example, in



**Figure 3.** Vertical and horizontal integration within the organ system; \* – each system corresponds to a clinical department: for example, when studying the module “Digestive system”, the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology is integrated into the program

**Рисунок 3.** Вертикальная и горизонтальная интеграция в рамках системы органов; \* – каждой системе соответствует клиническая кафедра: например, при изучении модуля «Пищеварительная система» в программу интегрируется кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии

the “Digestive System” module, which is studied by students in the early years, students learn how the gastrointestinal tract functions in normal and pathological states at various levels of its organization and operation, and also gain an initial understanding of the most common pathologies affecting the digestive system that are encountered in medical practice, becoming familiar with principles of treatment and prevention of these diseases. In the more advanced years of training, students return to the pathology of the digestive system, studying various diseases of this organ system at a deeper level within elective courses in the field of gastroenterology. Moreover, at this stage students have the option to choose an individual educational trajectory, where they can study this problem either from a therapeutic perspective (“Therapeutic Gastroenterology”) or from the perspective of surgical care for this category of patients (“Surgery of Gastrointestinal Diseases”). This individualization of the educational trajectory in the senior years is based on a competency-based approach and demonstrates an increase in the competitiveness of graduates of Sechenov University’s educational programs [17].

### **Early immersion in clinical practice**

With the development of simulation equipment, the component of real interaction with patients in clinical settings is increasingly disappearing from medical education. In the “Health Modeling” program, certain elements of each interdisciplinary organ-system module take place at the university’s clinical bases, which promotes the earliest possible immersion of students in clinical practice and increases students’ engagement in the educational process. This experience from the very beginning of training allows students to witness the health-care system from the inside, as well as providing a real understanding of preventive care for the population and the role of healthcare professionals in this area [6, 7, 18, 19].

Early immersion in clinical practice, beginning in the first year of study, is a crucial principle of the “Health Modeling” program. This approach allows students from the very start of training to engage with the medical environment, seeing diseases not only in theoretical models but also in the context of direct doctor-patient interaction [6, 7, 18, 19]. The content of each interdisciplinary module includes discussion of clinical cases in a

problem-based learning format, visits with patients in the clinic, and the acquisition of practical skills starting in the first year. This contributes to the development of clinical thinking, the formation of communication skills with patients and medical staff, and the early mastery of practical skills in diagnosis, treatment, and disease prevention.

***Translation of cutting-edge scientific knowledge into the educational process***

Each module of the track includes laboratory practicums in the innovative divisions of Sechenov University's Biomedicine Science & Technology Park, which serve as a key tool for translating cutting-edge scientific knowledge into the educational process. Students have the opportunity to participate in experiments such as skin bioprinting, decellularization of an aortic valve as part of creating valvular bioprostheses, evaluation of hemocompatibility of tissue-engineered constructs, and other promising areas of biomedical research at the Institute of Regenerative Medicine of Sechenov University. Every organ-system module includes a thematic laboratory practicum. For example, in the module "Musculoskeletal System and Skin", under the guidance of mentors, students learn how to culture human mesenchymal stem cells.

To encourage students to apply innovative health-preserving methods in their future practice, each interdisciplinary organ-system module features lectures and master classes by leading experts (opinion leaders) in the relevant clinical fields. For instance, in the "Immune System" module, the students of the "Health Modeling" track were given lectures by leading experts in molecular allergology (Professor Rudolf Valenta from the University of Vienna and by Igor Nabiev, the head of the Nanoparticle Laboratory at the University of Reims, France).

Such sessions allow students to gain hands-on experience with modern equipment and technologies, expand their knowledge of advanced approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of diseases, and develop skills in scientific research. The approach used ensures that students acquire innovative competencies such as forecasting, prediction, prevention, health monitoring and management, and health modeling.

In-depth study of a foreign language by students of the "Health Modeling" track provides them with access to the latest scientific publications, educational materials, and medical literature, and also allows participation in international conferences,

internships, and research projects. The program provides for internships at leading clinical and research centers in Russia and partner countries.

This greatly contributes to the training of highly qualified specialists who are ready to apply innovative methods and advanced technologies not only for diagnosis and treatment, but also for effective prevention of various human pathologies<sup>2</sup> [20, 21].

***Interdisciplinary integrated examination based on solving clinical cases: A new approach to assessing students' knowledge***

With the above-described curriculum structure, a logical question arises regarding the method of periodic assessment.

Although oral examinations are traditionally described in the literature as a method with certain biases in knowledge evaluation [22], some works emphasize that students devote more effort and time when preparing for oral exams than for written exams [23]. We are inclined to agree with the latter view and consider the oral part of the assessment a very important stage in monitoring students' mastery of the material [24].

Assessment for each interdisciplinary module of the program consists of two stages: a centralized test and an oral exam. The centralized test contains a set of multiple-choice questions from each department of the university involved in the module. The number of test items contributed by each department is proportional to the number of credit units of that discipline's material in the module. The oral exam requires students to answer questions in the context of solving interdisciplinary clinical cases developed specifically for this track. Each case integrates material taught by 2–3 departments of the university, whose faculty jointly compose the case scenario and corresponding questions for students. The cases represent clinical scenarios, usually supplemented by a full spectrum of laboratory and instrumental diagnostic data. A portion of the cases include images and photographs of histological slides. Thus, the problem-based learning principle is preserved even during assessment. The examination board for each module includes representatives of all university departments involved in that module. Since each case unites 2–3 departments, for the oral exam the faculty examiners are divided into groups of 2–3 people according to a pre-arranged list of exam cases. In this way, each student at the exam is presented with one case and examined by 2–3 examiners.

<sup>2</sup> In the context of rapid technological development, which began in the mid-20th century, educational requirements have undergone significant changes due to the growing demand for knowledge-intensive specialties. The transformation of education in the medical field is manifested by the active integration of scientific research into medical practice [21].

This approach to conducting intermediate assessments each semester in a medical university is innovative and had not been used previously at Sechenov University.

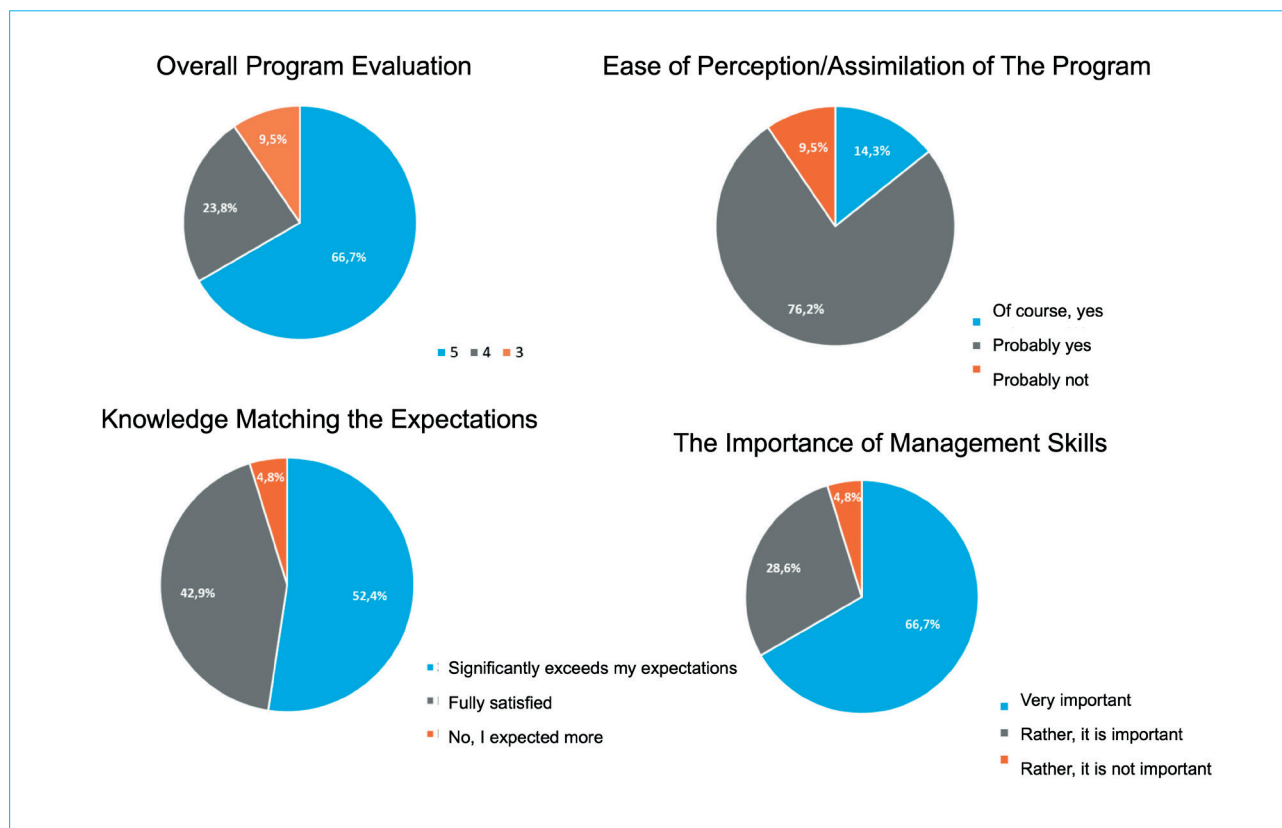
### **Managerial competencies in healthcare**

The formation of specialists capable of solving fundamentally new tasks is possible only in an environment that fosters the development of personal and professional competencies [21]. New training programs allow students to acquire, in addition to the standard set of competencies, also research, managerial, entrepreneurial, and other skills [20]. Modern healthcare demands that medical professionals have not only deep professional knowledge, but also well-developed managerial competencies. The inclusion in the “Health Modeling” curriculum of an additional practicum “Healthcare Management” in the form of internships in departments of regional and federal healthcare authorities, as well as in large biotechnology companies (the university’s industry partners), is a unique step in training a new generation of physicians. Such practice allows students to gain experience

working in various healthcare management structures, become familiar with the principles of organization and management of medical care, and also evaluate the role of biotechnologies in the development of modern medicine. This contributes to the formation of managerial skills in students, such as planning, organization, coordination, analysis, and problem-solving, which will allow them to build their careers more effectively in the future and become national-level expert physicians.

### **Results of the student survey**

When implementing any new educational program, obtaining feedback from students is an essential and important step. We conducted a survey among first- and second-year students who are studying in the “Health Modeling” program. The survey included nine questions with multiple-choice answers, and a tenth question was an open-ended item where students could enter their suggestions and comments. An anonymous survey was carried out using the Yandex Forms service, and all students gave consent to participate. Data from 21 respondents were analyzed<sup>3</sup>. The full text



**Figure 4.** Summary data of the survey of students majoring in “Health Modeling”

**Рисунок 4.** Сводные данные анкетирования студентов профиля «Моделирование здоровья»

<sup>3</sup> Education under the educational program General Medicine, specializing in “Health Modeling”, is conducted on a self-funded basis.

of the questions and the structure of the responses are presented in the Appendix.

According to the survey results, the majority of students reported positive impressions from training in the “Health Modeling” program, noting the high importance of acquiring managerial and digital competencies, as well as the importance of advanced study of the English language (Fig. 4).

## Conclusion

The introduction of an integrative organ-system principle into Russian medical education, implemented for the first time at Sechenov University, represents a significant step forward in the training of medical personnel in Russia. This approach, which has proven itself in a number of foreign countries, differs from the traditional approach focused on the study of separate disciplines with a clear division into fundamental and clinical sciences.

The integrative approach allows the human organism to be considered as a cohesive system,

taking into account the interactions of all organs and systems with each other at various levels, from the molecular-genetic to the organismal and supra-organismal. This makes it possible to train physicians capable of seeing an individual in the context of their life and overall health, considering not only physiological but also psychological, social, and environmental factors affecting their well-being.

The integrative organ-system principle is extremely promising for Russian medical education. Considering the additional innovative components introduced into the “Health Modeling” curriculum model, it allows for the training of a new generation of physicians focused on preserving the health of both individual patients and the nation as a whole, capable of preventing diseases, engaging in prevention, and promoting healthy lifestyles. This approach corresponds to modern trends in medicine aimed at preventive measures and improving the quality of life of the population.

## Appendix

### Survey questions and response options

1. Rate your overall impressions of training in the “Health Modeling” program on a scale from 1 to 5 (where 1 — absolutely negative impressions, and 5 — extremely positive impressions). (Scale of 1–5 was provided for responses.)
2. Is the content of the studied modules easy to perceive and assimilate?
  - not at all
  - rather not
  - rather yes
  - definitely yes
3. Does the volume of knowledge that you are obtaining in the “Health Modeling” program meet your expectations?
  - no, I expected more
  - fully meets my expectations
  - significantly exceeds my expectations
4. How important is the opportunity to acquire managerial competencies during the training for you?
  - not at all important
  - rather not important
  - rather important
  - very important
5. How important is early immersion in clinical practice during the training for you?
  - not at all important
  - rather not important
  - rather important
  - very important
6. How important is the presence of laboratory practicums for you?
  - not at all important
  - rather not important
  - rather important
  - very important

7. How important is acquiring digital competencies during the training (principles of working with big data, artificial intelligence, machine learning algorithms in medicine)?
  - not at all important
  - rather not important
  - rather important
  - very important
8. How important is the opportunity for in-depth study of the English language during training in the “Health Modeling” program for you?
  - not important, since I have a sufficiently good command of English
  - not important, since I do not consider strong English proficiency necessary for my future career
  - important, since I want to improve my level of medical English
9. How important is the opportunity for internships abroad as part of the training for you?
  - not at all important
  - rather not important
  - rather important
  - very important
10. Thank you for participating in the survey! If you have any suggestions or comments, please leave them in the field below. (Open-ended question for free-form feedback.)

## References / Литература

1. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барах П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):7–14. [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):7–14. (In Russ.). DOI: 1027-4065-2017-62-3-7-14]
2. Chang A.Y., Skirbekk V.F., Tyrovolas S., Kassebaum N.J., Dieleman J.L. Measuring population ageing: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019;4(3):e159–67. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30019-2
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года (Распоряжение Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р). [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ “On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”. Strategy of Actions in the Interests of Senior Citizens in the Russian Federation until 2025 (Order of the Government of the Russian Federation of February 5, 2016 No. 164-r). (In Russ.).]
5. Национальный проект «Демография» (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам; протокол № 16 от 24 декабря 2018 г.). [National project “Demography” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects; protocol No. 16 of December 24, 2018). (In Russ.).]
6. Государственная программа «Развитие здравоохранения» (Постановление Правительства Российской Федерации № 1640 от 26 декабря 2017 г.). [State program “Healthcare development” (Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1640 of December 26, 2017) (In Russ.).]
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1177н от 29 октября 2020 г. «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1177n of October 29, 2020 “On approval of the Procedure for organizing and implementing the prevention of non-communicable diseases and implementing measures to promote a healthy lifestyle in medical organizations”. (In Russ.).]
8. Лутوخина Ю.А., Гончарова Е.В., Павлов Ч.С., Литвинова Т.М., Волель Б.А. Междисциплинарный консилум как оптимальный способ интеграции клинических дисциплин и развития исследовательского мышления. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2024;15(1):8–23. [Lutokhina Yu.A., Goncharova E.V., Pavlov Ch.S., Litvinova T.M., Volel’ B.A. Multidisciplinary consultation as an optimal way for integration of clinical disciplines and development of scientific thinking. Medical education and professional development. 2024;15(1):8–23. (In Russ.).] DOI: 10.33029/2220-8453-2024-15-1-8-23
9. Panda M., Panda S., Nanda S., Panda M., Garabadu S. Traditional teaching versus integrated teaching in undergraduate medical curriculum, a comparative study. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2019;5(5):5–6. DOI: 10.21276/aimdr.2019.5.5.AT1
10. Abbas S., SadiqN., Zehra T., Ullah I., Adeeb H. Comparison of performance of undergraduate medical students trained in conventional and integrated curriculums. *International Journal of Academic Medicine*. 2022;8(2):109–15. DOI: 10.4103/ijam.ijam\_112\_21
11. Maizes V., Schneider C., Bell T., Weil A. Integrative medical education: Development and implementation of a comprehensive curriculum at the University of Arizona. *Acad Med*. 2002;77(9):851–60. DOI: 10.1097/00001888-200209000-00003

12. *Bandaranayake R.C.* The integrated medical curriculum. *CRC Press*, 2022.
13. *Lugg W.* The biopsychosocial model — history, controversy and Engel. *Australas Psychiatry*. 2022;30(1):55–9. DOI: 10.1177/10398562211037333
14. *Snyman W.D., Kroon J.* Vertical and horizontal integration of knowledge and skills — a working model. *Eur J Dent Educ*. 2005;9(1):26–31. DOI: 10.1111/j.1600-0579.2004.00355.x
15. *Kapitonova M.Y., Gupalo S.P., Dydykin S.S., Vasil'ev Yu.L., Mandrikov V.B., Klauchek S.V., et al.* Is it time for transition from the subject-based to the integrated preclinical medical curriculum? *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(2):e0213. DOI: 10.15275/ru-somj.2020.0213
16. *Fraser S., Wright A.D., van Donkelaar P., Smirl J.D.* Cross-sectional comparison of spiral versus block integrated curriculums in preparing medical students to diagnose and manage concussions. *BMC Med Educ*. 2019;19(1):17. DOI: 10.1186/s12909-018-1439-0
17. *Бордовский С.П., Волчкова Е.А., Романова Ю.А., Панченко А.А., Лутوخина Ю.А., Рубцов М.А. и др.* Индивидуальная образовательная траектория как инструмент формирования предпринимательских компетенций у студентов медицинского вуза. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2024;15(3):8–20. [Bordovskiy S.P., Volchkova E.A., Romanova Yu.A., Panchenko A.A., Lutokhina Yu.A., Rubtsov M.A., et al. Individual educational trajectory as a tool for developing students' entrepreneurial competencies in medical university. *Medical education and professional development*. 2024;15(3):8–20. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2220-8453-2024-15-3-8-20
18. *Dornan T., Littlewood S., Margolis S.A., Scherpbier A., Spencer J., Ypinazar V.* How can experience in clinical and community settings contribute to early medical education? A BEME systematic review. *Med Teach*. 2006;28(1):3–18. DOI: 10.1080/01421590500410971
19. *Tayade M.C., Latti R.G.* Effectiveness of early clinical exposure in medical education: Settings and scientific theories — Review. *J Educ Health Promot*. 2021;10:117. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_988\_20
20. *Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Литвинова Т.М., Волеь Б.А.* Модели медицинского образования: исторические аспекты, современное состояние, проблемы. *Медицинская этика*. 2022;3:44–50. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Litvinova T.M., Volel' B.A.] The models of medical education: Historical aspects, current condition and concerns. *Medical Ethics*. 2022;3:44–50. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/medet.2022.051
21. *Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Киреева Н.В., Дудник Е.Н., Воронова Е.И., Литвинова Т.М. и др.* Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4S):3481. [Pavlov Ch.S., Kovalevskaya V.I., Kireeva N.V., Dudnik E.N., Voronova E.I., Litvinova T.M., et al. Educational priorities and programs for the development of research competencies in science-based medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4S):3481. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3481
22. Assessment methods in medical education. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2008;2(2):3-7.
23. *Tauber S.K., Thakkar V.J., Pleshek M.A.* How does the type of expected evaluation impact students' self-regulated learning? *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*. 2022;11(1):106–119.
24. *Pernar L.I.M., Askari R., Breen E.M.* Oral examinations in undergraduate medical education — What is the 'value added' to evaluation? *Am J Surg*. 2020;220(2):328–33. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.12.031

### Information about the authors

**Maria M. Litvinova\*** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Head of Department for Research, Department of Medical Genetics; Head of Educational Programs, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: litvinova\_m\_m@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3768>

**Marianna S. Khamidulina** — Specialist in Educational and Methodological Work of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact Information: khamidulina\_m\_s@staff.sechenov.ru  
119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-3696>

**Tatiana M. Litvinova** — Cand. Sci. (Pharm.), Docent, Vice-Rector for Academic Affairs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: litvinova\_t\_m\_1@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

### Сведения об авторах

**Литвинова Мария Михайловна\*** — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель заведующего кафедрой медицинской генетики по научной работе, руководитель образовательных программ Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: litvinova\_m\_m@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3768>

**Хамидулина Марианна Сергеевна** — специалист по учебно-методической работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: khamidulina\_m\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-3696>

**Литвинова Татьяна Михайловна** — кандидат фармацевтических наук, доцент, проректор по учебной работе, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: litvinova\_t\_m\_1@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Yulia A. Lutokhina** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, Deputy Director for Educational and Clinical Work of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: lutokhina\_yu\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

**Elena N. Dudnik** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dudnik\_e\_n@staff.sechenov.ru; 125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Natalia V. Kireeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kireeva\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119333, Moscow, Fotiyevoy str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

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

Contact information: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Beatrice A. Volel** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: volel\_b\_a@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Litvinova M.M., Litvinova T.M., Lutokhina Yu.A., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Volel B.A.

**Collection and processing of the material:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S., Lutokhina Yu.A.

**Statistical processing:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S.

**Writing of the text:** Litvinova M.M., Khamidulina M.S.

**Editing:** Litvinova M.M., Ivashkin K.V.

**Proof checking and approval with authors:** Litvinova M.M., Ivashkin K.V.

**Лутوخина Юлия Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, заместитель директора по учебной и клинической работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lutokhina\_yu\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская д 6, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

**Дудник Елена Николаевна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dudnik\_e\_n@staff.sechenov.ru; 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Киреева Наталья Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kireeva\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**Ивашкин Константин Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Волель Беатриса Альбертовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики, директор Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: volel\_b\_a@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Литвинова М.М., Литвинова Т.М., Лутوخина Ю.А., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Волель Б.А.

**Сбор и обработка материалов:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С., Лутوخина Ю.А.

**Статистическая обработка:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С.

**Написание текста:** Литвинова М.М., Хамидулина М.С.

**Редактирование:** Литвинова М.М., Ивашкин К.В.

**Проверка и согласование верстки с авторским коллективом:** Литвинова М.М., Ивашкин К.В.

Submitted: 30.03.2025 Accepted: 03.04.2025 Published: 30.04.2025  
Поступила: 30.03.2025 Принята: 03.04.2025 Опубликовано: 30.04.2025



# Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита: от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт

Е.Д. Федоров<sup>1,2</sup>, В.О. Кайбышева<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Горбачев<sup>1,2</sup>, А.И. Мокрицкий<sup>1</sup>,  
Л.М. Михалева<sup>2,3</sup>, К.С. Масленкина<sup>2,3</sup>, С.Г. Шаповальянц<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель:** систематизировать литературные и собственные данные об эндоскопической семиотике эозинофильного эзофагита.

**Основные положения.** Эозинофильный эзофагит — хроническое воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, развитием субэпителиального и подслизистого фиброза, приводящими к нарушению функции пищевода, развитию стриктур и сужению просвета пищевода, что клинически проявляется прогрессирующей дисфагией, эпизодами обтурации пищевода пищевым комком. Своевременная диагностика и адекватное лечение эозинофильного эзофагита позволяют предотвратить развитие стриктур и других осложнений.

Установление диагноза базируется на данных эндоскопического исследования с забором большого числа биоптатов (не менее шести) из слизистой оболочки пищевода с подтверждением характерной гистологической картины. Описаны основные и дополнительные эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита, к которым относятся отек, борозды, кольца, экссудат, стриктуры, «кошачий» пищевод, пищевод узкого калибра, пищевод по типу «гофрированной бумаги». В последние годы предложены новые эндоскопические симптомы, такие как множественные полиповидные поражения, изменения слизистой оболочки пищевода по типу «спины анкилозавра» и «гусеничного следа». Несмотря на многообразие эндоскопических изменений, они обладают невысокой специфичностью, их могут пропустить врачи-эндоскописты, что приводит к запоздалой диагностике заболевания. Большие надежды возлагаются на использование эндоскопической аппаратуры высокого разрешения, создание программ искусственного интеллекта для обработки эндоскопического изображения.

**Заключение.** Эзофагогастродуоденоскопия является ключевым методом в диагностике эозинофильного эзофагита: знание эндоскопических признаков заболевания, проведение множественной биопсии из пищевода при подозрении на эозинофильный эзофагит позволит своевременно (еще до развития осложнений) установить диагноз, начать лечение, предотвратить развитие стриктур.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, эзофагогастродуоденоскопия, дисфагия, шкала EREFS

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Шаповальянц С.Г. Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита: от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):18–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-18-36>

## Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: From Its Origins to Current Practice and Innovations. Literature Review and Personal Experience

Evgeny D. Fedorov<sup>1,2</sup>, Valeria O. Kaibysheva<sup>1,2\*</sup>, Evgeny V. Gorbachev<sup>1,2</sup>, Andrey I. Mokritskiy<sup>1</sup>, Liudmila M. Mikhaleva<sup>2,3</sup>, Ksenia S. Maslyonkina<sup>2,3</sup>, Sergey G. Shapovalianc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to systematize literature data and the authors' own findings regarding the endoscopic features of eosinophilic esophagitis.

**Key points.** Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus characterized by marked eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa, as well as subepithelial and submucosal fibrosis. These changes lead to functional impairment of the esophagus, stricture formation, and luminal narrowing, clinically manifesting as progressive dysphagia and episodes of luminal obstruction by a food bolus. Timely diagnosis and appropriate treatment of eosinophilic esophagitis help prevent the development of strictures and other complications.

The diagnosis relies on endoscopic evaluation with the procurement of multiple biopsies (at least six) from the esophageal mucosa to confirm a characteristic histological picture. The main and additional endoscopic findings in eosinophilic esophagitis include edema, linear furrows, rings, exudates, strictures, so-called "feline" esophagus, narrow-caliber esophagus, and the "crepe-paper" esophagus. In recent years, new endoscopic signs have been proposed, such as multiple polypoid lesions, esophageal changes resembling "ankylosaur back" and a "caterpillar track" pattern. Despite the range of possible endoscopic findings, they exhibit relatively low specificity and may be overlooked by endoscopists, leading to delayed diagnosis. High-resolution endoscopic equipment and the development of artificial intelligence programs for image processing hold promise in improving diagnostic accuracy.

**Conclusion.** Esophagogastroduodenoscopy is the key method for diagnosing eosinophilic esophagitis: awareness of the disease's endoscopic signs and taking multiple biopsies from the esophagus when eosinophilic esophagitis is suspected allow early diagnosis — prior to the onset of complications — thereby enabling timely treatment to prevent stricture formation.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, esophagogastroduodenoscopy, dysphagia, EREFS scale

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

**For citation:** Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S., Shapovalianc S.G. Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: From Its Origins to Current Practice and Innovations. Literature Review and Personal Experience. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):18–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-18-36>

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — воспалительное иммуноопосредованное (Т2-типа) заболевание пищевода с хроническим, медленно прогрессирующим течением, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, превышающей 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при увеличении  $\times 400$ , или более 15 эозинофилов в  $0,3 \text{ мм}^2$  (или более 60 эозинофилов в  $\text{мм}^2$ ), развитием субэпителиального и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, эпизоды вклинения пищи в пищевод, рвота проглоченной пищей и др.) [1–3].

За последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости ЭоЭ. По данным систематического обзора и метаанализа (2023 г.), заболеваемость ЭоЭ составляет на сегодняшний день 5,31 заболевших на 100 000 человек в год (95% ДИ: 3,98–6,63; число исследований — 27, выборка — 42 191 506 человек) [4]. ЭоЭ страдают преимущественно лица мужского пола (75 % больных), в основном дети, подростки и молодые взрослые [1, 5, 6].

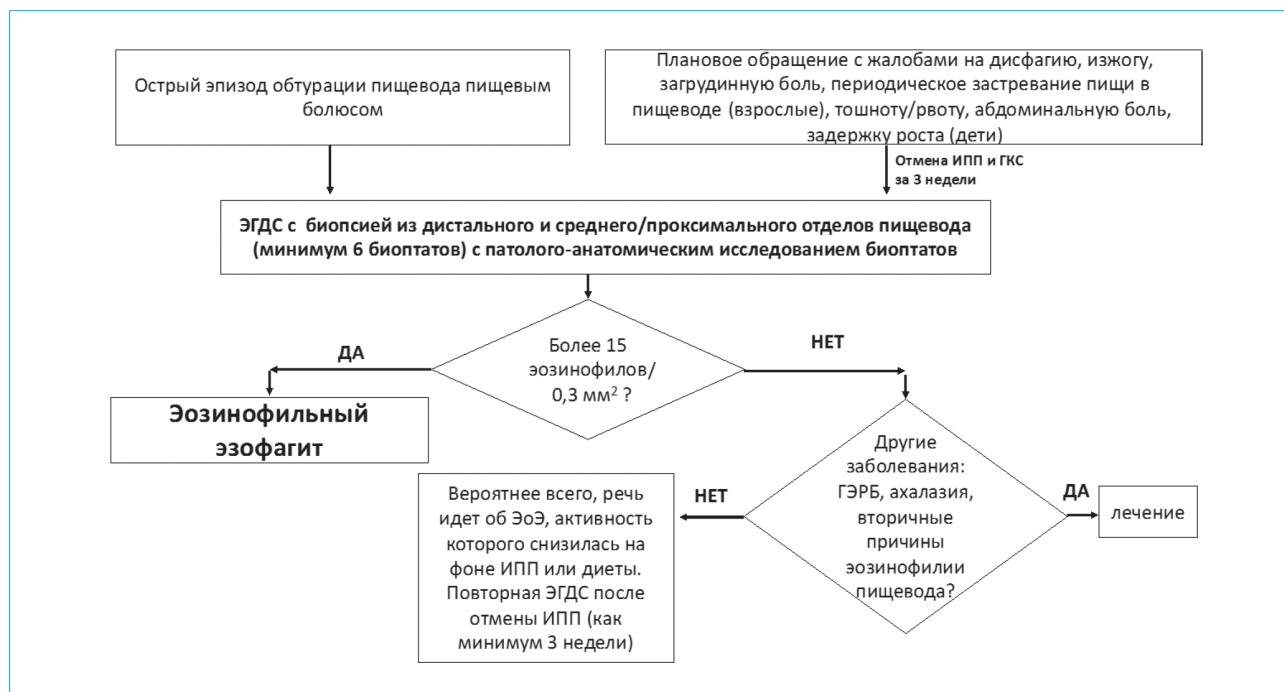
Существующая модель прогрессирования ЭоЭ описывает постепенный переход от воспалительных изменений к фиброзу и стенозу пищевода с развитием дисфагии у большинства больных ЭоЭ. Ретроспективное исследование показало, что задержка с установлением диагноза и началом лечения длительностью в 20 лет приводит к тому, что у 87,5 % пациентов обнаруживаются фибростенотические изменения в стенке пищевода, а у 70,8 % — стриктуры [7]. В случае же

своевременной диагностики и начала медикаментозной терапии на ранних стадиях заболевания возможно замедление прогрессирования заболевания и предотвращение развития стриктур и других осложнений эозинофильного эзофагита [7, 8].

Диагностика ЭоЭ базируется на выявлении совокупности клинических симптомов заболевания (дисфагия, загрудинные боли, эпизоды вклинения пищи в пищевод, изжога и др.), данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и результатов патоморфологического исследования биоптатов из пищевода (эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода, субэпителиальный фиброз). В связи с тем что клинические симптомы ЭоЭ на начальных этапах заболевания крайне неспецифичны (изжога, одинофагия, боли в эпигастрии, тошнота) и могут наблюдаться при множестве других заболеваний, в основе своевременной диагностики заболевания лежит ЭГДС с правильно проведенным забором биоптатов (рис. 1) [1].

При проведении эзофагоскопии у большинства (85–90 %) пациентов с эозинофильным эзофагитом обнаруживаются неспецифические признаки активного воспалительного процесса и последствия его длительной персистенции [6, 9]. Примерно у 10–15 % пациентов с эозинофильным эзофагитом при эндоскопии пищевода видимых изменений просвета и слизистой оболочки пищевода вообще не определяется [10, 11].

Метаанализ, опубликованный в 2012 г., включивший 4678 пациентов с эозинофильным эзофагитом и 2742 пациента контрольной группы без признаков этого заболевания, выявил



**Рисунок 1.** Алгоритм диагностики эозинофильного эзофагита (по [1] с изменениями)

**Figure 1.** Diagnostic algorithm for eosinophilic esophagitis (according to [1] with alterations)

умеренную чувствительность, умеренное отрицательное и положительное прогностические значения эндоскопических признаков для установления диагноза ЭоЭ [12]. Современное видеоэндоскопическое оборудование высокого разрешения с возможностью мультимодального улучшения изображения и его увеличения существенно повышают диагностическую ценность эндоскопического исследования, позволяя устанавливать верный диагноз в 95 % случаев при ЭоЭ. Эндоцитоскопия ( $\times 510$ ) позволяет непосредственно во время эзофагоскопии микроскопически обнаруживать интраэпителиальные эозинофилы, характеризующиеся двуллопастными ядрами [13, 14].

Система поддержки принятия врачебного решения («искусственный интеллект») — еще один кардинальный шаг в распознавании этого заболевания. Искусственный интеллект способен отличить эозинофильный эзофагит от нормального пищевода во время эзофагоскопии с точностью  $> 95\%$ , опережая в этом вопросе врача-эндоскописта [15, 16].

В основополагающей работе I. Hirano et al. (2013), посвященной системной эндоскопической оценке признаков эозинофильного эзофагита, их классификации и ранжированию, первично были выделены и проанализированы главные/основные и второстепенные эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита (табл. 1) [17].

К главным/основным признакам эозинофильного эзофагита после коллегиальной валидации эндоскопистами-участниками исследования отнесены

фиксированные кольца, экссудат, продольные борозды, отек и стриктуры и предложена их оценочная шкала (рис. 3–7) [17].

### Главные/основные эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита

1) *Фиксированные (нерасправляющиеся) кольца (Fixed rings)* (синонимы: концентрические кольца; трахеализация пищевода, то есть изменение структуры пищевода, напоминающее строение трахеи) (рис. 2): кольцевидные структуры стенки пищевода, как правило, множественные. Кольца, как и стриктуры, возникают в результате ремоделирования пищевода за счет субэпителиального фиброза и коррелируют с риском вклинения пищевого болюса из-за пониженной растяжимости пищевода [18].

Выраженность колец не связана с количеством инфильтрирующих слизистую оболочку эозинофилов; она имеет тенденцию сохраняться на фоне лечения даже после улучшения гистологической картины [19, 20]. Известно, что кольца могут выявляться у 10 % пациентов с эзофагитом иной этиологии, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) [21, 22]. При третьей, максимальной степени выраженности колец, они препятствуют проведению диагностического эндоскопа диаметром 8–9,5 мм и с этой точки зрения максимально близко соотносятся с понятием «стриктура пищевода». Но для характеристики наличия стриктуры в перечне главных признаков имеется отдельная строка, в том числе и потому, что сужение

**Таблица 1.** Классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита [17]

**Table 1.** Original classification and grading system for the endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis [17]

Главные/основные признаки <i>Major features</i>	
<b>Фиксированные (нерасправляющиеся) кольца</b> (также называемые концентрическими кольцами, гофрированным пищеводом, гофрированными кольцами, кольчатым пищеводом, трахеализацией) <i>Fixed rings</i> (also referred to as concentric rings, corrugated oesophagus, corrugated rings, ringed oesophagus, trachealisation)	
Степень <i>Grade</i>	Описание <i>Description</i>
0	Отсутствуют <i>Absent</i>
1	Легкая (неглубокие, слегка заметные кольцевидные выступы) <i>Mild (subtle circumferential ridges)</i>
2	Умеренная (кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого диагностического эндоскопа диаметром 8–9,5 мм) <i>Moderate (distinct rings that do not impair the passage of a standard diagnostic adult endoscope with outer diameter 8–9.5 mm)</i>
3	Тяжелая (отчетливо выраженные кольца, препятствующие проведению диагностического эндоскопа) <i>Severe (distinct rings that do not permit the passage of a diagnostic endoscope)</i>
<b>Экссудат</b> (также называемые белыми пятнышками, бляшками) <i>Exudates</i> (also referred to as white spots, plaques)	
0	Отсутствует <i>Absent</i>
1	Легкая (экссудат, покрывающий < 10 % поверхности пищевода) <i>Mild (lesions involving &lt; 10 % of the esophageal surface area)</i>
2	Тяжелая (экссудат, покрывающий ≥ 10 % поверхности пищевода) <i>Severe (lesions involving ≥ 10 % of the esophageal surface area)</i>
<b>Борозды</b> (синонимы: вертикальные линии, продольные борозды) <i>Furrows</i> (also referred to as vertical lines, longitudinal furrows)	
0	Отсутствуют <i>Absent</i>
1	Легкая (имеются вертикальные линии без видимого углубления) <i>Mild (vertical lines without visible depth)</i>
2	Тяжелая (вертикальные линии с углублением/вдавливением в слизистой оболочке) <i>Severe (vertical lines with mucosal depth)</i>
<b>Отек</b> (оценивается по снижению четкости, обеднению или отсутствию сосудистого рисунка и бледности слизистой оболочки) <i>Oedema</i> (also referred to as decreased vascular pattern, mucosal pallor)	
0	Отсутствует (сосудистый рисунок четкий) <i>Absent</i>
1	Легкая (снижение четкости сосудистого рисунка) <i>Mild (reduced vascularity or loss of clarity of vascular markings)</i>
2	Тяжелая (отсутствие сосудистого рисунка) <i>Severe (absence of vascular markings)</i>
<b>Стриктура</b> <i>Stricture</i>	
0	Отсутствует <i>Absent</i>
1	Имеется <i>Present</i>
Второстепенные признаки <i>Minor features</i>	
<b>«Кошачий» пищевод</b> (временно появляющиеся концентрические кольца слизистой оболочки пищевода, наблюдаемые спонтанно или во время отрыжки, рвотных позывов или глотания, которые исчезают при инсuffляции воздуха) <i>Feline esophagus</i> (transient, concentric mucosal rings observed spontaneously or during belching, retching or swallowing that disappear with air insufflation)	

**Окончание таблицы 1.** Классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита [17]

**End of Table 1.** Original classification and grading system for the endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis [17]

0	Отсутствует <i>Absent</i>
1	Имеется <i>Present</i>
<b>Пищевод узкого калибра</b> (уменьшенный диаметр просвета большей части трубчатого пищевода) <b><i>Narrow-caliber esophagus</i></b> ( <i>reduced luminal diameter of the majority of the tubular esophagus</i> )	
0	Отсутствует <i>Absent</i>
1	Имеется <i>Present</i>
<b>Пищевод, напоминающий креп-бумагу</b> (характерна ранимость и надрывы слизистой оболочки при проведении диагностического эндоскопа по пищеводу, но не в результате выполнения его дилатации) <b><i>Crepe paper esophagus</i></b> ( <i>mucosal fragility or laceration upon passage of diagnostic endoscope but not after esophageal dilation</i> )	
0	Отсутствует <i>Absent</i>
1	Имеется <i>Present</i>

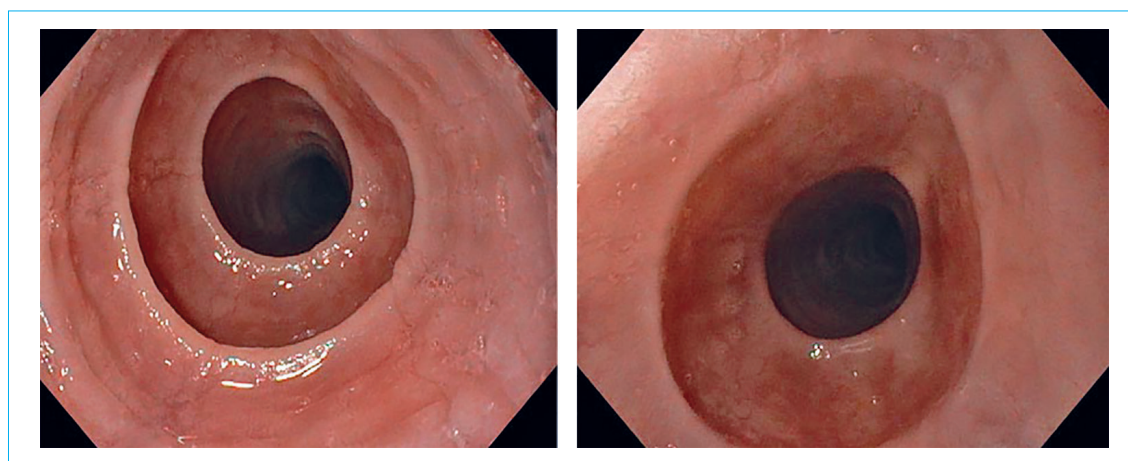
просвета пищевода, непроходимое для эндоскопа, не всегда вызвано наличием нерасправляющихся колец, но и протяженным сужением просвета пищевода, что принято называть «узкокалиберный пищевод».

2) **Экссудат** (*Exudates*) на слизистой оболочке пищевода (синонимы: белые бляшки; белый налет; белые наложения). Белесый экссудат (рис. 3) представляет собой не что иное, как эозинофильные микроабсцессы [23]. В случае незнания эндоскопической семиотики эозинофильного эзофагита часто экссудат принимают за кандидомикоз пищевода.

3) **Борозды** (*Furrows*) слизистой оболочки пищевода (рис. 4) (вертикальные линии, продольные борозды) действительно выглядят как бороздки,

то есть незначительные линейные углубления в слизистой оболочке пищевода, расположенные по оси пищевода. Борозды легче распознать, уменьшив степень растяжения просвета пищевода за счет аспирации введенного газа или используя хромо-скопию с индиго карминовым. Кровь, попадающая в углубления бороздок, например после биопсии, также способствует контрастированию бороздок. Нелишне напомнить, что и по происхождению, и по внешнему виду борозды отличаются от эрозий эпителия пищевода при ГЭРБ, но они могут наблюдаться у одного и того же пациента одновременно.

4) **Отек** (*Oedema*) слизистой оболочки пищевода (рис. 5) оценивается по снижению четкости, обеднению или отсутствию сосудистого рисунка



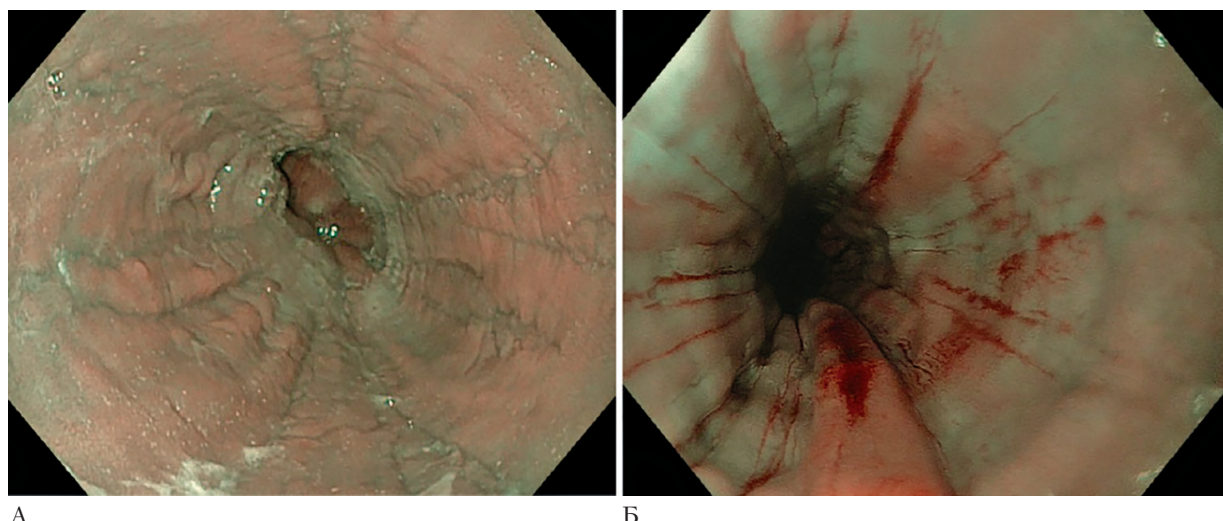
**Рисунок 2.** Эндофотография. Фиксированные (нерасправляющиеся) кольца стенки пищевода при эозинофильном эзофагите

**Figure 2.** Endoscopic picture of fixed rings in the patient with eosinophilic esophagitis



**Рисунок 3.** Эндофотография. Экссудат слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите

**Figure 3.** Endoscopic picture of exudates in the patient with eosinophilic esophagitis



**Рисунок 4.** Эндофотография. Борозды слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите: А — борозды хорошо видны при осмотре в узкоспектральном режиме, т.е. в сине-зеленом свете; Б — борозды подчеркнуты за счет контрастирования кровью после проведения биопсии

**Figure 4.** Endoscopic picture of furrows in the patient with eosinophilic esophagitis: A — in narrow band imaging; B — the visibility of furrows is enhanced after esophageal biopsies with blood pouring on the furrows

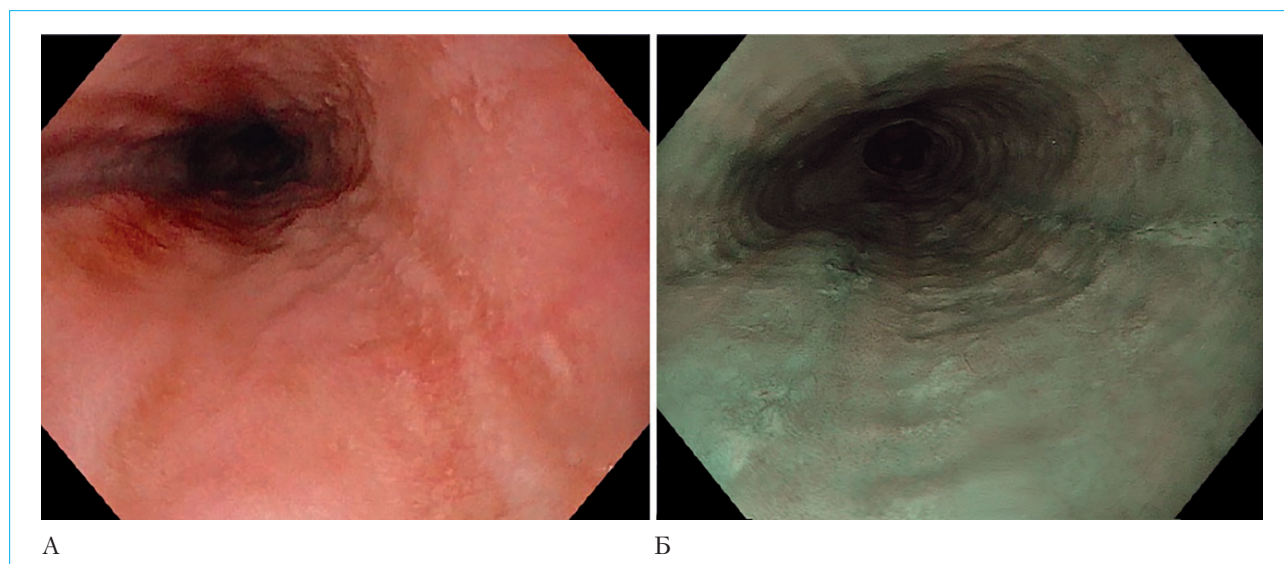
и бледности слизистой оболочки. Отек является довольно неспецифичным признаком, наблюдаемым при многих других заболеваниях пищевода, включая ГЭРБ, и имеет более низкую диагностическую достоверность при эзофагоскопии по сравнению с другими признаками [24].

5) *Стриктура (Stricture)* пищевода (рис. 6) оценивается по наличию сужения просвета пищевода, которое препятствует проведению стандартного взрослого диагностического эндоскопа диаметром 8–9,5 мм. Стриктура при эозинофильном эзофагите, в отличие от таковой при ГЭРБ, может возникать не только в дистальном, но и в среднем и проксимальном отделах пищевода [7]. В клинической практике появление стриктуры служит синонимом узкого/мелкокалиберного пищевода.

#### Второстепенные эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита

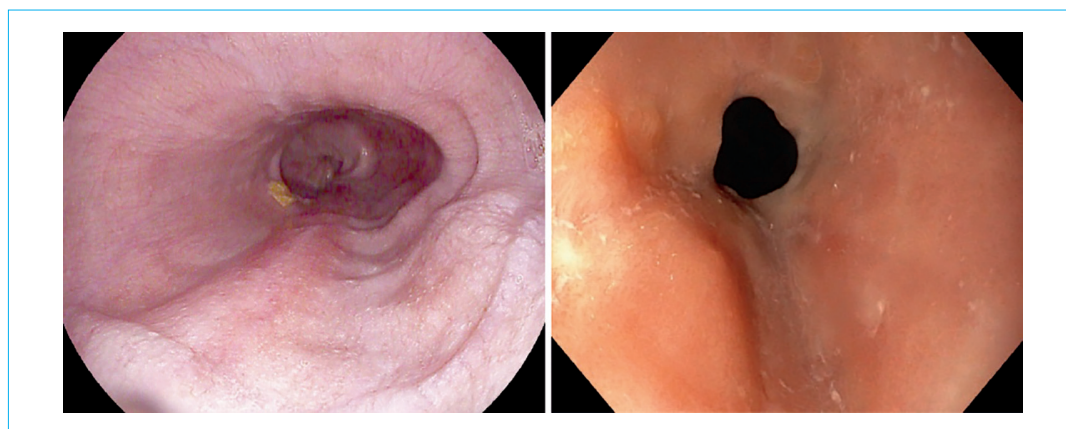
Кроме описанных выше пяти главных/основных эндоскопических признаков исследователями описываются другие признаки, часто встречающиеся при проведении эзофагоскопии у больных с эозинофильным эзофагитом. I. Hirano et al. [17] описаны три признака:

— «кошачий» *пищевод — feline oesophagus* (рис. 7): временно появляющиеся множественные поверхностные концентрические сокращения мышечной пластинки слизистой оболочки пищевода, напоминающие рябь на поверхности воды во время порыва ветра (синоним — транзиторные складки слизистой оболочки). Именно так пищевод выглядит у кошек в норме (рис. 8А). Такие сокращения,



**Рисунок 5.** Эндофотография. Отек слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите: А — в белом свете; Б — в узкоспектральном режиме

**Figure 5.** Endoscopic picture of edema in the patient with eosinophilic esophagitis: A — in white light imaging; Б — in narrow band imaging



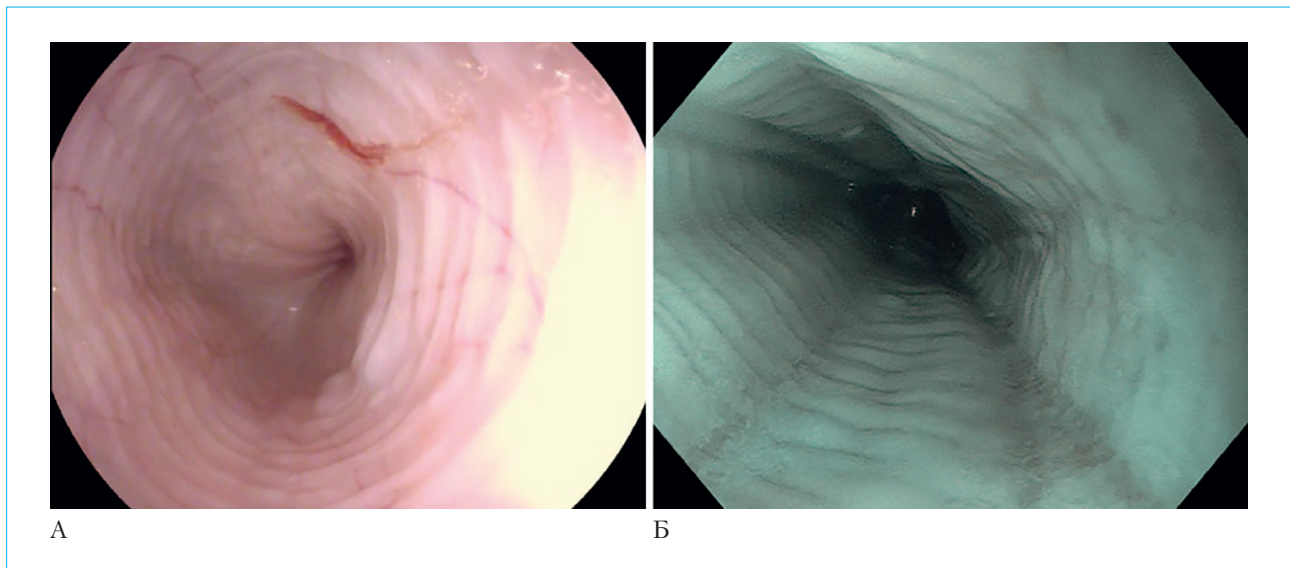
**Рисунок 6.** Эндофотография. Стриктуры пищевода при эозинофильном эзофагите

**Figure 6.** Endoscopic picture of strictures in the patient with eosinophilic esophagitis

в отличие от «фиксированных колец», наблюдаются спонтанно или во время отрыжки, рвотных позывов или глотания и бесследно исчезают при инсuffляции воздуха. Именно этот важный момент позволяет не путать «кошачий» пищевод с трахеализацией пищевода. Термин «кошачий» пищевод чаще относится к тонким, нежным сократительным колечкам, которые периодически наблюдаются при эндоскопии в условиях, не имеющих отношения к эозинофильному эзофагиту, включая нормальный пищевод [17].

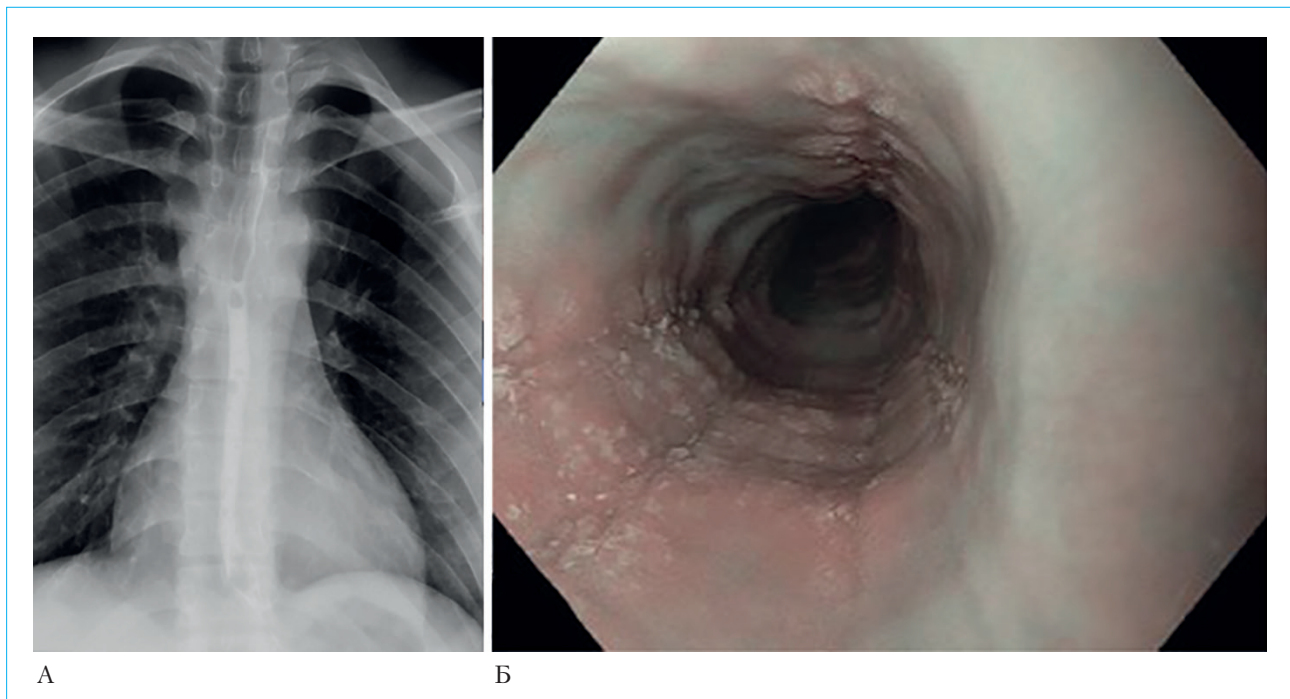
— «узкокалиберный пищевод» — *narrow-caliber esophagus* (синоним — малокалиберный пищевод) представляет собой диффузное уменьшение просвета большей части трубчатого пищевода, которое

отличается от стриктур, наблюдаемых при ГЭРБ или в зоне анастомоза после операции (рис. 8). Последние проявляются в виде более коротких локализованных сужений наряду с расширением надстриктурных проксимальных отделов пищевода. В случае далеко зашедшего процесса узкокалиберный пищевод может препятствовать проведению диагностического эндоскопа. Интересно, что «кольца» и «стриктуры» отнесены к основным эндоскопическим признакам эозинофильного эзофагита, а уменьшение диаметра просвета большей части трубчатого пищевода — нет. D.A. Carlson и I. Hirano предложили условное определение «узкокалиберного пищевода» как пищевода, диаметр просвета которого  $<18$  мм для  $>50$  % длины органа



**Рисунок 7.** «Кошачий» пищевод. А — эндософтография пищевода кошки в белом свете (предоставлена А.С. Шаталовым); Б — эндософтография «кошачьего» пищевода у пациента с эозинофильным эзофагитом в узкоспектральном режиме

**Figure 7.** “Feline” oesophagus. А — endoscopic picture of a cat’s esophagus in white light imaging (provided by A.S. Shatalov); Б — endoscopic picture of “feline” esophagus in the patient with eosinophilic esophagitis in narrow band imaging



**Рисунок 8.** Узкокалиберный пищевод: А — рентгеноскопия с контрастом, сужение просвета большей части трубчатого пищевода при эозинофильном эзофагите; Б — эндософтография пищевода того же пациента

**Figure 8.** Narrow-caliber esophagus: А — barium esophagogram shows narrow-caliber esophagus from the upper to lower esophagus in the patient with eosinophilic esophagitis; Б — endoscopic picture of narrow-caliber esophagus in the same patient

[25]. Чувствительность эзофагоскопии в выявлении сужения просвета пищевода, не превышающего 18 мм по данным рентгенологического исследования, составляет лишь 25 %, то есть низка [26]. Рентгенография пищевода с бариевой взвесью для обнаружения сужения просвета узкокалиберного пищевода более успешна, чем эзофагоскопия [27, 28].

В клинической практике, даже не достигнув максимальной выраженности, узкокалиберный пищевод нередко обуславливает остро возникшую дисфагию, связанную с вклиниванием в пищевод инородного тела, как правило, крупного, плохо пережеванного куска мяса [29]. Недаром эозинофильный эзофагит еще называют «синдромом шашлычной или стейк-хауса». После успешной элиминации инородного тела и ликвидации непроходимости эндоскописты, не оценивая в должной мере просвет всего пищевода, не находя отчетливой изолированной стриктуры и пропуская в этой экстренной ситуации иные поражения, характерные для эозинофильного эзофагита, не выполняют биопсию у 40 % пациентов [30]. Нередко (в 22–55 % случаев) пациентов выписывают, так и не проведя повторную эзофагоскопию и не выполняя биопсию (у 24–72 %), оставляя пациентов без нозологического диагноза, а соответственно, и без адекватного своевременного лечения [31].

— пищевод, напоминающий креп-бумагу (крепированная или мелкоффрированная бумага) — *crepe paper esophagus* (рис. 9). Слизистая оболочка пищевода напоминает этот тип бумажного изделия с характерной легкой ранимостью и надрывами даже при минимальном контакте с диагностическим эндоскопом при его проведении по органу. Аналогичные изменения, возникающие в результате дилатации пищевода, не следует рассматривать как проявление описываемого признака. Пищевод, напоминающий креп-бумагу, — не слишком распространенный, но патогномоничный признак эозинофильного эзофагита, оставленный в группе малых (второстепенных) признаков.

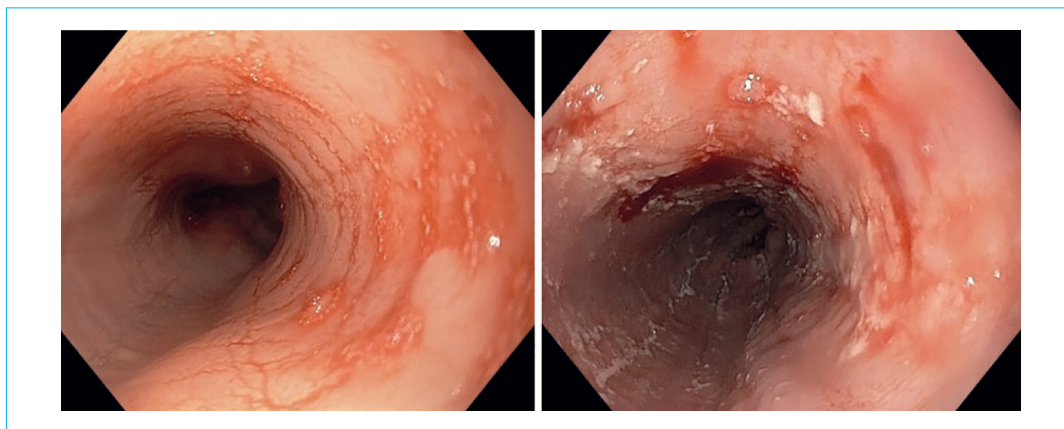
С целью повышения информативности эзофагоскопии в диагностике эозинофильного эзофагита, стандартизации оценки наличия, характера и степени поражения пищевода группой I. Hirano et al. [17] была проведена тщательная валидация оригинальной классификации и оценочной шкалы (табл. 2) признаков эозинофильного эзофагита.

В результате проведенной работы авторы работали и предложили модифицированную классификацию и оценочную шкалу признаков эозинофильного эзофагита при проведении эндоскопического исследования.

После внесения ряда непринципиальных изменений в шкалу I. Hirano (исключение из классификации второстепенных признаков, изменение порядка следования главных признаков, изменение английского написания термина «Oedema» на «Edema») классификация окончательно получила наименование **EREFS** как акроним от названия пяти главных эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита, включенных в нее: **E**dema — отек, **R**ings — кольца, **E**xudates — экссудат, **F**urrows — борозды, **S**trictures — стриктуры. Поскольку E (отек) и E (экссудат) могут быть перепутаны, термин **ERExFS** может считаться более предпочтительным.

Классификация EREFS была валидирована у взрослых пациентов в проспективном многоцентровом исследовании с хорошим уровнем межисследовательского согласия между практикующими и академическими гастроэнтерологами [19, 32]. Внешняя валидация оценочной шкалы EREFS показала согласованную оценку признаков эозинофильного эзофагита между опытными и начинающими эндоскопистами [33].

Поиски оптимальной градации основных признаков эозинофильного эзофагита продолжаются, что объясняется относительной «молодостью» заболевания и желанием максимально подробно ранжировать его основные признаки [34] (табл. 2). Исходный EREFS (I. Hirano et al., 2013 [17]), упрощенная версия EREFS (B.D. van Rhijn et al.,



**Рисунок 9.** Эндофотография. Ранимость и надрывы слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите

**Figure 9.** Endoscopic picture showing fragility and ruptures of the esophageal mucosa in eosinophilic esophagitis

**Таблица 2.** Классификация и оценочные шкалы эозинофильного эзофагита (EREFS)  
**Table 2.** The eosinophilic esophagitis endoscopic reference score (EREFS)

Эндоскопические признаки <i>Endoscopic findings</i>	Степень <i>Grade</i>	Hirano et al., 2013	van Rhijn et al., 2016	Ma et al., 2022
Отек <i>Edema</i>	Отсутствует (сосудистый рисунок четкий) <i>Absent (distinct vascularity is present)</i>	0	0	0
	Легкая (обеднение или снижение четкости сосудистого рисунка) <i>Mild (reduced vascularity or loss of clarity of vascular markings)</i>	1		1
	Тяжелая (отсутствие сосудистого рисунка) <i>Severe (absence of vascular markings)</i>		1	2
Кольца <i>Rings</i>	Отсутствуют <i>Absent</i>	0	0	0
	Легкая (негрубые кольцевидные выступы) <i>Mild (subtle circumferential ridges)</i>	1	1	1
	Умеренная (отчетливо выраженные кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого диагностического эндоскопа диаметром 8–9,5 мм) <i>Moderate (distinct rings that do not impair the passage of a standard diagnostic adult endoscope with outer diameter 8–9.5 mm)</i>	2	2	2
	Тяжелая (отчетливо выраженные кольца, препятствующие проведению диагностического эндоскопа) <i>Severe (distinct rings that do not permit the passage of a diagnostic endoscope)</i>	3	3	3
Экссудат <i>Exudates</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	0	0	0
	Легкая (экссудат, покрывающий менее 10 % поверхности пищевода) <i>Mild (lesions involving &lt; 10 % of the esoph- ageal surface area)</i>	1	1	1
	Средняя (экссудат, покрывающий ≥ 10 % и < 25 % поверхности пищевода) <i>Moderate (lesions involving &gt; 10 % and &lt; 25 % of the esophageal surface area)</i>	2		2
	Тяжелая (экссудат, покрывающий ≥ 25 % поверхности пищевода) <i>Severe (lesions involving ≥ 25 % of the esophageal surface area)</i>			3
Борозды <i>Furrows</i>	Отсутствуют <i>Absent</i>	0	0	0
	Легкая (имеются вертикальные линии без видимого углубления) <i>Mild (vertical lines present without visible depth)</i>	1	1	1
	Тяжелая (вертикальные линии с углублением/вдавлением в слизистой оболочке) <i>Severe (vertical lines present with mucosal depth)</i>			2
Стриктура <i>Stricture</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	0	0	0
	Имеется <i>Present</i>	1	1	1

2016 [20]) и максимально расширенная версия EREFS (С. Ma et al., 2022 [34]) оцениваются в диапазоне от 0 до 8, от 0 до 7 и от 0 до 11 соответственно (табл. 2).

Шкала EREFS позволяет по сумме баллов оценить выраженность эндоскопических изменений при установлении диагноза, в процессе лечения, в процессе подбора поддерживающей дозы лекарственных препаратов или диеты. Подсчет баллов возможен как по всем пяти признакам (например, E1R1E×2F1S0 = 5 баллов), так и отдельно по воспалительным показателям (отек, экссудат, продольные борозды), например E2E×1F2 = 5 баллов и по фибростенотическим показателям (кольца и стриктуры), например R2S1 = 3 балла.

Оптимальное пороговое значение суммы баллов по шкале EREFS для подтверждения диагноза эозинофильного эзофагита до конца не определено. Некоторые авторы показали, что EREFS > 2 может означать наличие эозинофильного эзофагита с относительно высокой чувствительностью и специфичностью [35], в то время как другие авторы предположили, что этого недостаточно для различия между эозинофильным и не-эозинофильным эзофагитом из-за низкой специфичности при высокой чувствительности [36]. Это расхождение может быть связано с различиями в выраженности эндоскопических проявлений эозинофильного эзофагита в группах, включенных в каждое исследование, и клиническими профилями групп сравнения, состоящих из пациентов с не-эозинофильным эзофагитом.

Эндоскопическая активность заболевания по шкале EREFS далеко не всегда коррелирует с клиническими симптомами или гистологической активностью заболевания [37, 38]. И, тем не менее, снижение баллов по шкале EREFS в процессе лечения позволяет судить об его эффективности. Когда распределение и степень эндоскопических изменений в пределах пищевода неоднородны, важно

давать оценку по шкале EREFS с учетом наиболее выраженных изменений [39].

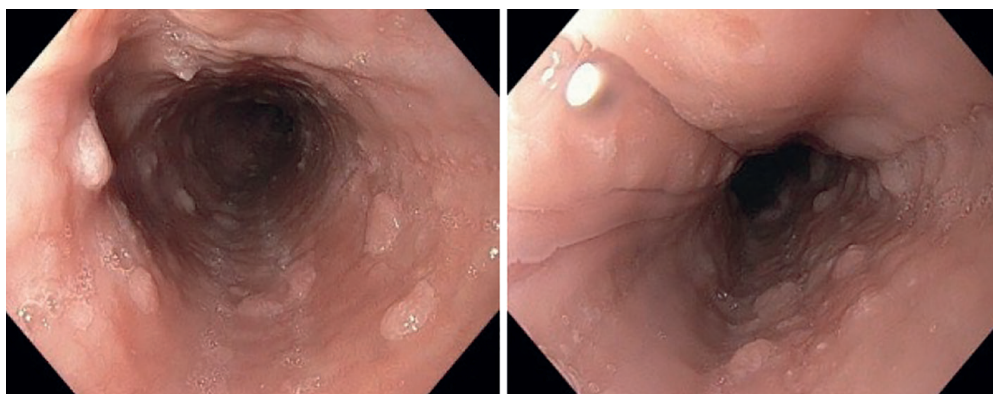
### Новые эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита

В последние годы выделен ряд новых эндоскопических признаков ЭоЭ:

— *множественные полиповидные поражения* — *multiple polypoid lesions* [40, 41] (рис. 10) — небольшие и множественные поражения, внешне напоминающие папилломы или гликогеновый акантоз, но при проведении патоморфологического исследования они не удовлетворяют критериям ни того, ни другого. Этиология и клиническое значение данных образований пока неизвестны. Можно предположить, что они в некоторой степени напоминают псевдополипы в толстой кишке у больных с язвенным колитом в ремиссии.

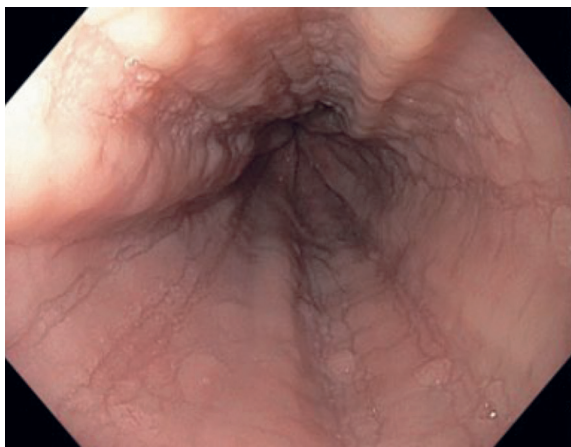
— *изменения поверхности слизистой оболочки пищевода по типу «гусеничного следа»* — *caterpillar sign* (рис. 11). Эти изменения имеют сходство со следами на грунте от гусениц трактора. Они выглядят как небольшие концентрические выступы на слизистой оболочке, расположенные перпендикулярно к продольным бороздам [36, 42].

— *изменения поверхности слизистой оболочки пищевода по типу «спины анкилозавра»* — *ankylosaurus back sign* [43] (рис. 12). Представляют собой множественные мелкие бугорки, идущие в продольном направлении по вершинам складок слизистой оболочки пищевода. Эндоскопическая картина напоминает спину древнего ящера — анкилозавра. Такие изменения чаще встречаются при сочетании эозинофильного эзофагита с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом и могут быть предиктором позитивного ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (достижение гистологической ремиссии на фоне антисекреторной терапии).



**Рисунок 10.** Эндофотография. Множественные полиповидные поражения пищевода при эозинофильном эзофагите (эндофотографии предоставлены Р.О. Куваевым)

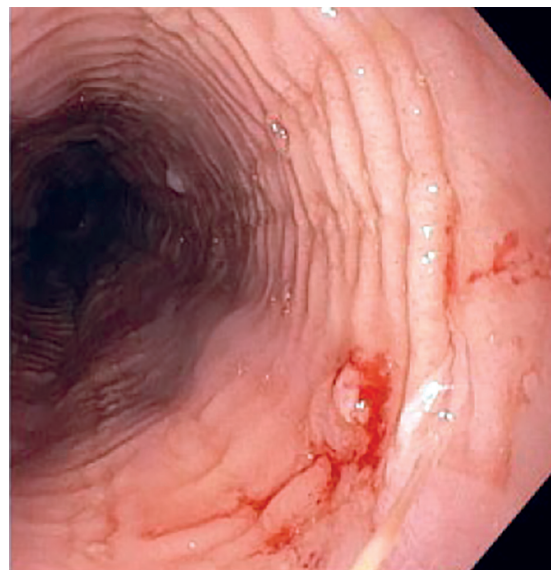
**Figure 10.** Endoscopic picture of multiple polypoid lesions in the patient with eosinophilic esophagitis (endophotographs provided by R.O. Kuvaev)



**Рисунок 11.** Изменения поверхности по типу «гусеничного следа»

**Figure 11.** Changes in the surface of the “caterpillar track” type

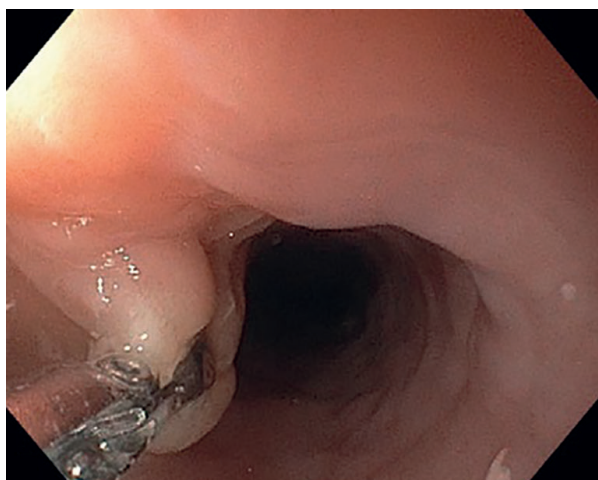
— «признак упругого натяжения» — *tug sign/pull sign* [44, 45] (рис. 13). Более высокая, чем можно было бы ожидать, резистентность (сопротивление) слизистой оболочки во время проведения биопсии — еще один признак, позволяющий заподозрить эозинофильный эзофагит. Эту особенность, признак упругого натяжения тканей при выполнении биопсии, связывают с развитием субэпителиального фиброза. Чаше встречается у пациентов, отвечающих на терапию ингибиторами протонной помпы, чем у пациентов, не отвечающих на нее.



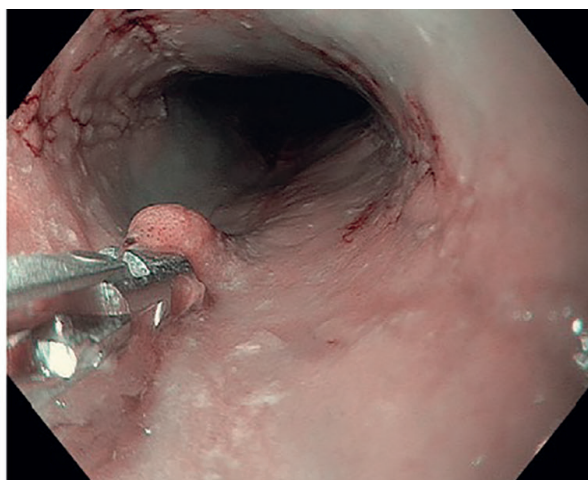
**Рисунок 12.** Эндофотография пищевода: изменения поверхности слизистой оболочки пищевода по типу «спицы анкилозавра» при эозинофильном эзофагите

**Figure 12.** Endoscopic picture of the esophagus: changes in the surface of the esophageal mucosa according to the “ankylosaur back” type in eosinophilic esophagitis

К сожалению, вышеперечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными только для эозинофильного эзофагита, поскольку встречаются и при других заболеваниях пищевода. Кроме того, они различаются по распространенности,



А



Б

**Рисунок 13.** Эндофотографии, демонстрирующие «признак натяжения» у пациентов с эозинофильным эзофагитом: А — в белом свете; Б — в режиме узкого спектра света

**Figure 13.** Endoscopic picture of tug sign in the patient with eosinophilic esophagitis: А — in white light imaging; Б — in narrow band imaging

выраженности и распределению по пищеводу. В частности, эндоскопически видимые поражения располагаются на небольших участках дистальной части пищевода или неравномерно распределены по длине пищевода у 30–40 % пациентов [46, 47]. Такие локализованные изменения могут быть пропущены, если во время эндоскопии не будет тщательно обследован весь пищевод с различной степенью расправления его просвета и стенки инсuffлируемым газом.

При оценке эндоскопической картины дифференциальный диагноз чаще всего проводится с кандидомикозом пищевода и ГЭРБ, с которыми эозинофильный эзофагит, кроме всего прочего, может сочетаться у одного и того же пациента. Что касается точности системы EREFS для диагностики и мониторинга активности эозинофильного эзофагита, то в двух недавних одноцентровых исследованиях были продемонстрированы противоречивые результаты. Все эти данные указывают на то, что эндоскописты не должны основывать диагноз эозинофильного эзофагита или делать предположения об активности или ремиссии этого заболевания исключительно на результатах эндоскопии.

Эндоскопическое исследование не может служить единственным критерием установления диагноза эозинофильного эзофагита без патологоанатомического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода. В итоге это заболевание диагностируется на основании клинических симптомов и гистологически подтвержденной эозинофилии пищевода с пиком 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении (~60 эозинофилов/мм<sup>2</sup>), исключая заболевания и состояния, вызывающие вторичную эозинофилию пищевода, такие как гиперэозинофильный синдром, медикаментозно-индуцированный эзофагит или ахалазия и др. [48].

Согласно современным консенсусным документам, всем больным с подозрением на эозинофильный эзофагит при проведении ЭГДС должна быть выполнена щипцовая биопсия. Рекомендуется выполнять раздельную биопсию из слизистой оболочки проксимальных и дистальных отделов пищевода. Рекомендуется получение не менее шести биоптатов, а для получения максимально информативных патоморфологических результатов возможна биопсия в 6–8 участках из дистального, среднего и проксимального отделов пищевода. Биопсия слизистой оболочки пищевода при подозрении на эозинофильный эзофагит должна быть нацелена на области характерных изменений, главным образом на зоны расположения экссудатов и продольных борозд, наличие которых связано с более высоким количеством эозинофилов [1, 48, 49].

Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки (для оценки степени подслизистого фиброза).

Биопсию необходимо производить не только из макроскопически измененных участков слизистой оболочки, но и из нормальных участков, так

как в них зачастую обнаруживаются значительные гистологические изменения. При первом эндоскопическом обследовании целесообразно проводить биопсию из желудка для исключения эозинофильного гастроэнтерита [1–3, 6, 48].

*Показаниями для проведения биопсии из пищевода являются [1–3]:*

- 1) эндоскопическая картина, характерная для эозинофильного эзофагита;
- 2) дисфагия и вклинение пищи в пищевод, даже в случае нормальной эндоскопической картины;
- 3) симптомы ГЭРБ у детей (изжога, за грудиной боль, срыгивание), рефрактерные к терапии ингибиторами протонной помпы, даже в случае нормальной эндоскопической картины.
- 4) эпизод острого вклинения пищи в пищевод после эндоскопического извлечения застрявшего пищевого болюса или после спонтанного разрешения обструкции.

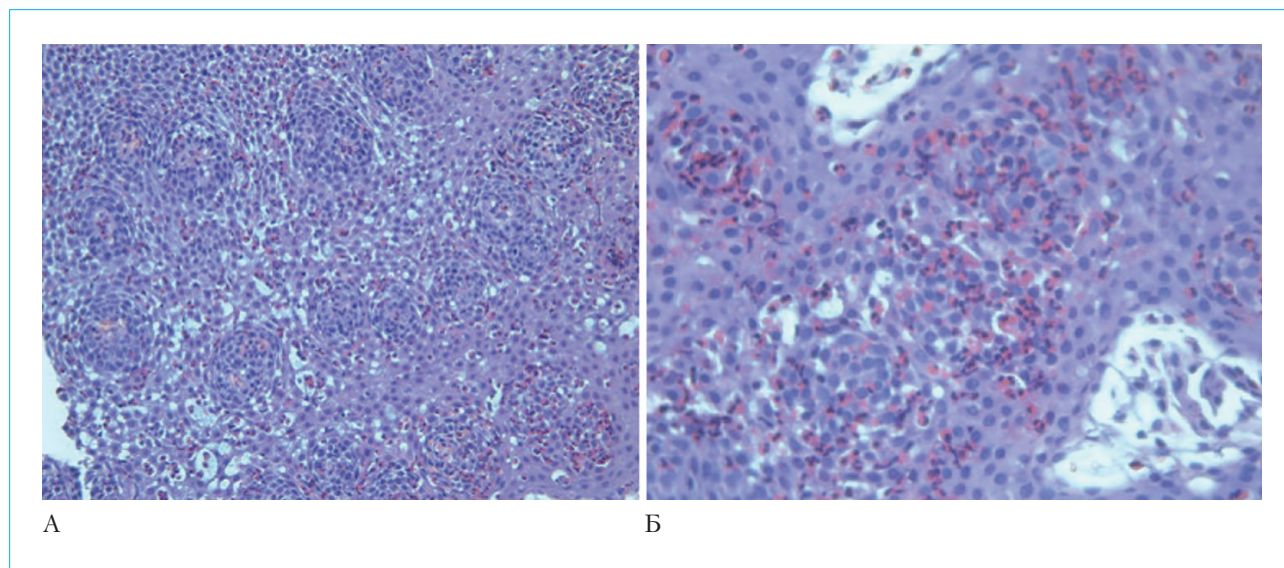
Напомним, что нормальная эндоскопическая картина при эозинофильном эзофагите наблюдается у 10–25 % больных, поэтому биопсия должна производиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия изменений слизистой оболочки пищевода при визуальном осмотре.

Важно помнить, что перед проведением диагностической ЭГДС с биопсией необходимо (если позволяет состояние) отменить ИПП и глюкокортикостероиды как минимум за 3 недели до эндоскопического исследования для предотвращения ложноотрицательных результатов гистологического исследования. У пациентов, получающих лечение антисекреторными препаратами или глюкокортикостероидами, число эозинофилов может быть повышено незначительно или вовсе не превышать норму (5 эозинофилов в поле зрения) [1, 2, 50].

Главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении — 15 и более (или  $\geq 60$  эозинофилов на 1 мм<sup>2</sup>) (рис. 14) [1, 2].

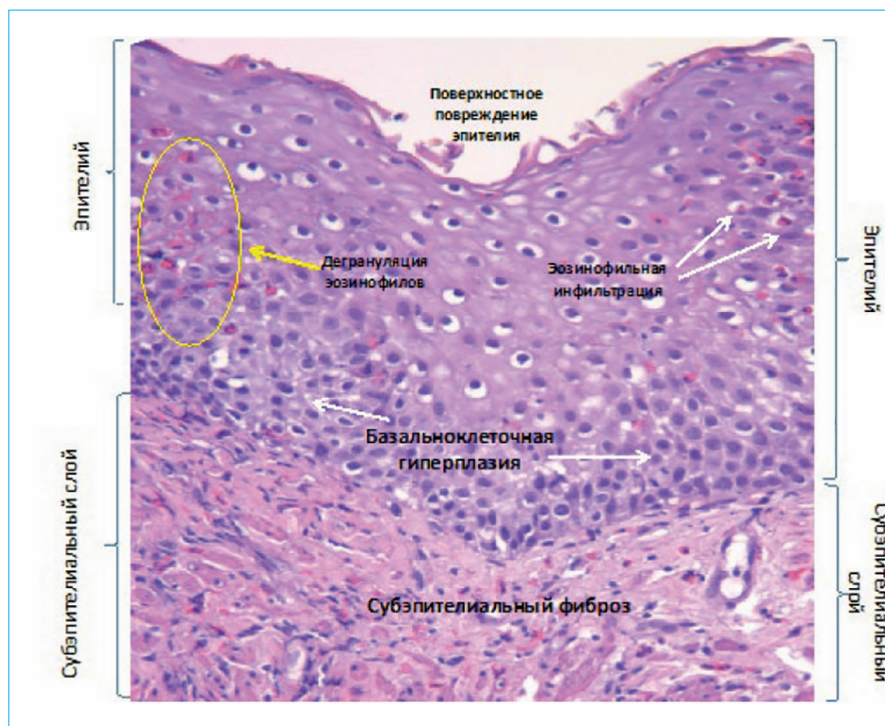
Значительная интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация приводит к формированию эозинофильных абсцессов — скоплений из четырех и более эозинофилов в расширенных межклеточных пространствах, а также к напластованию эозинофилов на поверхности, что, как правило, сопровождается повреждением поверхностного слоя многослойного плоского эпителия. Характерен интерстициальный отек, удлинение сосочков многослойного плоского эпителия, базальноклеточная гиперплазия и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 15).

Несмотря на многообразие эндоскопических изменений при эозинофильном эзофагите, диагностика данного заболевания в нашей стране оставляет желать лучшего. В большинстве случаев диагноз устанавливается после 7–10 лет с момента манифестации первых симптомов, когда в пищеводе уже



**Рисунок 14.** Патоморфологическое исследование биоптата из проксимального отдела пищевода, окраска гематоксилином и эозином: А — скопления эозинофильных лейкоцитов, расширение межклеточных пространств, увеличение  $\times 100$ ; Б — скопления эозинофильных лейкоцитов более 60 в поле зрения, эозинофильные абсцессы, увеличение  $\times 400$

**Figure 14.** Pathomorphological picture of eosinophilic esophagitis, hematoxylin and eosin staining: А — intraepithelial infiltration with eosinophils, dilated intercellular spaces, magnification  $\times 100$ ; Б — massive intraepithelial infiltration with eosinophils (more than 60 eosinophils in HPF), eosinophilic abscesses, magnification  $\times 400$



**Рисунок 15.** Характерные гистологические изменения при эозинофильном эзофагите, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ : эозинофильная инфильтрация, дегрануляция эозинофилов (желтая стрелка), расширение межклеточных пространств, повреждение поверхностного слоя многослойного плоского эпителия, субэпителиальный фиброз

**Figure 15.** Histological features of eosinophilic esophagitis, hematoxylin and eosin staining, magnification  $\times 400$ : intraepithelial infiltration with eosinophils, degranulation of eosinophils (yellow arrow), dilated intercellular spaces, prominent surface epithelial alteration, subepithelial fibrosis

**Таблица 3.** Частота встречаемости различных эндоскопических признаков при эозинофильном эзофагите

**Table 3.** Frequency of occurrence of various endoscopic signs in eosinophilic esophagitis

Эндоскопический признак <i>Endoscopic findings</i>	Доля пациентов, у которых был выявлен признак <i>Proportion of patients who were found to have the sign</i>
Отек / <i>Edema</i>	40 (85 %)
Кольца / <i>Rings</i>	27 (57,4 %)
Экссудат / <i>Exudates</i>	37 (78,7 %)
Борозды / <i>Furrows</i>	39 (83 %)
Стриктуры, непроходимые для эндоскопа 6 мм <i>Strictures impassable to a 6 mm endoscope</i>	8 (17 %)
Спина анкилозавра / <i>Ankylosaurus back sign</i>	4 (8,5 %)
Гусеничный след / <i>Caterpillar sign</i>	15 (32 %)
Множественные полиповидные поражения <i>Multiple polypoid lesions</i>	5 (10,6 %)
Эрозивный эзофагит стадии В* <i>Erosive esophagitis stage B*</i>	9 (19,1 %)
Пищевод Баррета / <i>Barrett's esophagus</i>	2 (4,2 %)
Нормальная эндоскопическая картина <i>Normal esophagus</i>	3 (6 %)

**Примечание:** \* — по Лос-Анджелесской классификации.

**Note:** \* — according to Los Angeles classification.

развились выраженные фибростенотические изменения и пациенты попадают в лечебные учреждения с эпизодами острой обтурационной дисфагии.

Согласно нашим собственным данным (табл. 3), полученным в ходе анализа эндоскопических изменений в пищеводе (оценка ЭоЭ проводилась по шкале EREFS, оценка рефлюкс-эзофагита — по Лос-Анджелесской классификации), у 47 пациентов (43 мужчины, 4 женщины, средний возраст — 42 года) с диагнозом «эозинофильный эзофагит», подтвержденным данными патоморфологического исследования биоптатов (более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения,  $\times 400$ ), наиболее частыми эндоскопическими признаками были отек, белесый экссудат и продольные борозды слизистой оболочки пищевода. Стриктуры были обнаружены у 8 из 47 пациентов (17 %). Множественные полиповидные поражения выявлены у 10,6 % пациентов. Изменения по типу спины анкилозавра — у 8,5 % пациентов. Эндоскопические признаки ГЭРБ (эрозивный эзофагит степени В, причем у 2 пациентов наблюдалось сочетание эрозивного эзофагита и пищевода Баррета) были диагностированы у 19 % пациентов.

Нормальная эндоскопическая картина в пищеводе описана у 3 (6 %) пациентов (диагноз был установлен по совокупности клинической картины и данных патоморфологического исследования биоптатов).

## Закключение

Эндоскопическими признаками ЭоЭ служат отек, кольца, борозды, экссудат стриктуры, множественные полиповидные поражения, изменения по типу гусеничного следа и спины анкилозавра, легкая ранимость слизистой оболочки и сопротивление тканей при взятии биопсии. Важно отметить, что изменения в пищеводе при ЭоЭ локализуются не только в дистальном, но и в среднем и проксимальном отделах. Кроме того, у части пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания, слизистая оболочка пищевода может выглядеть практически нормальной. Современные возможности эндоскопического оборудования и знание эндоскопической семиотики позволяют своевременно заподозрить диагноз и провести множественную биопсию из пищевода, без которой установление диагноза невозможно.

## Литература / References

1. Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
3. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит: учебное

- пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН, 2013. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O. Eosinophilic esophagitis: A textbook for doctors. Moscow: AISPI RAN Publ., 2013. (In Russ.)].
4. Hahn J.W., Lee K., Shin J.I., Cho S.H., Turner S., Shin J.U., et al. Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3270–84.e77. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.005
  5. Каибышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(2):50–72. [Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapoval'yants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(2):50–72. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019802150
  6. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Каибышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(1):71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K., Kaibysheva V.O., Ivanova Ye.V., Fedorov Ye.D. Eosinophilic esophagitis: Literature review and original case presentation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(1):71–81. (In Russ.)].
  7. Schoepfer A.M., Safroneeva E., Bussmann C., Kuchen T., Portmann S., Simon H.U., et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1230–6.e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.015
  8. Lipka S., Kumar A., Richter J.E. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(2):134–40. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000297
  9. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Mizumoto N., Onozato Y., Umehara M., et al. Endoscopic diagnosis of eosinophilic esophagitis: Basics and recent advances. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3202. DOI: 10.3390/diagnostics12123202
  10. Каибышева В.О., Михалева Л.М. Эозинофильный эзофагит. М.: МедиаСфера, 2021. [Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M. Eosinophilic esophagitis. Moscow: MediaSfera, 2021. (In Russ.)].
  11. Каибышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Вудяева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):58–83. [Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M., Vidyayeva N.S., Kuvayev R.O., Galkova Z.V., et al. Eosinophilic esophagitis: Current view on the problem and own clinical observations. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):58–83. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019801158
  12. Kim H.P., Vance R.B., Shaheen N.J., Dellon E.S. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):988–96.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.04.019
  13. Kumagai Y., Takubo K., Kawada K., Higashi M., Ishiguro T., Sobajima J., et al. Endocytoscopic observation of various types of esophagitis. *Esophagus*. 2016;13:200–7. DOI: 10.1007/s10388-015-0517-1
  14. Shimamura Y., Goda K., Hirooka S., Inoue H. Observation of bilobed nucleus sign by endocytoscopy in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(1):259–60. DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.063
  15. Römmele C., Mendel R., Barrett C., Kiesl H., Rauber D., Rückert T., et al. An artificial intelligence algorithm is highly accurate for detecting endoscopic features of eosinophilic esophagitis. *Sci Rep*. 2022;12(1):11115. DOI: 10.1038/s41598-022-14605-z
  16. Okimoto E., Ishimura N., Adachi K., Kinoshita Y., Ishihara S., Tada T. Application of convolutional neural networks for diagnosis of eosinophilic esophagitis based on endoscopic imaging. *J Clin Med*. 2022;11(9):2529. DOI: 10.3390/jcm11092529
  17. Hirano I., Moy N., Heckman M.G., Thomas C.S., Goncalves N., Achem S.R. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817
  18. Chen J.W., Pandolfino J.E., Lin Z., Ciolino J.D., Goncalves N., Kahrilas P.J., et al. Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2016;48(9):794–801. DOI: 10.1055/s-0042-107340
  19. Dellon E.S., Cotton C.C., Gebhart J.H., Higgins L.L., Beitia R., Woosley J.T., et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):31–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.040
  20. van Rijn B.D., Verheij J., Smout A.J., Bredenoord A.J. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(11):1714–22. DOI: 10.1111/nmo.12872
  21. Parfitt J.R., Gregor J.C., Suskin N.G., Jawa H.A., Driman D.K. Eosinophilic esophagitis in adults: Distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: A study of 41 patients. *Mod Pathol*. 2006;19(1):90–6. DOI: 10.1038/modpathol.3800498
  22. Fujiwara Y., Tanigawa T., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Watanabe T., et al. Eosinophilic esophagitis-like endoscopic findings in patients with erosive esophagitis. *Esophagus*. 2013;10:199–204. DOI: 10.1007/s10388-013-0383-7
  23. Odze R.D. Pathology of eosinophilic esophagitis: What the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):485–90. DOI: 10.1038/ajg.2008.40
  24. Dellon E.S. Optimizing the endoscopic examination in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2489–92.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.011
  25. Carlson D.A., Hirano I. Narrow-caliber esophagus of eosinophilic esophagitis: Difficult to define, resistant to remedy. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1149–50. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.034
  26. Gentile N., Katzka D., Ravi K., Trenkner S., Enders F., Killian J., et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11–12):1333–40. DOI: 10.1111/apt.12977
  27. Hirano I. Clinical relevance of esophageal subepithelial activity in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):249–60. DOI: 10.1007/s00535-019-01624-3
  28. Hernandez P.V., Amer S., Lam-Himlin D.M., DiSantis D.J., Menias C.O., Horsley-Silva J.L. Eosinophilic esophagitis: Imaging features with endoscopic and pathologic correlation. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(3):591–600. DOI: 10.1007/s00261-019-02374-9
  29. Sengupta N., Tapper E.B., Corban C., Sommers T., Leffler D.A., Lembo A.J. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with oesophageal food bolus impaction from 2004–2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):91–8. DOI: 10.1111/apt.13237
  30. Hillman L., Donohue S., Broman A.T., Hoversten P., Gaumnitz E., Lomeli L. Empiric proton pump inhibitor therapy after esophageal food impaction may mask eosinophilic esophagitis diagnosis at follow-up. *Dis Esophagus*. 2021;34(11):doab030. DOI: 10.1093/dote/doab030
  31. Chang J.W., Olson S., Kim J.Y., Dolan R., Greenson J., Sanders G., et al. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2019;32(12):doz056. DOI: 10.1093/dote/doz056

32. Wechsler J.B., Bolton S.M., Amsden K., Wershil B.K., Hirano I., Kagalwalla A.F. Eosinophilic Esophagitis Reference Score accurately identifies disease activity and treatment effects in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1056–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.019
33. van Rhijn B.D., Warners M.J., Curvers W.L., van Lent A.U., Bekkali N.L., Takkenberg R.B., et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: Moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy.* 2014;46(12):1049–55. DOI: 10.1055/s-0034-1377781
34. Ma C., Bredenoord A.J., Dellon E.S., Alexander J.A., Biedermann L., Hogan M., et al. Reliability and responsiveness of endoscopic disease activity assessment in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(6):1126–37.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2022.01.014
35. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Mizumoto N., Onozato Y., Kon T., et al. Linked color imaging improves the diagnostic accuracy of eosinophilic esophagitis. *DEN Open.* 2022;3(1):e146. DOI: 10.1002/deo2.146
36. Ayaki M., Manabe N., Nakamura J., Fujita M., Kamada T., Imamura K., et al. The “caterpillar sign”: A novel endoscopic indicator of eosinophilic esophagitis. *Esophagus.* 2021;18(1):156–62. DOI: 10.1007/s10388-020-00791-0
37. Safroneeva E., Straumann A., Coslovsky M., Zwahlen M., Kuehni C.E., Panczak R., et al.; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150(3):581–90.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.004
38. Rodríguez-Sánchez J., Barrio-Andrés J., Nantes Castillejo O., Valdivieso-Cortazar E., Pérez-Martínez I., Boumidi A., et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):300–9. DOI: 10.1111/apt.13845
39. Aceves S.S., Alexander J.A., Baron T.H., Bredenoord A.J., Day L., Dellon E.S., et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 2022;96(4):576–92.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2022.05.013
40. Mulder D.J., Gander S., Hurlbut D.J., Soboleski D.A., Smith R.G., Justinich C.J. Multiple squamous hyperplastic-fibrous inflammatory polyps of the oesophagus: A new feature of eosinophilic oesophagitis? *J Clin Pathol.* 2009;62(9):845–6. DOI: 10.1136/jcp.2009.066100
41. Gill J.A., Shutter J., Brady P. A rare endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E17. DOI: 10.1055/s-0030-1255917
42. Schoepfer A.M., Safroneeva E., Peterson K. Endoscopic features of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2024;44(2):197–204. DOI: 10.1016/j.iac.2023.12.007
43. Ishimura N., Sumi S., Okada M., Izumi D., Mikami H., Okimoto E., et al. Ankylosaurus back sign: Novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response. *Endosc Int Open.* 2018;6(2):E165–72. DOI: 10.1055/s-0043-122882
44. Moawad F.J., Robinson C.L., Veerappan G.R., Summers T.A., Maydonovitch C.L., Wong R.Kh. The tug sign: An endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1938–9. DOI: 10.1038/ajg.2013.252
45. Dellon E.S., Gebhart J.H., Higgins L.L., Hathorn K.E., Woosley J.T., Shaheen N.J. The esophageal biopsy “pull” sign: A highly specific and treatment-responsive endoscopic finding in eosinophilic esophagitis (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):92–100. DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.046
46. Kon T., Abe Y., Sasaki Y., Kikuchi R., Uchiyama S., Kusaka G., et al. Clinical features of esophageal eosinophilia according to endoscopic phenotypes. *Intern Med.* 2020;59(23):2971–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.4447-20
47. Suzuki Y., Iizuka T., Hosoi A., Kikuchi D., Okamura T., Ochiai Y., et al. Clinicopathological differences between eosinophilic esophagitis and asymptomatic esophageal eosinophilia. *Intern Med.* 2022;61(9):1319–27. DOI: 10.2169/internalmedicine.8241-21
48. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T., Spergel J.M., Zevit N., et al. Updated International Consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–33.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
49. Масленкина К.С., Михалева Л.М., Мотылев Е.Н., Гуцин М.Ю., Кайбышева В.О., Атякшин Д.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика эозинофильного эзофагита. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(3):5–18. [Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M., Motylev E.N., Gushchin M.Yu., Kaibysheva V.O., Atyakshin D.A., et al. Clinico-morphological diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Clinical and Experimental Morphology.* 2023;12(3):5–18. (In Russ.)]. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.5-18
50. Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Эффективность монотерапии топическими глюкокортикостероидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):27–37. [Makushina A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Ivashkin V.T. Efficacy of topical corticosteroid monotherapy in inducing and maintaining clinical and histologic remission in adolescent and adult patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):27–37. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37

### Сведения об авторах

**Федоров Евгений Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.  
Контактная информация: efedo@mail.ru;  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

### Information about the authors

**Evgeny D. Fedorov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher and Head of the Course of Operative Endoscopy of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Director of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department.  
Contact information: efedo@mail.ru;  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

**Кайбышева Валерия Олеговна\*** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: [valeriakai@mail.ru](mailto:valeriakai@mail.ru); 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

**Горбачев Евгений Васильевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: [doc.fenix@mail.ru](mailto:doc.fenix@mail.ru); 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-1031>

**Мокрицкий Андрей Иванович** — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [andrei.mokritsky@gmail.com](mailto:andrei.mokritsky@gmail.com); 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8678-6115>

**Михалева Людмила Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, руководитель лаборатории клинической морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru); 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

**Масленкина Ксения Сергеевна** — кандидат медицинских наук, сотрудник патолого-анатомического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [ksusha-voi@yandex.ru](mailto:ksusha-voi@yandex.ru); 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

**Шаповальянц Сергей Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [sgh31@mail.ru](mailto:sgh31@mail.ru); 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

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

**Evgeny V. Gorbachev** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery No. 2, Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department. Contact information: [doc.fenix@mail.ru](mailto:doc.fenix@mail.ru); 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-1031>

**Andrey I. Mokritskiy** — Postgraduate, Department of Hospital Surgery No. 2, Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: [andrei.mokritsky@gmail.com](mailto:andrei.mokritsky@gmail.com); 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8678-6115>

**Liudmila M. Mikhaleva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery. Contact information: [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru); 117418, Moscow, Tsuryupy str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

**Ksenia S. Maslyonkina** — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Pathological Anatomy Department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery. Contact information: [ksusha-voi@yandex.ru](mailto:ksusha-voi@yandex.ru); 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

**Sergey G. Shapovalianc** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: [sgh31@mail.ru](mailto:sgh31@mail.ru); 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Вклад авторов**

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Шаповальянц С.Г.

**Подбор и анализ литературы:** Кайбышева В.О.

**Подбор эндодифотграфий и гистологических препаратов из личного архива авторов:** Федоров Е.Д., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С.

**Написание текста:** Федоров Е.Д., Кайбышева В.О.

**Редактирование:** Михалева Л.М., Шаповальянц С.Г.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Кайбышева В.О.

**Authors' contributions**

**Concept and design of the literature review:** Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Shapovalianc S.G.

**Collection and processing of the material:** Kaibysheva V.O.

**Selection of endophotographs and histological preparations from the personal archive of the authors:** Fedorov E.D., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S.

**Writing of the text:** Fedorov E.D., Kaibysheva V.O.

**Editing:** Mikhaleva L.M., Shapovalianc S.G.

**Proof checking and approval with authors:** Kaibysheva V.O.

Поступила: 28.08.2024 Принята: 26.11.2024 Опубликована: 30.04.2025

Submitted: 28.08.2024 Accepted: 26.11.2024 Published: 30.04.2025



# Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: From Its Origins to Current Practice and Innovations. Literature Review and Personal Experience

Evgeny D. Fedorov<sup>1,2</sup>, Valeria O. Kaibysheva<sup>1,2\*</sup>, Evgeny V. Gorbachev<sup>1,2</sup>, Andrey I. Mokritskiy<sup>1</sup>, Liudmila M. Mikhaleva<sup>2,3</sup>, Ksenia S. Maslyonkina<sup>2,3</sup>, Sergey G. Shapovalianc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to systematize literature data and the authors' own findings regarding the endoscopic features of eosinophilic esophagitis.

**Key points.** Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease of the esophagus characterized by marked eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa, as well as subepithelial and submucosal fibrosis. These changes lead to functional impairment of the esophagus, stricture formation, and luminal narrowing, clinically manifesting as progressive dysphagia and episodes of luminal obstruction by a food bolus. Timely diagnosis and appropriate treatment of eosinophilic esophagitis help prevent the development of strictures and other complications.

The diagnosis relies on endoscopic evaluation with the procurement of multiple biopsies (at least six) from the esophageal mucosa to confirm a characteristic histological picture. The main and additional endoscopic findings in eosinophilic esophagitis include edema, linear furrows, rings, exudates, strictures, so-called "feline" esophagus, narrow-caliber esophagus, and the "crepe-paper" esophagus. In recent years, new endoscopic signs have been proposed, such as multiple polypoid lesions, esophageal changes resembling "ankylosaur back" and a "caterpillar track" pattern. Despite the range of possible endoscopic findings, they exhibit relatively low specificity and may be overlooked by endoscopists, leading to delayed diagnosis. High-resolution endoscopic equipment and the development of artificial intelligence programs for image processing hold promise in improving diagnostic accuracy.

**Conclusion.** Esophagogastroduodenoscopy is the key method for diagnosing eosinophilic esophagitis: awareness of the disease's endoscopic signs and taking multiple biopsies from the esophagus when eosinophilic esophagitis is suspected allow early diagnosis — prior to the onset of complications — thereby enabling timely treatment to prevent stricture formation.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, esophagogastroduodenoscopy, dysphagia, EREFS scale

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

**For citation:** Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S., Shapovalianc S.G. Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: From Its Origins to Current Practice and Innovations. Literature Review and Personal Experience. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):18–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-18-36>

## Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита: от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт

Е.Д. Федоров<sup>1,2</sup>, В.О. Кайбышева<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Горбачев<sup>1,2</sup>, А.И. Мокрицкий<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2,3</sup>, К.С. Масленкина<sup>2,3</sup>, С.Г. Шаповальянц<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель:** систематизировать литературные и собственные данные об эндоскопической семиотике эозинофильного эзофагита.

**Основные положения.** Эозинофильный эзофагит — хроническое воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, развитием субэпителиального и подслизистого фиброза, приводящими к нарушению функции пищевода, развитию стриктур и сужению просвета пищевода, что клинически проявляется прогрессирующей дисфагией, эпизодами обтурации пищевода пищевым комком. Своевременная диагностика и адекватное лечение эозинофильного эзофагита позволяют предотвратить развитие стриктур и других осложнений.

Установление диагноза базируется на данных эндоскопического исследования с забором большого числа биоптатов (не менее шести) из слизистой оболочки пищевода с подтверждением характерной гистологической картины. Описаны основные и дополнительные эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита, к которым относят отек, борозды, кольца, экссудат, стриктуры, «кошачий» пищевод, пищевод узкого калибра, пищевод по типу «гофрированной бумаги». В последние годы предложены новые эндоскопические симптомы, такие как множественные полиповидные поражения, изменения слизистой оболочки пищевода по типу «спины анкилозавра» и «гусеничного следа». Несмотря на многообразие эндоскопических изменений, они обладают невысокой специфичностью, их могут пропустить врачи-эндоскописты, что приводит к запоздалой диагностике заболевания. Большие надежды возлагаются на использование эндоскопической аппаратуры высокого разрешения, создание программ искусственного интеллекта для обработки эндоскопического изображения.

**Заключение.** Эзофагогастродуоденоскопия является ключевым методом в диагностике эозинофильного эзофагита: знание эндоскопических признаков заболевания, проведение множественной биопсии из пищевода при подозрении на эозинофильный эзофагит позволит своевременно (еще до развития осложнений) установить диагноз, начать лечение, предотвратить развитие стриктур.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, эзофагогастродуоденоскопия, дисфагия, шкала EREFS

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Шаповальянц С.Г. Эндоскопическая семиотика эозинофильного эзофагита: от истоков к современности. Обзор литературы и собственный опыт. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):18–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-18-36>

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, T2-type immune-mediated inflammatory disease of the esophagus, characterized by a pronounced eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa exceeding 15 eosinophils per high-power field (magnification 3400) or more than 60 eosinophils per mm<sup>2</sup>, as well as subepithelial and submucosal fibrosis. Clinically, it manifests with swallowing disorders (dysphagia, food impaction and regurgitation etc.) [1–3].

Over the past few decades, there has been a continuous rise in EoE incidence. According to a systematic review and meta-analysis published in 2023, the incidence of EoE currently stands at 5.31 cases per 100,000 individuals annually (95% CI: 3.98–6.63; based on 27 studies with a total sample size of 42,191,506) [4]. EoE predominantly affects males (75 %), mainly children, adolescents, and young adults [1, 5, 6].

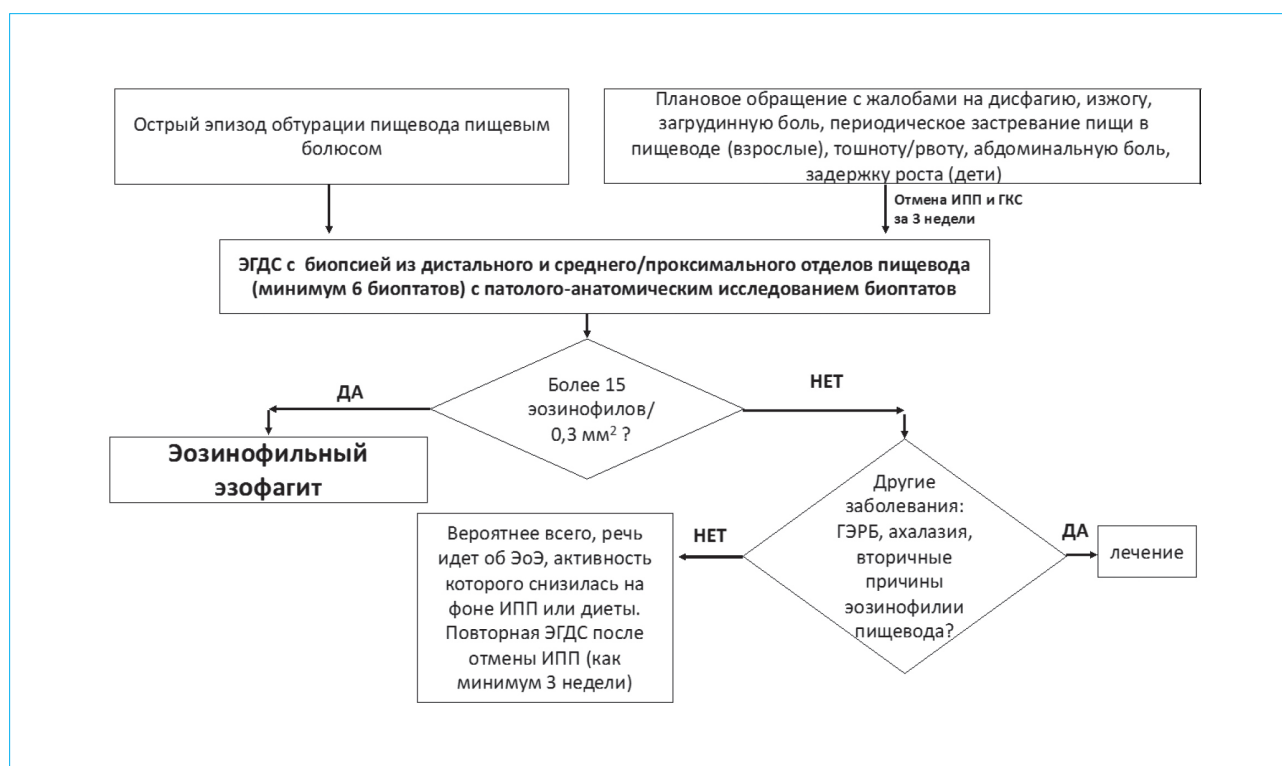
Current models of EoE progression describe a gradual transition from inflammatory changes to fibrosis and esophageal stenosis, with the majority of patients eventually developing dysphagia. One retrospective study demonstrated that a 20-year delay in diagnosis and treatment resulted in 87.5 % of patients having fibrotic changes in the esophageal wall and 70.8 % exhibiting strictures [7]. In contrast, timely diagnosis and the

initiation of pharmacological therapy in the early stages can slow the progression of disease and prevent stricture formation and other complications of EoE [7, 8].

Diagnosis of EoE is based on the combined assessment of clinical symptoms (dysphagia, substernal pain, episodes of food impaction, heartburn, etc.), esophagogastroduodenoscopy (EGDS) findings, and histopathological examination of esophageal biopsies (eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa, subepithelial fibrosis). Because early-stage EoE often presents with non-specific symptoms (heartburn, odynophagia, epigastric pain, nausea) that can be seen in many other conditions, the cornerstone of prompt diagnosis is an EGD with properly conducted biopsy sampling (Fig. 1) [1].

During esophagoscopy, the majority (85–90 %) of patients with eosinophilic esophagitis display nonspecific signs of active inflammation and the consequences of its prolonged persistence [6, 9]. Approximately 10–15 % of EoE patients, however, show no visible changes in the esophageal lumen or mucosa on EGD [10, 11].

A 2012 meta-analysis encompassing 4,678 patients with eosinophilic esophagitis and 2,742 controls (without EoE) demonstrated moderate sensitivity and moderate negative and positive



**Figure 1.** Diagnostic algorithm for eosinophilic esophagitis (according to [1] with alterations)

**Рисунок 1.** Алгоритм диагностики эозинофильного эзофагита (по [1] с изменениями)

predictive values of various endoscopic findings for establishing the EoE diagnosis [12].

Modern high-resolution video endoscopy with multimodal image enhancement and magnification significantly increases the diagnostic yield of endoscopic assessments, facilitating correct diagnosis of EoE in up to 95 % of cases. Endocytoscopy, using magnification up to 310, allows for microscopic visualization of intraepithelial eosinophils characterized by bilobed nuclei during esophagoscopy [13, 14].

Another major leap forward in detecting this condition is the use of clinical decision support systems (“artificial intelligence”), which can differentiate eosinophilic esophagitis from a normal esophagus with an accuracy exceeding 95 %, outperforming the endoscopist in this regard [15, 16].

In a seminal paper by I. Hirano et al. (2013) on the systematic endoscopic evaluation of EoE findings, the principal (major) and secondary endoscopic features of eosinophilic esophagitis were first delineated and ranked (Table 1) [17].

After collegial validation by participating endoscopists, the major (key) features of eosinophilic esophagitis include fixed (non-distensible) rings, exudates, longitudinal furrows, edema, and strictures, and a corresponding rating scale has been proposed (Fig. 3–7) [17].

### Major/Key Endoscopic Features of eosinophilic esophagitis

1. *Fixed (non-distensible) rings* (synonyms: *concentric rings*; *trachealization of the esophagus*, i.e. *a structural change resembling the trachea*) (Fig. 2): circular structures of the esophageal wall, typically multiple. Like strictures, rings result from esophageal remodeling due to subepithelial fibrosis, and their presence correlates with an increased risk of food impaction because of decreased esophageal distensibility [18].

The severity of rings does not correlate with the degree of mucosal eosinophilic infiltration; it tends to persist despite treatment — even after improvement in the histologic profile [19, 20]. It is known that rings may be detected in about 10 % of patients with esophagitis of other etiologies, including gastroesophageal reflux disease (GERD) [21, 22]. At the third (most severe) grade of ring formation, rings prevent the passage of an 8–9.5 mm diagnostic endoscope. From this perspective, they very closely approximate what is termed an “esophageal stricture”. However, because an endoscopically impassable narrowing of the esophageal lumen is not always caused by fixed rings — sometimes it is due to an extended narrowing commonly referred to as a “narrow-caliber

**Table 1.** Original classification and grading system for the endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis [17]

**Таблица 1.** Классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита [17]

Major features <i>Главные/основные признаки</i>	
<b>Fixed rings</b> (also referred to as concentric rings, corrugated oesophagus, corrugated rings, ringed oesophagus, trachealisation) <b>Фиксированные (нерасправляющиеся) кольца</b> (также называемые концентрическими кольцами, гофрированным пищеводом, гофрированными кольцами, кольчатым пищеводом, трахеализацией)	
Grade <i>Степень</i>	Description <i>Описание</i>
0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Mild (subtle circumferential ridges) <i>Легкая (негрубые, слегка заметные кольцевидные выступы)</i>
2	Moderate (distinct rings that do not impair the passage of a standard diagnostic adult endoscope with outer diameter 8–9.5 mm) <i>Умеренная (кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого диагностического эндоскопа диаметром 8–9,5 мм)</i>
3	Severe (distinct rings that do not permit the passage of a diagnostic endoscope) <i>Тяжелая (отчетливо выраженные кольца, препятствующие проведению диагностического эндоскопа)</i>
<b>Exudates</b> (also referred to as white spots, plaques) <b>Экссудат</b> (также называемые белыми пятнышками, бляшками)	
0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Mild (lesions involving < 10 % of the esophageal surface area) <i>Легкая (экссудат, покрывающий &lt; 10 % поверхности пищевода)</i>
2	Severe (lesions involving ≥ 10 % of the esophageal surface area) <i>Тяжелая (экссудат, покрывающий ≥ 10 % поверхности пищевода)</i>
<b>Furrows</b> (also referred to as vertical lines, longitudinal furrows) <b>Борозды</b> (синонимы: вертикальные линии, продольные борозды)	
0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Mild (vertical lines without visible depth) <i>Легкая (имеются вертикальные линии без видимого углубления)</i>
2	Severe (vertical lines with mucosal depth) <i>Тяжелая (вертикальные линии с углублением/вдавлением в слизистую оболочку)</i>
<b>Oedema</b> (also referred to as decreased vascular pattern, mucosal pallor) <b>Отек</b> (оценивается по снижению четкости, обеднению или отсутствию сосудистого рисунка и бледности слизистой оболочки)	
0	Absent <i>Отсутствует (сосудистый рисунок четкий)</i>
1	Mild (reduced vascularity or loss of clarity of vascular markings) <i>Легкая (снижение четкости сосудистого рисунка)</i>
2	Severe (absence of vascular markings) <i>Тяжелая (отсутствие сосудистого рисунка)</i>
<b>Stricture</b> <b>Стриктура</b>	
0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Present <i>Имеется</i>
Minor features <i>Второстепенные признаки</i>	
<b>Feline esophagus</b> (transient, concentric mucosal rings observed spontaneously or during belching, retching or swallowing that disappear with air insufflation) <b>«Кошачий» пищевод</b> (временно появляющиеся концентрические кольца слизистой оболочки пищевода, наблюдаемые спонтанно или во время отрыжки, рвотных позывов или глотания, которые исчезают при инсуффляции воздуха)	

**End of Table 1.** Original classification and grading system for the endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis [17]

**Окончание таблицы 1.** Классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита [17]

0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Present <i>Имеется</i>
<b>Narrow-caliber esophagus</b> (reduced luminal diameter of the majority of the tubular esophagus) <b>Пищевод узкого калибра</b> (уменьшенный диаметр просвета большей части трубчатого пищевода)	
0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Present <i>Имеется</i>
<b>Crepe paper esophagus</b> (mucosal fragility or laceration upon passage of diagnostic endoscope but not after esophageal dilation) <b>Пищевод, напоминающий креп-бумагу</b> (характерна ранимость и надрывы слизистой оболочки при проведении диагностического эндоскопа по пищеводу, но не в результате выполнения его дилатации)	
0	Absent <i>Отсутствуют</i>
1	Present <i>Имеется</i>

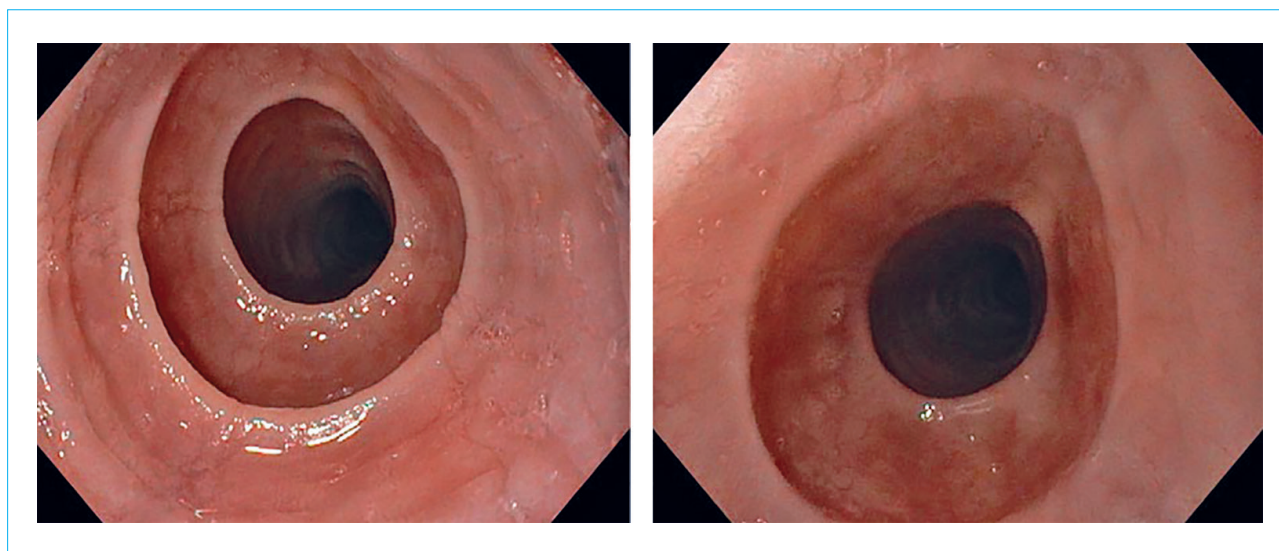
esophagus” — “stricture” is listed as a separate item among the major features.

2. *Exudates on the esophageal mucosa* (synonyms: *white plaques, white coating, white deposits*). A whitish exudate (Fig. 3) represents nothing other than eosinophilic microabscesses [23]. When the endoscopic features of EoE are not well known, this exudate is often mistaken for *Candida* esophagitis.

3. *Furrows in the esophageal mucosa, also described as vertical lines or longitudinal furrows*, indeed appear as shallow linear depressions in the

esophageal lining running along the esophageal axis (Fig. 4). Furrows can be recognized more easily by reducing luminal distension (aspirating the introduced air) or by using indigo carmine chromoendoscopy. Blood that enters these furrows — for instance, after biopsy — can also aid in highlighting them. It is worth noting that, in both origin and appearance, furrows differ from erosive epithelial lesions seen in GERD, though both can be observed simultaneously in the same patient.

4. *Oedema of the esophageal mucosa* (Fig. 5) is evaluated based on diminished clarity, reduced



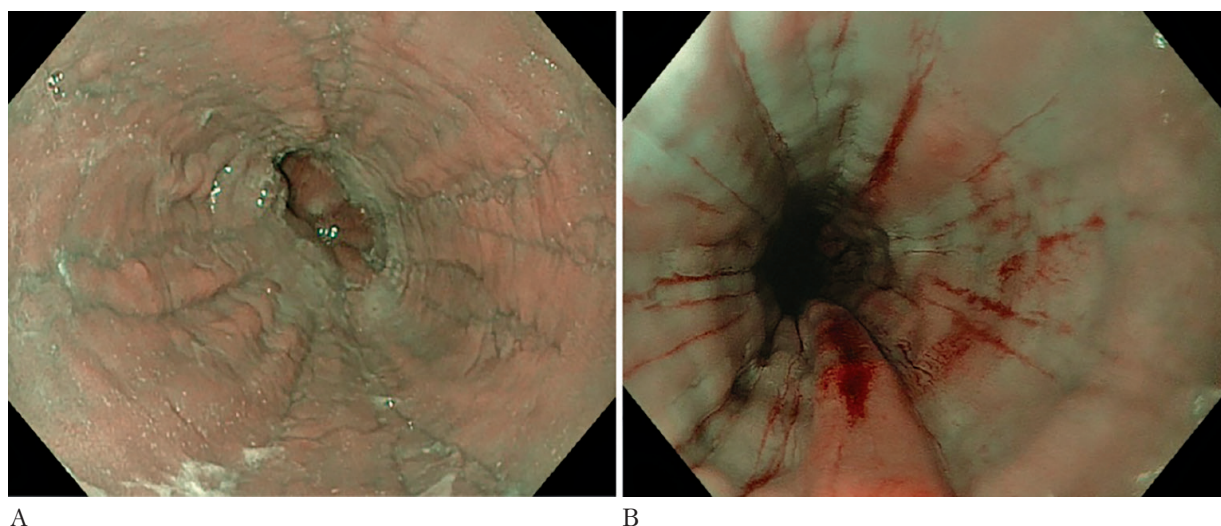
**Figure 2.** Endoscopic picture of fixed rings in the patient with eosinophilic esophagitis

**Рисунок 2.** Эндофотография. Фиксированные (нерасправляющиеся) кольца стенки пищевода при эозинофильном эзофагите



**Figure 3.** Endoscopic picture of exudates in the patient with eosinophilic esophagitis

**Рисунок 3.** Эндофотография. Экссудат слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите



A

B

**Figure 4.** Endoscopic picture of furrows in the patient with eosinophilic esophagitis: A — in narrow band imaging; B — the visibility of furrows is enhanced after esophageal biopsies with blood pouring on the furrows

**Рисунок 4.** Эндофотография. Борозды слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите: А — борозды хорошо видны при осмотре в узкоспектральном режиме, т.е. в сине-зеленом свете; В — борозды подчеркнуты за счет контрастирования кровью после проведения биопсии

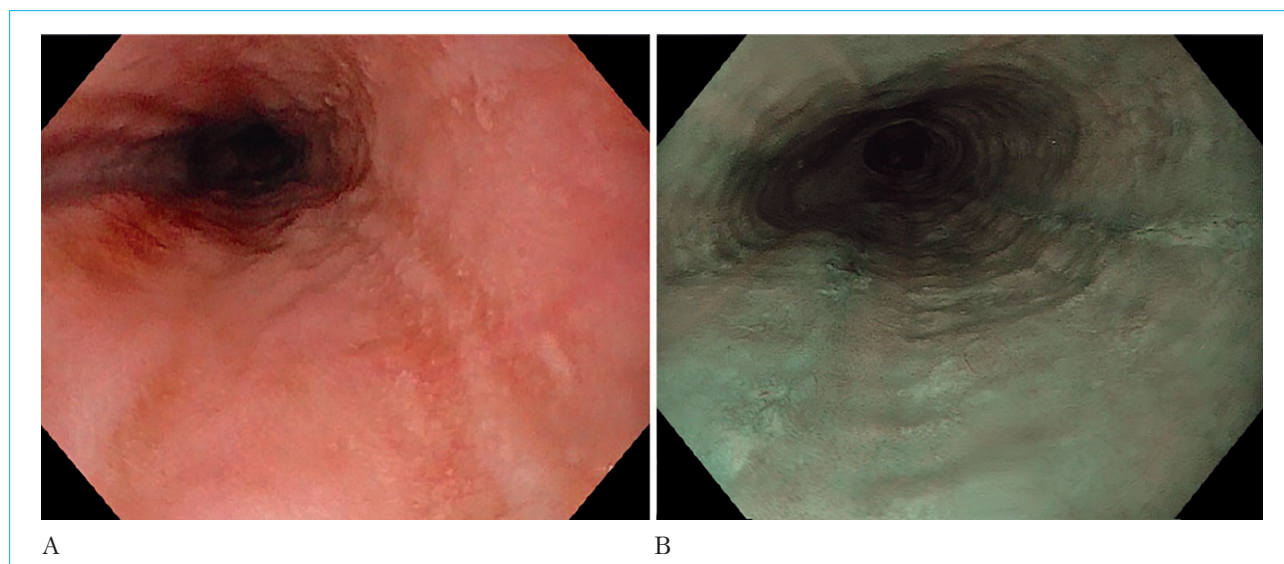
or absent vascular markings, and mucosal pallor. Edema is a relatively nonspecific feature observed in many other esophageal diseases, including GERD, and is considered less diagnostically reliable on endoscopy compared with other findings [24].

5. *Esophageal stricture* (Fig. 6) is diagnosed by the presence of luminal narrowing that prevents the passage of a standard diagnostic adult endoscope (8–9.5 mm in diameter). Unlike GERD-related strictures, EoE strictures may form in the distal, mid, or proximal esophagus [7]. In clinical practice, the appearance of a stricture typically denotes a narrow or small-caliber esophagus.

#### Minor endoscopic features of eosinophilic esophagitis

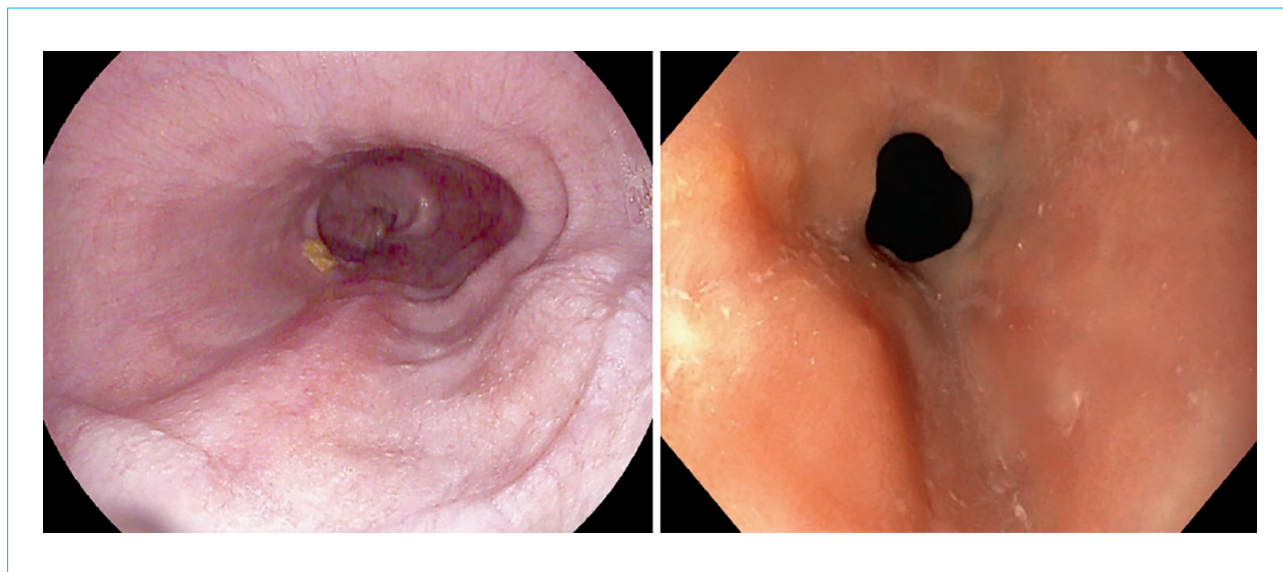
In addition to the five key/major endoscopic features described above, other findings frequently encountered during esophagoscopy in patients with eosinophilic esophagitis have been reported. I. Hirano et al. [17] identified three such features:

— *feline esophagus* (Fig. 7): refers to transient, multiple superficial concentric contractions of the muscularis mucosa of the esophagus, resembling ripples on water surface during a gust of wind (synonym: transient mucosal folds). This phenomenon is how the esophagus appears in normal cats (Fig. 7A). Unlike “fixed rings”, these contractions



**Figure 5.** Endoscopic picture of edema in the patient with eosinophilic esophagitis: A — in white light imaging; B — in narrow band imaging

**Рисунок 5.** Эндофотография. Отек слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите: А — в белом свете; В — в узкоспектральном режиме

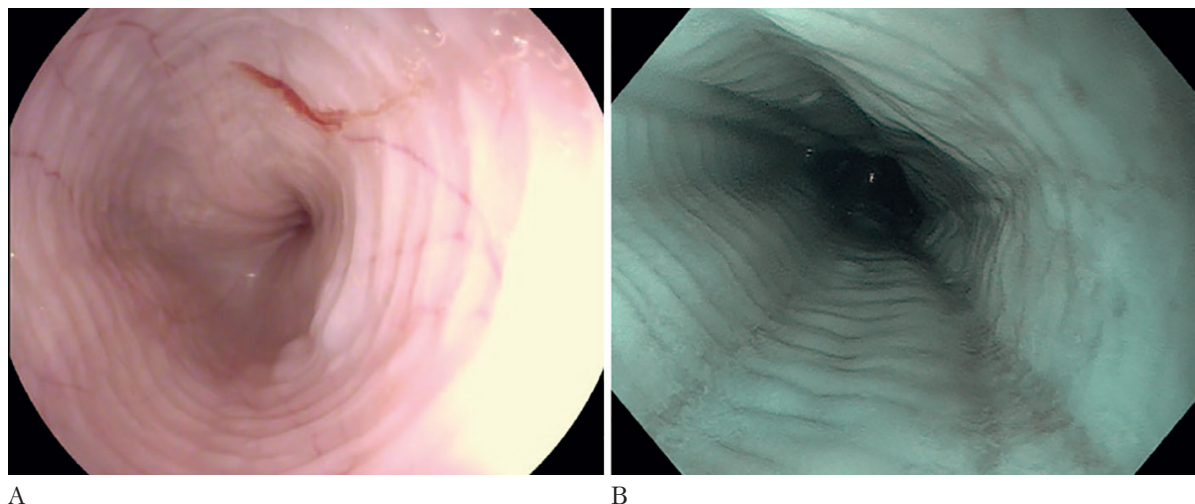


**Figure 6.** Endoscopic picture of strictures in the patient with eosinophilic esophagitis

**Рисунок 6.** Эндофотография. Стриктуры пищевода при эозинофильном эзофагите

appear spontaneously or during belching, retching, or swallowing and completely disappear once air is insufflated. This distinctive characteristic helps avoid confusing a “feline esophagus” with esophageal trachealization. The term “feline esophagus” most often describes thin, delicate contractile rings periodically noted on endoscopy in situations unrelated to eosinophilic esophagitis, including in normal esophagi [17].

— *narrow-caliber esophagus* (synonym: small-caliber esophagus): defined as a diffuse decrease in the luminal diameter along most of the tubular esophagus, differing from GERD-related strictures or anastomotic strictures after surgery (Fig. 8), which typically manifest as shorter, localized narrowing, along with proximal dilation above the stricture. In advanced stages, a narrow-caliber esophagus may impede passage of a

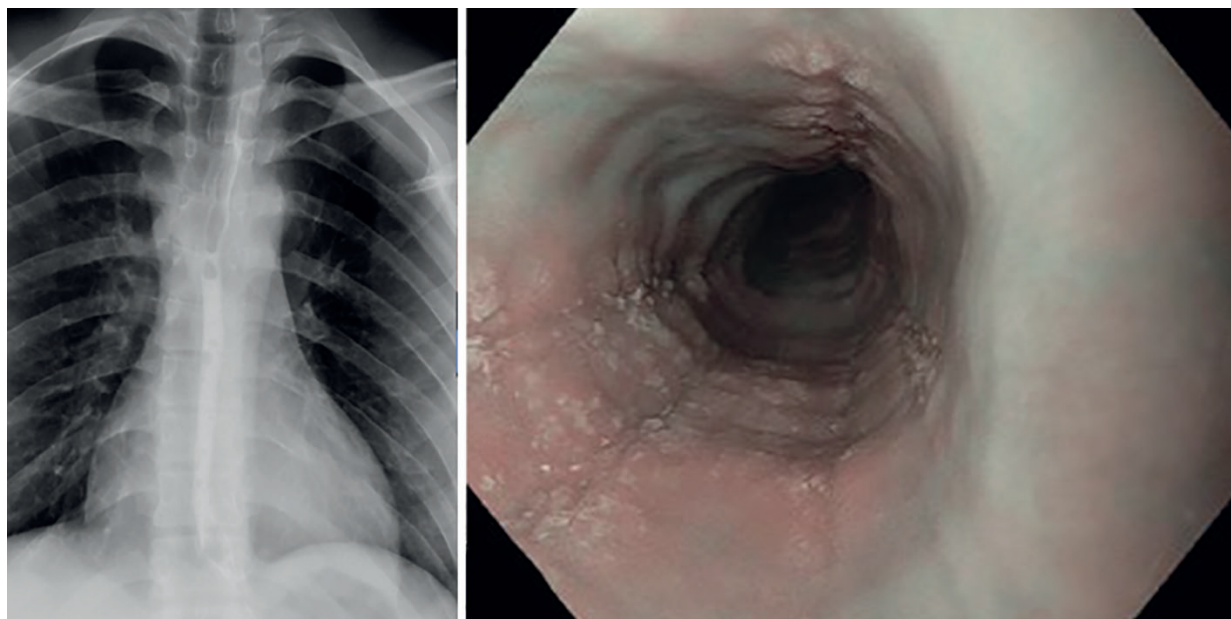


A

B

**Figure 7.** “Feline” oesophagus. A — endoscopic picture of a cat’s esophagus in white light imaging (provided by A.S. Shatalov); B — endoscopic picture of “feline” esophagus in the patient with eosinophilic esophagitis in narrow band imaging

**Рисунок 7.** «Кошачий» пищевод. А — эндоефотография пищевода кошки в белом свете (предоставлена А.С. Шаталовым); В — эндоефотография «кошачьего» пищевода у пациента с эозинофильным эзофагитом в узкоспектральном режиме



A

B

**Figure 8.** Narrow-caliber esophagus: A — barium esophagogram shows narrow-caliber esophagus from the upper to lower esophagus in the patient with eosinophilic esophagitis; B — endoscopic picture of narrow-caliber esophagus in the same patient

**Рисунок 8.** Узкокалиберный пищевод: А — рентгеноскопия с контрастом, сужение просвета большей части трубчатого пищевода при эозинофильном эзофагите; В — эндоефотография пищевода того же пациента

diagnostic endoscope. Interestingly, although both “rings” and “strictures” are classified as major endoscopic features of EoE, a luminal diameter reduction affecting most of the tubular esophagus is not.

D.A. Carlson and I. Hirano proposed a provisional definition of a “narrow-caliber esophagus” as one in which more than 50 % of the esophagus measures under 18 mm in luminal diameter [25]. The sensitivity of esophagoscopy for detecting a luminal diameter below 18 mm, as documented by radiologic studies, is only about 25 %, i.e. quite low [26]. A barium swallow is more successful than endoscopy at identifying the luminal narrowing characteristic of a narrow-caliber esophagus [27, 28].

Clinically, even when not at its most severe stage, a narrow-caliber esophagus often underlies acute-onset dysphagia caused by an impacted foreign body — generally a large, inadequately chewed piece of meat [29]. It is no coincidence that eosinophilic esophagitis has sometimes been referred to as “shashlik syndrome” or the “steak-house syndrome”. Following successful removal of the impacted material and restoration of luminal patency, endoscopists, finding no obvious isolated stricture and perhaps overlooking other EoE-related lesions in this emergency context, fail to perform biopsies in 40 % of patients [30]. Quite often (in 22 %–55 % of cases), patients are discharged without undergoing a repeat esophagoscopy or biopsy (24–72 % of cases), leaving them without a definitive diagnosis or timely and appropriate treatment [31].

— *crepe paper esophagus* (Fig. 9): the esophageal mucosa resembles this particular type of paper, showing characteristic fragility and tearing

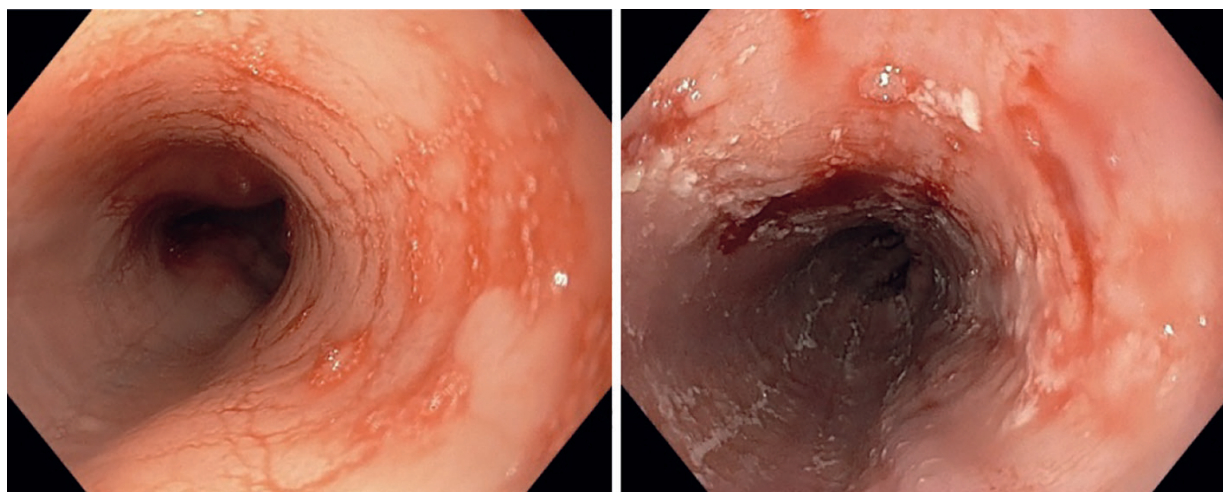
even with minimal contact from a diagnostic endoscope as it passes through the organ. Similar changes that arise as a consequence of esophageal dilation should not be regarded as manifestations of the “crepe paper” sign. While not very common, the crepe paper esophagus is a pathognomonic indicator of eosinophilic esophagitis, retained in the group of minor (secondary) signs.

To enhance the diagnostic yield of esophagoscopy for EoE, as well as to standardize the assessment of the presence, nature, and severity of esophageal changes, I. Hirano et al. [17] conducted a meticulous validation of their original classification system and rating scale (Table 2) for the endoscopic features of eosinophilic esophagitis.

Following this work, the group developed and proposed a modified classification and rating scale for EoE-related findings at endoscopy.

After introducing several minor revisions to I. Hirano’s scale — such as removing secondary features from the classification, reordering the major features, and changing the English term “Oedema” to “Edema” — the classification ultimately became known as “EREFS”, an acronym derived from the five major endoscopic features of eosinophilic esophagitis it includes (Edema, Rings, Exudates, Furrows, Strictures). Since both “Edema” and “Exudates” begin with “E,” some propose “ERExFS” as a potentially more distinguishable variant.

The EREFS classification was validated in adults in a prospective multicenter study that demonstrated strong interobserver agreement between clinicians in clinical practice and those in academic settings [19, 32]. External validation of the EREFS scale showed consistent assessment of



**Figure 9.** Endoscopic picture showing fragility and ruptures of the esophageal mucosa in eosinophilic esophagitis  
**Рисунок 9.** Эндофотография. Ранимость и надрывы слизистой оболочки пищевода при эозинофильном эзофагите

**Table 2.** The eosinophilic esophagitis endoscopic reference score (EREFS)**Таблица 2.** Классификация и оценочные шкалы эозинофильного эзофагита (EREFS)

Endoscopic findings <i>Эндоскопические признаки</i>	Grade <i>Степень</i>	Hirano et al., 2013	van Rhijn et al., 2016	Ma et al., 2022
<b>Отек</b> <i>Edema</i>	Absent (distinct vascularity is present) <i>Отсутствует (сосудистый рисунок четкий)</i>	0	0	0
	Mild (reduced vascularity or loss of clarity of vascular markings) <i>Легкая (обеднение или снижение четкости сосудистого рисунка)</i>	1		1
	Severe (absence of vascular markings) <i>Тяжелая (отсутствие сосудистого рисунка)</i>		1	2
<b>Кольца</b> <i>Rings</i>	Absent <i>Отсутствуют</i>	0	0	0
	Mild (subtle circumferential ridges) <i>Легкая (негрубые кольцевидные выступы)</i>	1	1	1
	Moderate (distinct rings that do not impair the passage of a standard diagnostic adult endoscope with outer diameter 8–9.5 mm) <i>Умеренная (отчетливо выраженные кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого диагностического эндоскопа диаметром 8–9,5 мм)</i>	2	2	2
	Severe (distinct rings that do not permit the passage of a diagnostic endoscope) <i>Тяжелая (отчетливо выраженные кольца, препятствующие проведению диагностического эндоскопа)</i>	3	3	3
<b>Экссудат</b> <i>Exudates</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	0	0	0
	Mild (lesions involving < 10 % of the esophageal surface area) <i>Легкая (экссудат, покрывающий менее 10 % поверхности пищевода)</i>	1	1	1
	Moderate (lesions involving > 10 % and < 25 % of the esophageal surface area) <i>Средняя (экссудат, покрывающий ≥ 10 % и &lt; 25 % поверхности пищевода)</i>	2		2
	Severe (lesions involving ≥ 25 % of the esophageal surface area) <i>Тяжелая (экссудат, покрывающий ≥ 25 % поверхности пищевода)</i>			3
<b>Борозды</b> <i>Furrows</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	0	0	0
	Mild (vertical lines present without visible depth) <i>Легкая (имеются вертикальные линии без видимого углубления)</i>	1	1	1
	Severe (vertical lines present with mucosal depth) <i>Тяжелая (вертикальные линии с углублением/вдавлением в слизистой оболочке)</i>			2
<b>Стриктура</b> <i>Stricture</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	0	0	0
	Present <i>Имеется</i>	1	1	1

eosinophilic esophagitis features between experienced and novice endoscopists [33].

Efforts to find an optimal grading scheme for the main EoE features are ongoing, given the relative “youth” of this disease entity and a desire for ever more detailed stratification of its key signs [34]. The original EREFS (I. Hirano et al., 2013 [17]), a simplified EREFS (B.D. van Rhijn et al., 2016 [20]), and a maximally expanded EREFS (C. Ma et al., 2022 [34]) each assign scores from 0 to 8, 0 to 7, and 0 to 11, respectively (Table 2).

The EREFS scale can be used to evaluate the overall severity of endoscopic changes at diagnosis, during treatment, or when titrating maintenance doses of medications or diet, based on the total point score. The point tally can be calculated either by considering all five features (for example, E1R1Ex2F1S0 = 5 points) or by separately scoring the inflammatory parameters (edema, exudates, and longitudinal furrows) — e.g., E2Ex1F2 = 5 points — and the fibrotic parameters (rings and strictures) — e.g., R2S1 = 3 points.

An optimal cutoff value for the total EREFS score to confirm a diagnosis of eosinophilic esophagitis has not been definitively established. Some authors have demonstrated that EREFS > 2 may indicate EoE with relatively high sensitivity and specificity [35], whereas others have argued that this threshold is insufficient to distinguish between eosinophilic and noneosinophilic esophagitis because of low specificity despite high sensitivity [36]. This discrepancy may be attributable to

varying degrees of EoE-related endoscopic abnormalities across different patient cohorts, as well as the clinical profiles of comparison groups comprising patients with noneosinophilic esophagitis.

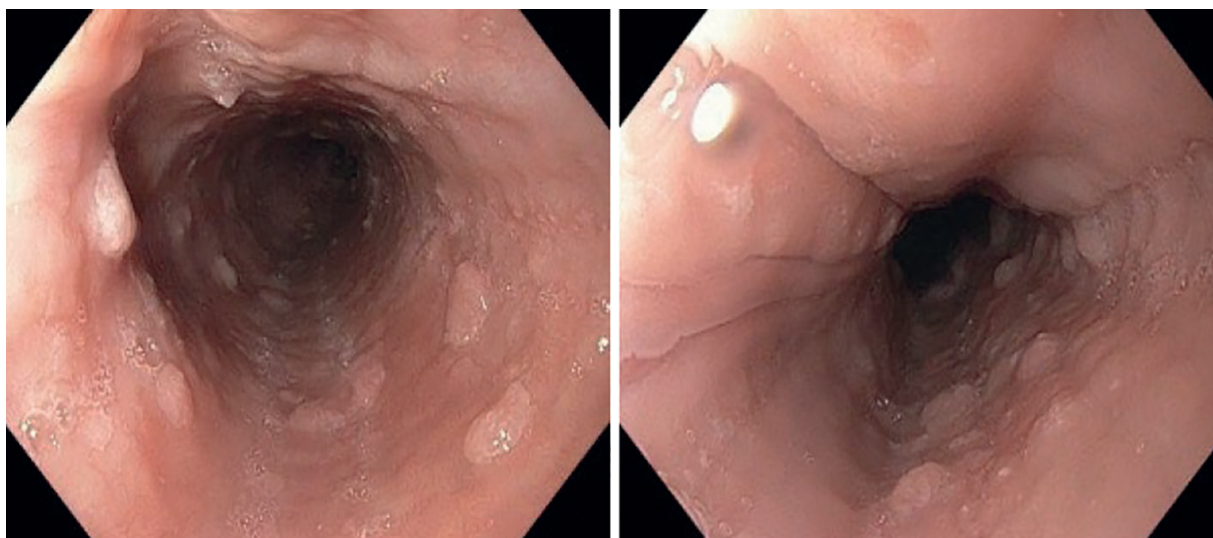
Notably, endoscopic disease activity measured by the EREFS scale does not always correlate with clinical symptoms or histologic activity of the disease [37, 38]. Nonetheless, a reduction in EREFS scores during therapy can indicate treatment efficacy. When the distribution and degree of endoscopic changes vary within different segments of the esophagus, it is important to base the EREFS assessment on the most severe findings observed [39].

### New endoscopic signs of eosinophilic esophagitis

In recent years, several novel endoscopic signs of EoE have been identified:

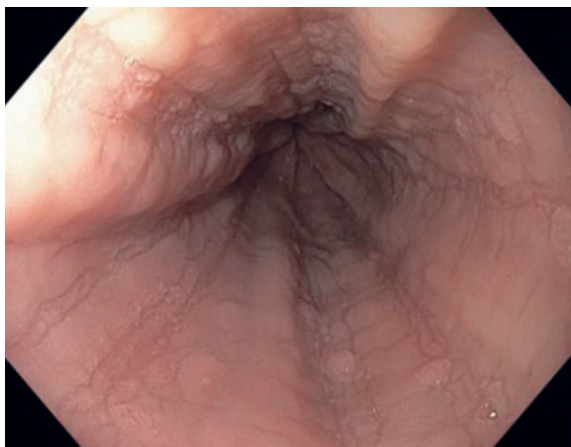
- *multiple polypoid lesions* [40, 41] (Fig. 10): small, multiple lesions that endoscopically resemble papillomas or glycogenic acanthosis. However, histopathological evaluation does not meet the criteria for either of these diagnoses. Their etiology and clinical significance remain unknown. One might hypothesize that they are somewhat analogous to pseudopolyps in the colon of patients with ulcerative colitis in remission.

- *caterpillar sign* (Fig. 11): this phenomenon resembles the tracks left by tractor treads on the ground, appearing as small concentric ridges on the esophageal mucosa arranged perpendicular to the longitudinal furrows [36, 42].



**Figure 10.** Endoscopic picture of multiple polypoid lesions in the patient with eosinophilic esophagitis (endophotographs provided by R.O. Kuvaev)

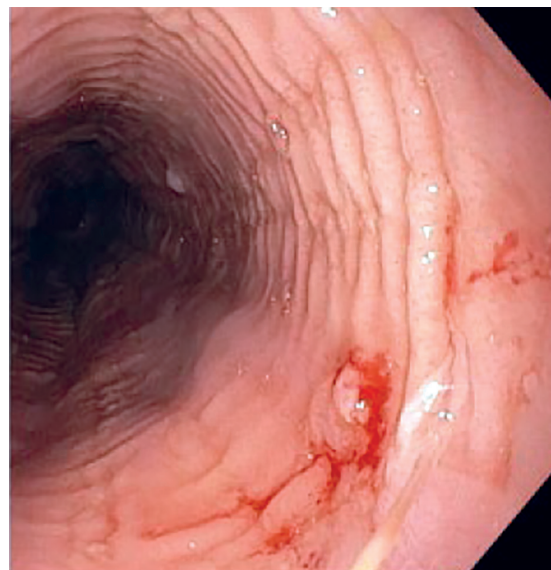
**Рисунок 10.** Эндофотография. Множественные полиповидные поражения пищевода при эозинофильном эзофагите (эндофотографии предоставлены Р.О. Куваевым)



**Figure 11.** Changes in the surface of the “caterpillar track” type

**Рисунок 11.** Изменения поверхности по типу «гусеничного следа»

— *ankylosaurus back sign* [43] (Fig. 12): characterized by multiple small nodular protrusions running longitudinally along the crests of the esophageal mucosal folds. Endoscopically, it recalls the back of an ankylosaurus, a prehistoric dinosaur. Such changes occur more frequently in patients who have coexisting eosinophilic esophagitis and pathological gastroesophageal reflux and may predict a positive response to proton pump

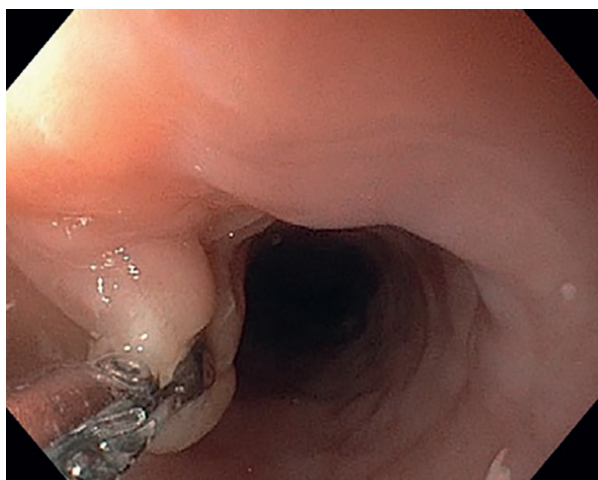


**Figure 12.** Endoscopic picture of the esophagus: changes in the surface of the esophageal mucosa according to the “ankylosaurus back” type in eosinophilic esophagitis

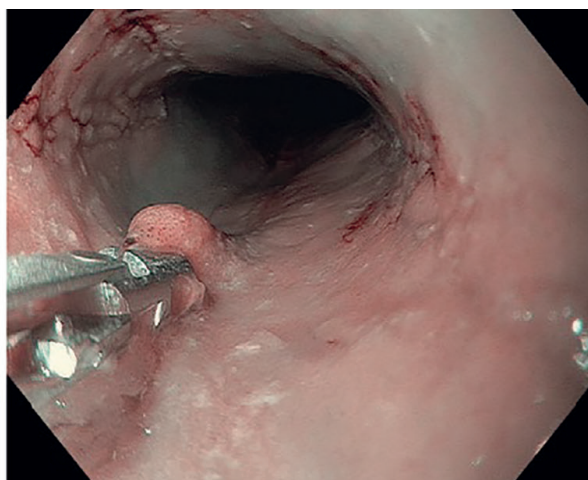
**Рисунок 12.** Эндофотография пищевода: изменения поверхности слизистой оболочки пищевода по типу «спины анкилозавра» при эозинофильном эзофагите

inhibitor therapy (attaining histologic remission under acid-suppressive treatment).

— *tug sign* / *pull sign* [44, 45] (Fig. 13): describes a greater-than-expected resistance (tissue “pull”) of the mucosa during biopsy — another



A



B

**Figure 13.** Endoscopic picture of tug sign in the patient with eosinophilic esophagitis: A — in white light imaging; B — in narrow band imaging

**Рисунок 13.** Эндофотографии, демонстрирующие «признак натяжения» у пациентов с эозинофильным эзофагитом: А — в белом свете; В — в режиме узкого спектра света

feature suggestive of eosinophilic esophagitis. This “tug” or “pull” phenomenon reflects the presence of subepithelial fibrosis. It is observed more often in patients who respond to proton pump inhibitor therapy than in those who do not.

Unfortunately, the aforementioned endoscopic features are not exclusively specific to eosinophilic esophagitis; they also occur in other esophageal diseases. Furthermore, their prevalence, severity, and distribution within the esophagus vary widely. For instance, endoscopically visible lesions may be confined to small segments of the distal esophagus or distributed unevenly along its length in 30–40 % of patients [46, 47]. Such localized changes can be missed if the entire esophagus is not carefully inspected at varying degrees of insufflation and wall distension.

When interpreting endoscopic findings, differential diagnosis most commonly involves esophageal candidiasis and GERD, both of which can also occur concomitantly with eosinophilic esophagitis in the same patient. As regards the diagnostic and monitoring accuracy of the EREFS system, two recent single-center studies have shown conflicting results, indicating that endoscopists should not rely exclusively on endoscopy findings to diagnose EoE or to determine whether the disease is active or in remission.

Endoscopy alone cannot serve as the sole criterion for establishing a diagnosis of eosinophilic esophagitis without histopathological examination of esophageal biopsy specimens. Ultimately, EoE is diagnosed based on clinical symptoms, histologically confirmed esophageal eosinophilia of at least 15 eosinophils per high-power field (approximately 60 eosinophils/mm<sup>2</sup>), and exclusion of other disorders and conditions causing secondary esophageal eosinophilia, such as hyper-eosinophilic syndrome, drug-induced esophagitis, achalasia, etc. [48].

According to current consensus documents, forceps biopsy is mandatory in all patients suspected of having EoE on EGD. Separate biopsies from the proximal and distal esophageal mucosa are advised. At least six biopsies should be obtained, and for maximal diagnostic yield, six to eight biopsy samples can be taken from the distal, mid, and proximal esophagus. Biopsy sampling should target areas of typical changes — primarily exudates and longitudinal furrows — because these regions are associated with higher eosinophil counts [1, 48, 49].

Specimens must include full-thickness epithelium and lamina propria to enable assessment of subepithelial fibrosis.

It is also essential to obtain biopsies from both endoscopically abnormal and normal-appearing areas of the mucosa because significant histological changes may be present even where the macroscopic view is unremarkable. At the time of initial endoscopic evaluation, it is prudent to obtain gastric biopsies to rule out eosinophilic gastroenteritis and to determine whether the patient is infected with *H. pylori* [1–3, 6, 48].

#### *Indications for esophageal biopsies* [1–3]:

- 1) an endoscopy suggestive of eosinophilic esophagitis;
- 2) dysphagia and food impaction in the esophagus, even if endoscopy appears normal;
- 3) GERD-like symptoms (heartburn, substernal pain, regurgitation) in children that are refractory to PPI therapy, even with a normal endoscopic appearance;
- 4) an episode of acute food impaction in the esophagus, following endoscopic removal of the impacted food bolus or spontaneous resolution of the obstruction.

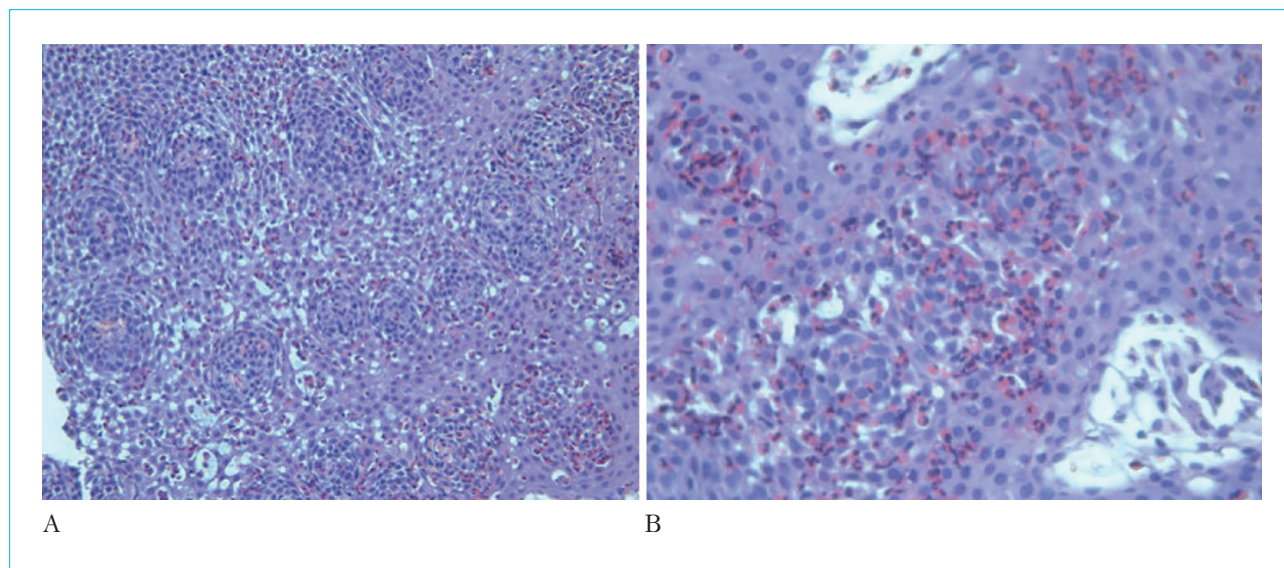
It should be emphasized that the endoscopic appearance is normal in 10–25 % of EoE patients. Therefore, biopsy must be performed in patients with dysphagia even in the absence of visible mucosal changes on endoscopic examination.

It is important to remember that, whenever the patient's condition allows, PPIs and steroids should be discontinued for at least 3 weeks prior to a diagnostic EGD with biopsies to avoid false-negative histologic findings. In patients on acid-suppressive drugs or steroids, the eosinophil count may rise only slightly or remain within normal limits (5 eosinophils per high-power field) [1, 2, 50].

The principal criterion for diagnosing EoE is intraepithelial eosinophilic infiltration with at least 15 eosinophils per high-power field (or  $\geq 60$  eosinophils per mm<sup>2</sup>) (Fig. 14) [1, 2].

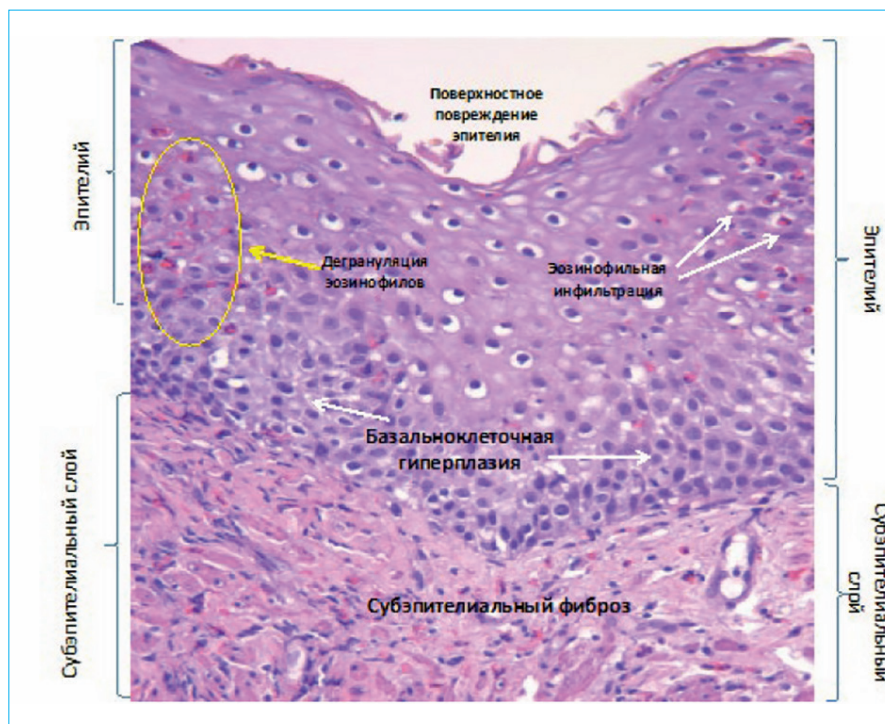
Significant intraepithelial eosinophilic infiltration leads to the formation of eosinophilic abscesses, defined as clusters of four or more eosinophils in dilated intercellular spaces, and the accumulation of eosinophils on the mucosal surface. These changes are typically associated with damage to the superficial layer of the stratified squamous epithelium. Characteristic findings also include interstitial edema, papillary elongation in the squamous epithelium, basal cell hyperplasia, and fibrosis of the lamina propria (Fig. 15).

Despite the broad array of endoscopic changes seen in EoE, diagnosing this disease in our country remains far from ideal. In most cases, the diagnosis is made some 7–10 years after the onset of the first symptoms, when pronounced fibrotic alterations have already developed in the esophagus,



**Figure 14.** Pathomorphological picture of eosinophilic esophagitis, hematoxylin and eosin staining: A — intraepithelial infiltration with eosinophils, dilated intercellular spaces, magnification  $\times 100$ ; B — massive intraepithelial infiltration with eosinophils (more than 60 eosinophils in HPF), eosinophilic abscesses, magnification  $\times 400$

**Рисунок 14.** Патолого-анатомическое исследование биоптата из проксимального отдела пищевода, окраска гематоксилином и эозином: А — скопления эозинофильных лейкоцитов, расширение межклеточных пространств, увеличение  $\times 100$ ; В — скопления эозинофильных лейкоцитов более 60 в поле зрения, эозинофильные абсцессы, увеличение  $\times 400$



**Figure 15.** Histological features of eosinophilic esophagitis, hematoxylin and eosin staining, magnification  $\times 400$ : intraepithelial infiltration with eosinophils, degranulation of eosinophils (yellow arrow), dilated intercellular spaces, prominent surface epithelial alteration, subepithelial fibrosis

**Рисунок 15.** Характерные гистологические изменения при эозинофильном эзофагите, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ : эозинофильная инфильтрация, дегрануляция эозинофилов (желтая стрелка), расширение межклеточных пространств, повреждение поверхностного слоя многослойного плоского эпителия, субэпителиальный фиброз

**Table 3.** Frequency of occurrence of various endoscopic signs in eosinophilic esophagitis

**Таблица 3.** Частота встречаемости различных эндоскопических признаков при эозинофильном эзофагите

Endoscopic findings Эндоскопический признак	Proportion of patients who were found to have the sign Доля пациентов, у которых был выявлен признак
Edema / Отек	40 (85 %)
Rings / Кольца	27 (57,4 %)
Exudates / Экссудат	37 (78,7 %)
Furrows / Борозды	39 (83 %)
Strictures impassable to a 6 mm endoscope Стриктуры, непроходимые для эндоскопа 6 мм	8 (17 %)
Ankylosaurus back sign / Спина анкилозавра	4 (8,5 %)
Caterpillar sign / Гусеничный след	15 (32 %)
Multiple polypoid lesions Множественные полиповидные поражения	5 (10,6 %)
Erosive esophagitis stage B* Эрозивный эзофагит стадии B*	9 (19,1 %)
Barrett's esophagus / Пищевод Баррета	2 (4,2 %)
Normal esophagus Нормальная эндоскопическая картина	3 (6 %)

**Note:** \* — according to Los Angeles classification.

**Примечание:** \* — по Лос-Анджелесской классификации.

and patients present to healthcare facilities with acute obstructive dysphagia.

According to our own findings (Table 3), obtained by analyzing endoscopic findings in the esophagus — EoE was graded using the EREFS scale and reflux esophagitis was graded using the Los Angeles classification — in 47 patients (43 men, 4 women, mean age — 42) with the diagnosis of “eosinophilic esophagitis” confirmed by pathomorphological evaluation (more than 15 eosinophils in a high-resolution microscope field at 3400 magnification), the most common endoscopic signs were edema, whitish exudate, and longitudinal furrows of the esophageal mucosa. Strictures were found in 8 of 47 patients (17 %). Multiple polypoid lesions were detected in 10.6 % of patients, and “ankylosaurus back” type changes — in 8.5 %. Endoscopic signs of GERD (erosive esophagitis grade B; notably, in 2 patients this coexisted with Barrett's esophagus) were diagnosed in 19 % of patients. A normal

esophagus was recorded in 3 patients (6 %); in these cases, the diagnosis was established based on the overall clinical picture and biopsy findings.

## Conclusion

The endoscopic features of EoE include edema, rings, furrows, exudates, strictures, multiple polypoid lesions, as well as the “caterpillar sign”, “ankylosaurus back sign”, mucosal fragility, and tissue resistance during biopsy. Notably, EoE-related changes can be found not only in the distal esophagus but also in the mid and proximal segments. Moreover, in some patients, particularly at early disease stages, esophageal mucosa may appear virtually normal. Modern endoscopic equipment capabilities and familiarity with the endoscopic semiotics of this condition allow for timely suspicion of EoE and performance of multiple esophageal biopsies, without which the diagnosis cannot be confirmed.

## References / Литература

- Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E., Auth M.K.H., Dunn J.M., Sweis R., et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит: учебное пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН, 2013. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Kaibyshe-

- va V.O. Eosinophilic esophagitis: A textbook for doctors. Moscow: AISPI RAN Publ., 2013. (In Russ.).
4. Hahn J.W., Lee K., Shin J.I., Cho S.H., Turner S., Shin J.U., et al. Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3270–84.e77. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.005
  5. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(2):50–72. [Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapoval'yants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(2):50–72. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019802150
  6. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(1):71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K., Kaibysheva V.O., Ivanova Ye.V., Fedorov Ye.D. Eosinophilic esophagitis: Literature review and original case presentation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(1):71–81. (In Russ.)].
  7. Schoepfer A.M., Safroneeva E., Busmann C., Kuchen T., Portmann S., Simon H.U., et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1230–6.e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.015
  8. Lipka S., Kumar A., Richter J.E. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(2):134–40. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000297
  9. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Mizumoto N., Onozato Y., Umehara M., et al. Endoscopic diagnosis of eosinophilic esophagitis: Basics and recent advances. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3202. DOI: 10.3390/diagnostics12123202
  10. Кайбышева В.О., Михалева Л.М. Эозинофильный эзофагит. М.: МедиаСфера, 2021. [Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M. Eosinophilic esophagitis. Moscow: MediaSfera, 2021. (In Russ.)].
  11. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видуляева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):58–83. [Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M., Vidyayeva N.S., Kuvayev R.O., Galkova Z.V., et al. Eosinophilic esophagitis: Current view on the problem and own clinical observations. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):58–83. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2019801158
  12. Kim H.P., Vance R.B., Shaheen N.J., Dellon E.S. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):988–96.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.04.019
  13. Kumagai Y., Takubo K., Kawada K., Higashi M., Ishiguro T., Sobajima J., et al. Endocytoscopic observation of various types of esophagitis. *Esophagus*. 2016;13:200–7. DOI: 10.1007/s10388-015-0517-1
  14. Shimamura Y., Goda K., Hirooka S., Inoue H. Observation of bilobed nucleus sign by endocytoscopy in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(1):259–60. DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.063
  15. Römmele C., Mendel R., Barrett C., Kiesl H., Rauber D., Rückert T., et al. An artificial intelligence algorithm is highly accurate for detecting endoscopic features of eosinophilic esophagitis. *Sci Rep*. 2022;12(1):11115. DOI: 10.1038/s41598-022-14605-z
  16. Okimoto E., Ishimura N., Adachi K., Kinoshita Y., Ishihara S., Tada T. Application of convolutional neural networks for diagnosis of eosinophilic esophagitis based on endoscopic imaging. *J Clin Med*. 2022;11(9):2529. DOI: 10.3390/jcm11092529
  17. Hirano I., Moy N., Heckman M.G., Thomas C.S., Goncalves N., Achem S.R. Endoscopic assessment of the esophageal features of eosinophilic esophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489–95. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301817
  18. Chen J.W., Pandolfino J.E., Lin Z., Ciolino J.D., Goncalves N., Kahrilas P.J., et al. Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2016;48(9):794–801. DOI: 10.1055/s-0042-107340
  19. Dellon E.S., Cotton C.C., Gebhart J.H., Higgins L.L., Beitia R., Woosley J.T., et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):31–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.040
  20. van Rhijn B.D., Verheij J., Smout A.J., Brede-noord A.J. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(11):1714–22. DOI: 10.1111/nmo.12872
  21. Parfitt J.R., Gregor J.C., Suskin N.G., Jawa H.A., Driman D.K. Eosinophilic esophagitis in adults: Distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: A study of 41 patients. *Mod Pathol*. 2006;19(1):90–6. DOI: 10.1038/modpathol.3800498
  22. Fujiwara Y., Tanigawa T., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Watanabe T., et al. Eosinophilic esophagitis-like endoscopic findings in patients with erosive esophagitis. *Esophagus*. 2013;10:199–204. DOI: 10.1007/s10388-013-0383-7
  23. Odze R.D. Pathology of eosinophilic esophagitis: What the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):485–90. DOI: 10.1038/ajg.2008.40
  24. Dellon E.S. Optimizing the endoscopic examination in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2489–92.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.011
  25. Carlson D.A., Hirano I. Narrow-caliber esophagus of eosinophilic esophagitis: Difficult to define, resistant to remedy. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1149–50. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.034
  26. Gentile N., Katzka D., Ravi K., Trenkner S., Enders F., Killian J., et al. Esophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with esophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11–12):1333–40. DOI: 10.1111/apt.12977
  27. Hirano I. Clinical relevance of esophageal subepithelial activity in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):249–60. DOI: 10.1007/s00535-019-01624-3
  28. Hernandez P.V., Amer S., Lam-Himlin D.M., DiSantis D.J., Menias C.O., Horsley-Silva J.L. Eosinophilic esophagitis: Imaging features with endoscopic and pathologic correlation. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(3):591–600. DOI: 10.1007/s00261-019-02374-9
  29. Sengupta N., Tapper E.B., Corban C., Sommers T., Leffler D.A., Lembo A.J. The clinical predictors of aetiology and complications among 173 patients presenting to the Emergency Department with esophageal food bolus impaction from 2004–2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):91–8. DOI: 10.1111/apt.13237
  30. Hillman L., Donohue S., Broman A.T., Hoversten P., Gaumnitz E., Lomeli L. Empiric proton pump inhibitor therapy after esophageal food impaction may mask eosinophilic esophagitis diagnosis at follow-up. *Dis Esophagus*. 2021;34(11):doab030. DOI: 10.1093/dote/doab030
  31. Chang J.W., Olson S., Kim J.Y., Dolan R., Greenson J., Sanders G., et al. Loss to follow-up after food impaction among patients with and without eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2019;32(12):doz056. DOI: 10.1093/dote/doz056
  32. Wechsler J.B., Bolton S.M., Amsden K., Wershil B.K., Hirano I., Kagalwalla A.F. Eosinophilic Esophagitis Reference Score accurately identifies disease activity

- and treatment effects in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1056–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.019
33. van Rhijn B.D., Warners M.J., Curvers W.L., van Lent A.U., Bekkali N.L., Takkenberg R.B., et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: Moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy*. 2014;46(12):1049–55. DOI: 10.1055/s-0034-1377781
  34. Ma C., Bredenoord A.J., Dellon E.S., Alexander J.A., Biedermann L., Hogan M., et al. Reliability and responsiveness of endoscopic disease activity assessment in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(6):1126–37.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2022.01.014
  35. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Mizumoto N., Onozato Y., Kon T., et al. Linked color imaging improves the diagnostic accuracy of eosinophilic esophagitis. *DEN Open*. 2022;3(1):e146. DOI: 10.1002/deo2.146
  36. Ayaki M., Manabe N., Nakamura J., Fujita M., Kamada T., Imamura K., et al. The “caterpillar sign”: A novel endoscopic indicator of eosinophilic esophagitis. *Esophagus*. 2021;18(1):156–62. DOI: 10.1007/s10388-020-00791-0
  37. Safroneeva E., Straumann A., Coslovsky M., Zwahlen M., Kuehni C.E., Panczak R., et al.; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):581–90.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.004
  38. Rodríguez-Sánchez J., Barrio-Andrés J., Nantes Castillejo O., Valdivieso-Cortazar E., Pérez-Martínez I., Boumidi A., et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):300–9. DOI: 10.1111/apt.13845
  39. Aceves S.S., Alexander J.A., Baron T.H., Bredenoord A.J., Day L., Dellon E.S., et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc*. 2022;96(4):576–92.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2022.05.013
  40. Mulder D.J., Gander S., Hurlbut D.J., Soboleski D.A., Smith R.G., Justinich C.J. Multiple squamous hyperplastic-fibrous inflammatory polyps of the oesophagus: A new feature of eosinophilic oesophagitis? *J Clin Pathol*. 2009;62(9):845–6. DOI: 10.1136/jcp.2009.066100
  41. Gill J.A., Shutter J., Brady P. A rare endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2 UCTN:E17. DOI: 10.1055/s-0030-1255917
  42. Schoepfer A.M., Safroneeva E., Peterson K. Endoscopic features of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024;44(2):197–204. DOI: 10.1016/j.iac.2023.12.007
  43. Ishimura N., Sumi S., Okada M., Izumi D., Mikami H., Okimoto E., et al. Ankylosaurus back sign: Novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response. *Endosc Int Open*. 2018;6(2):E165–72. DOI: 10.1055/s-0043-122882
  44. Moawad F.J., Robinson C.L., Veerappan G.R., Summers T.A., Maydonovitch C.L., Wong R.Kh. The tug sign: An endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1938–9. DOI: 10.1038/ajg.2013.252
  45. Dellon E.S., Gebhart J.H., Higgins L.L., Hathorn K.E., Woosley J.T., Shaheen N.J. The esophageal biopsy “pull” sign: A highly specific and treatment-responsive endoscopic finding in eosinophilic esophagitis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016;83(1):92–100. DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.046
  46. Kon T., Abe Y., Sasaki Y., Kikuchi R., Uchiyama S., Kusaka G., et al. Clinical features of esophageal eosinophilia according to endoscopic phenotypes. *Intern Med*. 2020;59(23):2971–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.4447-20
  47. Suzuki Y., Iizuka T., Hosoi A., Kikuchi D., Okamura T., Ochiai Y., et al. Clinicopathological differences between eosinophilic esophagitis and asymptomatic esophageal eosinophilia. *Intern Med*. 2022;61(9):1319–27. DOI: 10.2169/internalmedicine.8241-21
  48. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T., Spergel J.M., Zevit N., et al. Updated International Consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022–33.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
  49. Масленкина К.С., Михалева Л.М., Мотылев Е.Н., Гуцин М.Ю., Кайбышева В.О., Атякшин Д.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика эозинофильного эзофагита. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2023;12(3):5–18. [Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M., Motylev E.N., Gushchin M.Yu., Kaibysheva V.O., Atyakshin D.A., et al. Clinico-morphological diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023;12(3):5–18. (In Russ.)]. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.5-18
  50. Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Эффективность монотерапии топическими глюкокортикостероидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):27–37. [Makushina A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Ivashkin V.T. Efficacy of topical corticosteroid monotherapy in inducing and maintaining clinical and histologic remission in adolescent and adult patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):27–37. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37

### Information about the authors

**Evgeny D. Fedorov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher and Head of the Course of Operative Endoscopy of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Director of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department.  
Contact information: efedo@mail.ru;  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

### Сведения об авторах

**Федоров Евгений Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.  
Контактная информация: efedo@mail.ru;  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

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

**Evgeny V. Gorbachev** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery No. 2, Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department.  
Contact information: [doc.fenix@mail.ru](mailto:doc.fenix@mail.ru);  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-1031>

**Andrey I. Mokritskiy** — Postgraduate, Department of Hospital Surgery No. 2, Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
Contact information: [andrei.mokritsky@gmail.com](mailto:andrei.mokritsky@gmail.com);  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8678-6115>

**Liudmila M. Mikhaleva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.  
Contact information: [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru);  
117418, Moscow, Tsuryupy str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

**Ksenia S. Maslyonkina** — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Pathological Anatomy Department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow City Health Department; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.  
Contact information: [ksusha-voi@yandex.ru](mailto:ksusha-voi@yandex.ru);  
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

**Sergey G. Shapovalianc** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of the Institute of Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
Contact information: [sgh31@mail.ru](mailto:sgh31@mail.ru);  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

**Кайбышева Валерия Олеговна\*** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.  
Контактная информация: [valeriakai@mail.ru](mailto:valeriakai@mail.ru);  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

**Горбачев Евгений Васильевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.  
Контактная информация: [doc.fenix@mail.ru](mailto:doc.fenix@mail.ru);  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-1031>

**Мокрицкий Андрей Иванович** — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [andrei.mokritsky@gmail.com](mailto:andrei.mokritsky@gmail.com);  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8678-6115>

**Михалева Людмила Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, руководитель лаборатории клинической морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru);  
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

**Масленкина Ксения Сергеевна** — кандидат медицинских наук, сотрудник патолого-анатомического отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [ksusha-voi@yandex.ru](mailto:ksusha-voi@yandex.ru);  
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

**Шаповальянц Сергей Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [sgh31@mail.ru](mailto:sgh31@mail.ru);  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Authors' contributions**

**Concept and design of the literature review:** Fedorov E.D., Kaibysheva V.O., Shapovalianc S.G.

**Collection and processing of the material:** Kaibysheva V.O.

**Selection of endophotographs and histological preparations from the personal archive of the authors:** Fedorov E.D., Gorbachev E.V., Mokritskiy A.I., Mikhaleva L.M., Maslyonkina K.S.

**Writing of the text:** Fedorov E.D., Kaibysheva V.O.

**Editing:** Mikhaleva L.M., Shapovalianc S.G.

**Proof checking and approval with authors:** Kaibysheva V.O.

**Вклад авторов**

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Федоров Е.Д., Кайбышева В.О., Шаповальянц С.Г.

**Подбор и анализ литературы:** Кайбышева В.О.

**Подбор эндофотографий и гистологических препаратов из личного архива авторов:** Федоров Е.Д., Горбачев Е.В., Мокрицкий А.И., Михалева Л.М., Масленкина К.С.

**Написание текста:** Федоров Е.Д., Кайбышева В.О.

**Редактирование:** Михалева Л.М., Шаповальянц С.Г.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Кайбышева В.О.

Submitted: 28.08.2024 Accepted: 26.11.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 28.08.2024 Принята: 26.11.2024 Опубликовано: 30.04.2025



# Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8* с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря

И.Н. Григорьева<sup>1\*</sup>, Т.Е. Нотова<sup>2</sup>, Д.Л. Непомнящих<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

**Цель обзора:** анализ роли вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *ABCG5* и *ABCG8* при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и раке желчного пузыря (РЖП).

**Основные положения.** Транспортёры оттока стеролов *ABCG5* и *ABCG8* имеют ключевое значение в печеночной секреции и кишечной абсорбции холестерина. *ABCG5/G8* представляет собой человеческий ген желчных камней *LITH9*. Один из основных генетических факторов риска ЖКБ rs11887534 (D19H) *ABCG8* как ВНП с «приобретением функции» повышает активность транспортера в 3,2 раза, что приводит к перенасыщению желчи холестерином и увеличению риска ЖКБ. В среднем rs11887534 повышает риск ЖКБ у детей в 4 раза, у взрослых — в 2 раза, что доказано в популяционных полногеномных исследованиях и в метаанализах во всем мире. Наличие аллеля H D19H (rs11887534) связано с двукратным риском рецидива ЖКБ после холецистэктомии. Результаты исследований связи ЖКБ с другими ВНП генов *ABCG8* (T400K, A632V, M429V, C54Y) и *ABCG5* (E604Q, R50C) являются противоречивыми.

В популяционных исследованиях rs11887534 связан с 4-кратным повышением риска РЖП, причем риск более выражен (в 4,9 раза) у больных РЖП с камнями в желчном пузыре. Мы не обнаружили исследований ВНП генов *ABCG5* и *ABCG8* при билиарной патологии в России.

**Заключение.** В большинстве исследований подтверждена роль rs11887534 гена *ABCG8* как предиктора ЖКБ и РЖП, однако требуются реплицирующие исследования ВНП генов *ABCG5* и *ABCG8* при билиарной патологии в России.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря, ВНП, *ABCG5*, *ABCG8*, rs11887534

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

**Для цитирования:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л. Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8* с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-37-44>

## Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer

Irina N. Grigor'eva<sup>1\*</sup>, Tatiana E. Notova<sup>2</sup>, David L. Nepomnyashchikh<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim:** to analyze the role of nucleotide sequence variants (NSVs) of *ABCG5* and *ABCG8* genes in gallstone disease (GSD) and gallbladder cancer (GBC).

**Key points.** *ABCG5* and *ABCG8* are key sterol efflux transporters that regulate hepatic secretion and intestinal absorption of cholesterol. *ABCG5/G8* is the human *LITH9* gallstone gene. One of the major genetic risk factors for GSD rs11887534 (D19H) *ABCG8*, as a 'gain-of-function' NSV, increases the activity of this transporter by 3.2 times, which leads to supersaturation of bile with cholesterol and an increased risk of GSD. On average, rs11887534 increases

the risk of GSD in children by 4 times, in adults — by 2 times, which has been proven in population, genome-wide studies and meta-analyses worldwide. The presence of the H allele D19H (rs11887534) is associated with a two-fold risk of recurrence of GSD after cholecystectomy. The results of the studies of the associations of GSD with other NSVs of *ABCG8* (T400K, A632V, M429V, C54Y) and *ABCG5* (E604Q, R50C) genes are contradictory. In population studies, rs11887534 was associated with a 4-fold increase in the risk of GBC, and the risk is more prominent (4.9 times) in patients with GBC and gallstones. We found no studies of the NSVs of the *ABCG5* and *ABCG8* genes in biliary pathology in Russia.

**Conclusion.** Most studies confirm the role of the rs11887534 *ABCG8* gene as a predictor of GSD and GBC; however, replicating studies of NSVs of *ABCG5* and *ABCG8* genes in biliary pathology in Russia are needed.

**Keywords:** gallstone disease, gallbladder cancer, NSV, *ABCG5*, *ABCG8*, rs11887534

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

**Funding:** the work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

**For citation:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L. Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-37-44>

## Введение

Белки-транспортёры АТФ-связывающей кассеты (ATP-binding cassette, ABC) изучают более 50 лет; в 1986 г. они были объединены в одно из крупнейших семейств мембранных белков, переносящих многочисленные субстраты, и сейчас представлены 48 белками, которые подразделены на семь подсемейств (A–G) [1, 2]. У человека функции белков ABC разнообразны и обеспечивают обширные ключевые (пато)физиологические процессы, что делает их причинными факторами целого ряда заболеваний: сидостеролемии, ишемической болезни сердца (ИБС), желчнокаменной болезни (ЖКБ), атеросклероза, внутрипеченочного холестаза, муковисцидоза, болезни Танжера, злокачественных новообразований и др. [1, 3–6].

### Характеристика белков-транспортёров стеролов *ABCG5*/*ABCG8*

*ABCG5/8* состоит из полипептидов G5 и G8, у человека гены транспортёров оттока стеролов *ABCG5/G8* расположены рядом на хромосоме 2p21 [2]. Хотя *ABCG8* как транспортёр функционирует вместе с *ABCG5*, однако G5 и G8 различаются по сигнатурным мотивам и миссенс-мутациям, связанным с образованием желчных камней [7]. Два белка переносят нейтральные стеролы из гепатоцитов и энтероцитов в желчь и в просвет кишечника соответственно, то есть могут одновременно снижать уровень холестерина в плазме и увеличивать экскрецию холестерина с желчью [4, 8, 9]. Белки *ABCG5/G8* играют ключевую роль в поддержании гомеостаза холестерина в организме, регулируя печеночную секрецию билиарного холестерина, кишечную абсорбцию холестерина, обратный транспорт холестерина, транскишечную экскрецию холестерина [2], что, например, может снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4].

В печени (с участием многих факторов, в том числе аполипопротеинов) холестерин в основном превращается в желчные соли, это снижает его концентрацию в плазме и улучшает выведение избыточного количества холестерина из организма [2, 10]. Перенасыщение желчи холестерином является ключевым моментом в образовании желчных камней [11], поэтому важная роль генов белков *ABCG5/G8* как транспортёров оттока стеролов из гепатоцитов в желчь обусловила **цель обзора** — проанализировать роль вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *ABCG5* и *ABCG8* при ЖКБ и раке желчного пузыря (РЖП).

Мы проанализировали и оценили исследования, описывающие анализ связи между генами *ABCG5* и *ABCG8* и билиарной патологией в базах данных PubMed, PubMed Central (PMC), OMIM, Google Scholar и РИНЦ с 1980 по 2024 гг. Для отбора исследований использовалась стратегия поиска по тексту и заголовку MeSH с различным сочетанием с использованием фраз «функции *ABCG5/G8*», «полиморфизм *ABCG5/G8*», «варианты *ABCG5* или *ABCG8*», «rs11887534», «желчнокаменная болезнь» или «рак желчного пузыря» в сочетании с «*ABCG5/G8*», «*ABCG5*» или «*ABCG8*». Мы исключили из анализа статьи о гематологических причинах ЖКБ.

### Краткие сведения о ЖКБ и ее генетической предрасположенности

В XXI в. ЖКБ встречается у 10–20 % населения в экономически развитых странах, и, по оценкам, каждый год диагностируется около 1 млн новых случаев заболевания [2]. В наших исследованиях ЖКБ, наряду с другими многочисленными результатами, мы также подтвердили значение основных факторов риска ЖКБ в холелитогенезе: женский пол, возраст, избыточный вес, наличие

сопутствующих заболеваний, например ИБС [12], артериальной гипертензии [13], наследственной отягощенности и генетических факторов: полиморфизмов генов *APOE*, *IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* , *TRPM8*, *ADRB1* [13–15] и планируем исследование роли rs11887534 гена *ABCG8*. Генетическая предрасположенность при ЖКБ обоснована во многих исследованиях [16–20]: семейный характер ЖКБ подтверждает 2–3-кратное повышение риска заболевания среди родственников первой степени родства [18, 19], а также в исследованиях близнецов оценка общего риска развития камней в желчном пузыре составляет 25–29 % [19, 20].

### Характеристика rs11887534 гена *ABCG8*

К 2023 г. выявлено более 700 вариантов миссенс для генов *ABCG5* и *ABCG8* согласно веб-сайту PubMed (PubMed.gov) [6]. Большинство миссенс-вариантов являются доброкачественными, тогда как большинство дисфункциональных аллелей в выбранных, вероятно, патогенных миссенс-мутантах *ABCG5/G8* являются дисфункциональными из-за их неспособности гетеродимеризовать *ABCG5* и *ABCG8* и перемещаться за пределы эндоплазматического ретикулула, чем нарушается транспорт стеролов на клеточную поверхность [8].

ВНП D19H гена *ABCG8*, также обозначаемый rs11887534 (это номер конкретного ВНП в каталоге базы данных SNP), является миссенс-вариацией, при которой отрицательно заряженная аминокислота гистидин заменяет положительно заряженную аспарагиновую кислоту (изменение G на C) [16, 17]. Так, вклад генотипа при ЖКБ по сравнению с референтным («диким») генотипом DD составляет: *ABCG8* D19H, DD = 0, HH = 3,2, то есть у гомозигот по минорному («мутантному») аллелю H в 3,2 раза повышен риск ЖКБ [4]. ВНП rs11887534 может влиять на функцию белка-транспортера *ABCG8*, что приводит к образованию желчных камней в более раннем возрасте [21, 22]: литогенный аллель H *ABCG8* D19H присутствовал у 14,9 % детей с желчными камнями и встречался в этой когорте в три раза чаще по сравнению с детьми контрольной группы (частота 5,2 %); у детей-носителей отношение шансов развития ЖКБ (ОШ) равно 4,04 ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой детей-неносителей H-аллеля; аналогичный показатель ОШ у взрослых равен 1,90 ( $p < 0,01$ ) [23]. Авторы подтвердили, что литогенный вариант rs11887534 связан с повышенным транспортом холестерина (или с пониженной абсорбцией), возможно, в сочетании с повышенным синтезом холестерина в печени, что может способствовать образованию камней у носителей варианта риска [23]. В шведском исследовании монозиготных близнецов подтвердили, что по сравнению с «бескаменным» контролем (9,4 %), носителями rs11887534 являлись 20,8 % близнецов с ЖКБ, что в 2,5 раза увеличивало риск ЖКБ [24].

Экспериментальные доказательства в поддержку этой гипотезы получены при изучении литогенных (*lith*) локусов мышей, которые локализованы совместно примерно с 27 «вероятными» генами-кандидатами ЖКБ: так, с помощью исследований QTL (quantitative trait locus mapping) идентифицирован ген *ABCG5/G8* как новый человеческий литогенный ген *LITH9* [25].

### ВНП rs11887534 при ЖКБ

Однонуклеотидный полиморфизм D19H *ABCG8* (rs11887534) является наиболее часто встречающимся (частота минорного аллеля H — более 5 %), хорошо изученным [2–6, 9, 16, 17, 21–29, 31–43] и сильным генетическим фактором риска ЖКБ, сравнимым по величине с известными факторами риска, такими как женский пол, ожирение [4, 23, 27].

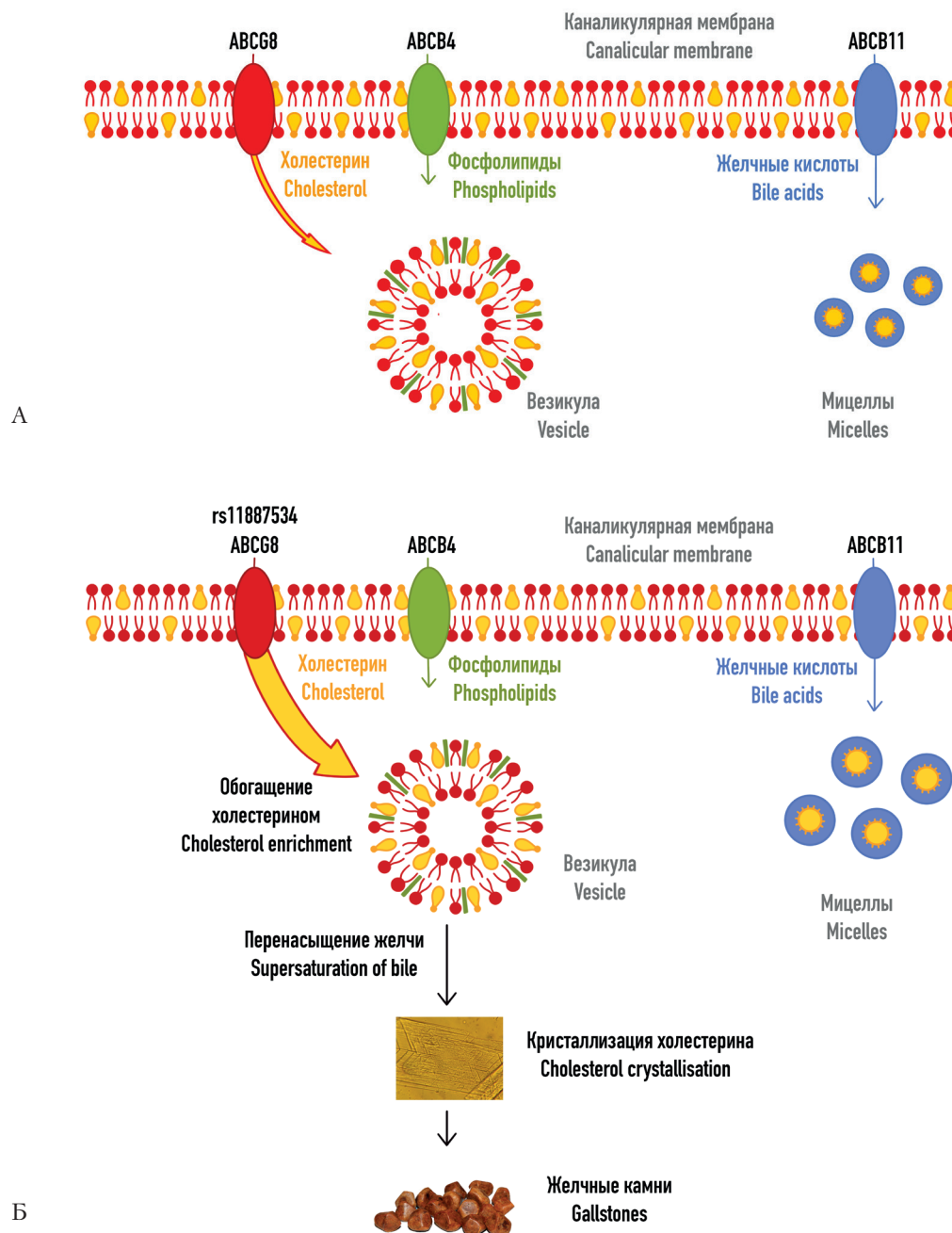
Первое полногеномное ассоциативное исследование (genome wide association study, GWAS) ЖКБ (2007) идентифицировало rs11887534 как связанный с ЖКБ: выявлено двукратное увеличение риска ЖКБ у носителей H-аллеля D19 (ОШ = 2,2;  $P = 1,4 \times 10^{-14}$ ) [16, 33], что аналогично популяционному риску около 11 %, причем связь была сильнее у пациентов с холестериновыми желчными камнями, возможно, потому, что rs11887534 связан с повышенной эффективностью транспорта холестерина в желчь [16]. В крупномасштабном мета-анализе GWAS (2016) (8720 случаев ЖКБ и 55 152 контроля) подтверждена роль rs11887534 в восприимчивости к желчным камням (ОШ = 1,69;  $P = 2,44 \times 10^{-60}$ ) [34].

ВНП гена *ABCG8* D19H (rs11887534) считается мутацией с «приобретением функции» [23] (рис.): аллель H D19H увеличивает транспортную активность литогенного локуса *ABCG5/G8* в 3,2 раза [28], включая отток холестерина в желчь, и, следовательно, приводит к перенасыщению желчи и развитию ЖКБ [4]. При этом носители аллеля H D19H имеют более низкие уровни холестерина [42] и стеролов в сыворотке [30] и меньшую частоту инфаркта миокарда: ОШ для инфаркта миокарда — 0,83 (т.е. риск на 17 % ниже) [4]. И наоборот, генетическая изменчивость, связанная со сниженной активностью *ABCG5/G8*, защищает от желчных камней [4].

Наличие аллеля H D19H (rs11887534) связано с двукратным риском рецидива ЖКБ более чем через полгода после холецистэктомии: в когортном исследовании 2308 человек в многофакторном анализе для этого аллеля ОШ составило 1,97 ( $p = 0,034$ ) [29], то есть наличие аллеля риска может дополнительно усилить литогенную предрасположенность у лиц, уже страдающих ЖКБ [23].

Связь между уровнями холестерина в крови и в желчи имеет клиническое значение, поскольку препараты, снижающие уровень холестерина ЛНП (статины, фибраты, эзетимиб), могут действовать на концентрацию холестерина в желчи

### Функция транспортеров ABCG8, ABCB4 и ABCB11 и ее изменение при ВНП гена *ABCG8* D19H (rs11887534)



**Рисунок.** А — в норме холестерин, фосфолипиды и желчные кислоты секретируются расположенными на каналикулярной мембране транспортерами ABCG8, ABCB4 и ABCB11, соответственно, из гепатоцитов в желчь. Холестерин нерастворим в воде, желчные везикулы и мицеллы осуществляют транспорт холестерина в желчь; Б — при ВНП rs11887534 *ABCG8* увеличивается отток холестерина в желчь, образуются желчные камни. ABC — АТФ-связывающая кассета (транспортер)

**Figure.** А — normally, cholesterol, phospholipids, and bile acids are secreted by located on the canalicular membrane ABCG8, ABCB4, and ABCB11 transporters, respectively, from the hepatocytes into the bile. Cholesterol is insoluble in water, bile vesicles and micelles transport cholesterol in bile; Б — in NSV rs11887534 *ABCG8*, the outflow of cholesterol into bile increases, gallstones are formed. ABC — ATP-binding cassette (transporter)

противоположно. Исходя из того они повышают или понижают экскрецию холестерина в желчь через ABCG5/G8 и в итоге либо защищают от ЖКБ (статины), либо повышают ее риск (эзетимиб и фибраты) [4].

Считается, что влияние ВНП ABCG5/G8 на образование желчных камней опосредовано увеличением экспрессии *LXR-alpha* (liver X receptor alpha — печеночный X рецептор альфа) [31].

Учитывая географические и этнические различия в распространенности ЖКБ, связь rs11887534 с повышенным риском ЖКБ изучена и доказана в исследованиях у населения Европы, Азии, Америки: в США [2, 3], Финляндии [8], Польше [23], Германии [22, 29], Швеции [24], Дании [26], Чили, Китае [28, 31, 32], Латинской Америке [35], Индии [36, 37], Тайване [21, 38], Иране [39], Канаде [40] и в метаанализах [16, 34, 41, 43]. В среднем rs11887534 повышает риск ЖКБ в 2 раза, что доказано в популяционных исследованиях (ОШ = 1,80–4,04), полногеномных исследованиях (ОШ = 1,70–2,20) и в метаанализах (ОШ = 1,89–2,40) во всем мире.

#### Другие ВНП гена ABCG8, ассоциированные с ЖКБ

В локусе ABCG5/8 аллель 19Н является не единственным литогенным вариантом. Для других ВНП гена ABCG8 (T400K, A632V, M429V, C54Y) в одних исследованиях подтверждена связь с ЖКБ у людей [6, 21, 40, 43, 44], в других — нет: T400K [21, 37, 43], T400K и Y54C [41], A632V [21, 44].

#### ВНП гена ABCG5, ассоциированные с ЖКБ

Носители ВНП Q604E гена ABCG5 (rs6720173) имеют повышенный риск развития ЖКБ независимо от возраста, пола и индекса массы тела [21, 42]. Ассоциация с ЖКБ подтверждена для ВНП гена ABCG5 R50C — ОШ = 1,89 [2, 28, 33]. ВНП rs11887534 и rs6720173 в значительной степени связаны с липидным профилем литогенной плазмы крови у 34 пар братьев и сестер с ЖКБ [42].

#### ВНП rs11887534, ассоциированные с РЖП

По сравнению со злокачественными опухолями ЖКТ других локализаций, например с раком поджелудочной железы [45], РЖП является наименее изученным. РЖП редко встречается в развитых странах: так, в США регистрируется менее 5000 случаев в год [46]. Вероятно, это происходит отчасти из-за высокой частоты холецистэктомий по поводу ЖКБ во всем мире — более 1 млн оперативных вмешательств в год в мире [2]. Во всем мире РЖП имеет низкую смертность, но в некоторых географических областях отмечена высокая смертность, особенно среди женщин, например до 21,5/100 000 в Северной Индии [47, 48]. Наличие камней в желчном пузыре сопровождается самым высоким риском РЖП (относительный риск составляет 4,9) [48].

Повышенному риску развития рака в желчных путях способствуют: ВНП гена ABCG8, генов, участвующих в метаболизме липидов [49], ВНП в генах toll-подобных рецепторов *TLR2* и *TLR4*, цитохрома P450 1A1 (*CYP1A1*), гена-супрессора опухоли *TP53* и др. [46]. В индийской популяции частота rs11887534 была в 1,79 раза выше у пациентов с РЖП, причем риск более выражен — в 1,85 раза — у больных РЖП с камнями в желчном пузыре [50]. В двух популяционных исследованиях показано, что rs11887534 связан с повышением риска РЖП в 2–4 раза [25, 32, 35].

Возможно, что rs11887534 приводит к повышенному образованию камней в желчном пузыре, последующему воспалению и, следовательно, к предрасположенности к РЖП, но рак по своей природе требует множественных генетических изменений, и особенности вклада этого ВНП еще предстоит изучить. Так, GWAS выявил сильную связь между риском РЖП и распространенными ВНП в хромосомной области 7q21.12, ответственной за гены *ABCB1* и *ABCB4* в Индии [51] и *ABCB4* в Чили [52]. Также неясно, изменяет ли rs11887534 виды ксеностеролов, которые концентрируются в желчи, что приводит к образованию желчных камней, длительному воспалению, образованию генотоксических агентов, а затем и к онкогенезу.

Остается открытым вопрос, какие дополнительные литогенные факторы риска необходимы для повышения риска ЖКБ у носителей варианта ABCG8, возможно, это вредные ВНП гена ABCB4, снижающие его активность как транслокатора из гепатоцитов в желчь фосфолипидов, участвующих в формировании везикул и солюбилизации холестерина в желчи (рис.) [53].

#### Ограничения

Эта статья не является систематическим обзором. Достоинством статьи является учет последних доступных публикаций о функции транспортеров стеролов ABCG5 и ABCG8, их влиянии на липидный обмен, о важной роли ВНП rs11887534 гена ABCG8 при ЖКБ у детей и у взрослых и при РЖП. До сих пор в России не опубликовано ни одного исследования как распространенности ВНП генов ABCG5 и ABCG8 при ЖКБ и РЖП, так и их клинических аспектов, а также ВНП других генов и факторов, опосредующих эффекты этих генов.

#### Закключение

Причинами ЖКБ являются сложные генетические и экологические факторы. Распространенность ЖКБ в мире растет из-за эпидемии ожирения, которая связана с гиперлипидемией и метаболическим синдромом. Транспортный белок ABCG5/G8 играет ключевую роль в печеночной секреции и кишечной абсорбции холестерина: один из основных генетических факторов риска ЖКБ — вариант D19H гена ABCG8 (rs11887534) ассоциирован

с повышением активности транспортера в 3,2 раза, что приводит к перенасыщению желчи холестерином и увеличению риска ЖКБ в 2 раза у взрослых и в 4 раза — у детей. Наличие аллеля H D19H связано с двукратным риском рецидива ЖКБ после холецистэктомии [29]. *ABCG5/G8* идентифицирован как ген желчных камней *LITH9* в патогенезе ЖКБ у людей. Поскольку перенасыщение желчи холестерином у носителей rs11887534 манифестирует уже в детском возрасте, эти генетические

дефекты должны быть выявлены как можно раньше для проведения первичной профилактики ЖКБ, возможно, с помощью генной терапии.

Поэтому *ABCG5/G8*-зависимый путь, играющий важную роль в образовании холестериновых желчных камней, может быть потенциальной терапевтической мишенью при ЖКБ, а также в профилактической медицине, что поможет значительно снизить риск ЖКБ и РЖП, поскольку желчные камни являются самым сильным предиктором РЖП.

## Литература / References

- Moore J.M., Bell E.L., Hughes R.O., Garfield A.S. ABC transporters: Human disease and pharmacotherapeutic potential. *Trends Mol Med.* 2023;29(2):152–72. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.11.001
- Wang H.H., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Recent advances in the critical role of the sterol efflux transporters ABCG5/G8 in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1276:105–36. DOI: 10.1007/978-981-15-6082-8\_8
- Patel S.B., Graf G.A., Temel R.E. ABCG5 and ABCG8: More than a defense against xenosterols. *J Lipid Res.* 2018;59(7):1103–13. DOI: 10.1194/jlr.R084244
- Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2121–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.055
- Scholz M., Horn K., Pott J., Gross A., Kleber M.E., Delgado G.E., et al. Genome-wide meta-analysis of phytosterols reveals five novel loci and a detrimental effect on coronary atherosclerosis. *Nat Commun.* 2022;13(1):143. DOI: 10.1038/s41467-021-27706-6
- Teng M.S., Yeh K.H., Hsu L.A., Chou H.H., Er L.K., Wu S., et al. Differential effects of ABCG5/G8 gene region variants on lipid profile, blood pressure status, and gallstone disease history in Taiwan. *Genes (Basel).* 2023;14(3):754. DOI: 10.3390/genes14030754
- Zein A.A., Kaur R., Hussein T.O.K., Graf G.A., Lee J.Y. ABCG5/G8: A structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(5):1259–68. DOI: 10.1042/BST20190130
- Graf G.A., Cohen J.C., Hobbs H.H. Missense mutations in ABCG5 and ABCG8 disrupt heterodimerization and trafficking. *J Biol Chem.* 2004;279(23):24881–8. DOI: 10.1074/jbc.M402634200
- Yu L., Li-Hawkins J., Hammer R.E., Berge K.E., Horton J.D., Cohen J.C., et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest.* 2002;110(5):671–80. DOI: 10.1172/JCI16001
- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз.* 2023;19(1):479–88. [Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerоз.* 2023;19(1):479–88. (In Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-479-488
- Wang H.H., Li X., Patel S.B., Wang D.Q. Evidence that the adenosine triphosphate-binding cassette G5/G8-independent pathway plays a determinant role in cholesterol gallstone formation in mice. *Hepatology.* 2016;64(3):853–64. DOI: 10.1002/hep.28570
- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малинина С.К. К вопросу об ассоциации между ишемической болезнью сердца и желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз.* 2019;15(2):32–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerоз.* 2019;15(2):32–8. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20190205
- Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Татарникова Н.П., Максимов В.Н. Некоторые общие гены-кандидаты в патогенезе желчнокаменной болезни и артериальной гипертензии. *Атеросклероз.* 2014;10(2):43–50. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Tatarnikova N.P., Maksimov V.N. Some common candidate genes in arterial hypertension and gallstone disease pathogenesis. *Atherosclerоз.* 2014;10(2):43–50. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Полиморфизм кодирующей части гена АРОЕ и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология.* 2011;9(1):93–8. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maximov V.N., Denisova D.V., Zavayalova L.G. Polymorphism of the APOE gene and bile lithogenicity in the persons with positive familial history for gallstone disease. *Vestnik NSU. Series: Biology.* 2011;9(1):93–8. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Шахтштейн Е.В., Рябиков А.Н., Веревкин Е.Г., Воевода М.И. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 1: Эпидемиология, липиды крови и желчи, Полиморфизм аполипопротеина Е). *Дневник Казанской медицинской школы.* 2016;2(12):18–23. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Schakhtschneider E.V., Ryabikov A.N., Verevkin E.G., Voevoda M.I. Gallstone disease: Results of our 20-year studies (Part 1: epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism). *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly.* 2016;2(12):18–23. (In Russ.)].
- Buch S., Schafmayer C., Völzke H., Becker C., Franke A., von Eller-Eberstein H., et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet.* 2007;39(8):995–9. DOI: 10.1038/ng2101
- Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y. Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(3):316–26. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563
- Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 1995;22(1):138–41.
- Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., et al. Gallstones: Genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002;235(6):842–9. DOI: 10.1097/0000658-200206000-00012
- Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology.* 2005;41(5):1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
- Kuo K.K., Shin S.J., Chen Z.C., Yang Y.H., Yang J.F., Hsiao P.J. Significant association of ABCG5 604Q and ABCG8 D19H polymorphisms with gallstone disease. *Br J Surg.* 2008;95(8):1005–11. DOI: 10.1002/bjs.6178

22. Grünhage F., Acalovschi M., Tirziu S., Walier M., Wienker T.F., Ciocan A., et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatol. 2007*;46(3):793–801. DOI: 10.1002/hep.21847
23. Krawczyk M., Niewiadomska O., Jankowska I., Janowski K., Wieckowski S., Lebensztejn D., et al. Common variant p.D19H of the hepatobiliary sterol transporter ABCG8 increases the risk of gallstones in children. *Liver Int.* 2022;42(7):1585–92. DOI: 10.1111/liv.15186
24. Katsika D., Magnusson P., Krawczyk M., Grünhage F., Lichtenstein P., Einarsson C., et al. Gallstone disease in Swedish twins: Risk is associated with ABCG8 D19H genotype. *J Intern Med.* 2010;268(3):279–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02249.x
25. Wittenburg H., Lyons M.A., Li R., Kurtz U., Mössner J., Churchill G.A., et al. Association of a lithogenic Abcg5/Abcg8 allele on Chromosome 17 (Lith9) with cholesterol gallstone formation in PERA/EiJ mice. *Mamm Genome.* 2005;16(7):495–504. DOI: 10.1007/s00335-005-0006-2
26. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Sterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population. *Hepatology.* 2011;53(2):640–8. DOI: 10.1002/hep.24046
27. Krawczyk M., Wang D.Q., Portincasa P., Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis.* 2011;31(2):157–72. DOI: 10.1055/s-0031-1276645
28. von Kampen O., Buch S., Nothnagel M., Azocar L., Molina H., Brosch M., et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus. *Hepatology.* 2013;57(6):2407–17. DOI: 10.1002/hep.26009
29. von Schönfels W., Buch S., Wolk M., Aselmann H., Egberts J.H., Schreiber S., et al. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):391–6. DOI: 10.1007/s00535-012-0639-3
30. Berge K.E., von Bergmann K., Lutjohann D., Guerra R., Grundy S.M., Hobbs H.H., et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res.* 2002;43(3):486–94.
31. Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G., Davis M.A., Hu H., Suo G.J., et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res.* 2008;49(2):464–72. DOI: 10.1194/jlr.M700295-JLR200
32. Xu H.L., Cheng J.R., Andreotti G., Gao Y.T., Rashid A., Wang B.S., et al. Cholesterol metabolism gene polymorphisms and the risk of biliary tract cancers and stones: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Carcinogenesis.* 2011;32(1):58–62. DOI: 10.1093/carcin/bgq194
33. Goodloe R., Brown-Gentry K., Gillani N.B., Jin H., Mayo P., Allen M., et al. Lipid trait-associated genetic variation is associated with gallstone disease in the diverse Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *BMC Med Genet.* 2013;14:120. DOI: 10.1186/1471-2350-14-120
34. Joshi A.D., Andersson C., Buch S., Stender S., Noor-dam R., Weng L.C., et al. Four susceptibility loci for gallstone disease identified in a meta-analysis of genome-wide association studies. *Gastroenterology.* 2016;151(2):351–63.e28. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.007
35. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azócar L., Riveras E., Ugarte G.D., et al. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci Rep.* 2019;9(1):772. DOI: 10.1038/s41598-018-35852-z
36. Srivastava A., Srivastava A., Srivastava K., Choudhuri G., Mittal B. Role of ABCG8 D19H (rs11887534) variant in gallstone susceptibility in northern India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(11):1758–62. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06349.x
37. Siddapuram S.P., Mahurkar S., Duvvuru N.R., Mitnala S., Guduru V.R., Rebala P., et al. Hepatic cholesterol transporter ABCG8 polymorphisms in gallstone disease in an Indian population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(6):1093–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06309.x
38. Liang K.W., Huang H.H., Wang L., Lu W.Y., Chou Y.H., Tantoh D.M., et al. Risk of gallstones based on ABCG8 rs11887534 single nucleotide polymorphism among Taiwanese men and women. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):468. DOI: 10.1186/s12876-021-02060-5
39. Milanizadeh S., Mohebbi S.R., Khanyaghma M., Mohammad Alizadeh A.H. ATP binding cassette and cholecystokinin A receptor genetic variations in gallstone susceptibility. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017;10(Suppl 1):S108–16.
40. Rudkowska L., Jones P.J. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutr Rev.* 2008;66(6):343–8. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00042.x
41. Jiang Z.Y., Cai Q., Chen E.Z. Association of three common single nucleotide polymorphisms of ATP binding cassette G8 gene with gallstone disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e87200. DOI: 10.1371/journal.pone.0087200
42. Acalovschi M., Ciocan A., Mostean O., Tirziu S., Chioresan E., Keppeler H., et al. Are plasma lipid levels related to ABCG5/ABCG8 polymorphisms? A preliminary study in siblings with gallstones. *Eur J Intern Med.* 2006;17(7):490–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.012
43. Chauhan T., Mittal R.D., Mittal B. Association of common single nucleotide polymorphisms of candidate genes with gallstone disease: A meta-analysis. *Indian J Clin Biochem.* 2020;35(3):290–311. DOI: 10.1007/s12291-019-00832-1
44. Wang Y., Jiang Z.Y., Fei J., Xin L., Cai Q., Jiang Z.H., et al. ATP binding cassette G8 T400K polymorphism may affect the risk of gallstone disease among Chinese males. *Clin Chim Acta.* 2007;384(1–2):80–5. DOI: 10.1016/j.cca.2007.06.004
45. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(3):49–60. [Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Tov N.L., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metabolic risk factors and their impact on quality of life in patients with pancreatic cancer, acute or exacerbated chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(3):49–60. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60
46. Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: A re-appraisal. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(1):15–24. DOI: 10.1097/00008469-200302000-00004
47. Garcia P., Lamarca A., Diaz J., Carrera E., Roa J.C. Current and new biomarkers for early detection, prognostic stratification, and management of gallbladder cancer patients. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3670. DOI: 10.3390/cancers12123670
48. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
49. Andreotti G., Chen J., Gao Y.T., Rashid A., Chen B.E., Rosenberg P., et al. Polymorphisms of genes in the lipid metabolism pathway and risk of biliary tract cancers and stones: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(3):525–34. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2704

50. *Srivastava A., Tulsyan S., Pandey S.N., Choudhuri G., Mittal B.* Single nucleotide polymorphism in the ABCG8 transporter gene is associated with gallbladder cancer susceptibility. *Liver Int.* 2009;29(6):831–7. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01907.x
51. *Mhatre S., Wang Z., Nagrani R., Badwe R., Chiplunkar S., Mittal B., et al.* Common genetic variation and risk of gallbladder cancer in India: A case-control genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):535–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30167-5
52. *Boekstegers F., Marcelain K., Barahona Ponce C., Baez Benavides P.F., Müller B., de Toro G., et al.* ABCB1/4 gallbladder cancer risk variants identified in India also show strong effects in Chileans. *Cancer Epidemiol.* 2020;65:101643. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101643
53. *Stättermayer A.F., Halilbasic E., Wrba F., Ferenci P., Trauner M.* Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol.* 2020;73(3):651–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.036

### Сведения об авторах

**Григорьева Ирина Николаевна\*** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Контактная информация: grigorieva2024@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

**Нотова Татьяна Евгеньевна** — врач-терапевт, гастроэнтеролог, ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Контактная информация: notovivan007@mail.ru; 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

**Непомнящих Давид Львович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dln\_nco@mail.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

### Information about the authors

**Irina N. Grigor'eva\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Contact information: grigorieva2024@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

**Tatiana E. Notova** — Therapist, Gastroenterologist, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Contact information: notovivan007@mail.ru; 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

**David L. Nepomnyashchikh** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: dln\_nco@mail.ru; 630091, Novosibirsk, Krasnyi Avenue, 52.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.

**Сбор и обработка материалов:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.

**Написание текста:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е.

**Редактирование:** Григорьева И.Н.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Григорьева И.Н.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.

**Collection and processing of the material:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.

**Writing of the text:** Grigor'eva I.N., Notova T.E.

**Editing:** Grigor'eva I.N.

**Proof checking and approval with authors:** Grigor'eva I.N.

Поступила: 03.01.2024 Принята: 03.06.2024 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 03.01.2024 Accepted: 03.06.2024 Published: 30.04.2025

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer

Irina N. Grigor'eva<sup>1\*</sup>, Tatiana E. Notova<sup>2</sup>, David L. Nepomnyashchikh<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim:** to analyze the role of nucleotide sequence variants (NSVs) of *ABCG5* and *ABCG8* genes in gallstone disease (GSD) and gallbladder cancer (GBC).

**Key points.** *ABCG5* and *ABCG8* are key sterol efflux transporters that regulate hepatic secretion and intestinal absorption of cholesterol. *ABCG5/G8* is the human *LITH9* gallstone gene. One of the major genetic risk factors for GSD rs11887534 (D19H) *ABCG8*, as a 'gain-of-function' NSV, increases the activity of this transporter by 3.2 times, which leads to supersaturation of bile with cholesterol and an increased risk of GSD. On average, rs11887534 increases the risk of GSD in children by 4 times, in adults — by 2 times, which has been proven in population, genome-wide studies and meta-analyses worldwide. The presence of the H allele D19H (rs11887534) is associated with a two-fold risk of recurrence of GSD after cholecystectomy. The results of the studies of the associations of GSD with other NSVs of *ABCG8* (T400K, A632V, M429V, C54Y) and *ABCG5* (E604Q, R50C) genes are contradictory. In population studies, rs11887534 was associated with a 4-fold increase in the risk of GBC, and the risk is more prominent (4.9 times) in patients with GBC and gallstones. We found no studies of the NSVs of the *ABCG5* and *ABCG8* genes in biliary pathology in Russia.

**Conclusion.** Most studies confirm the role of the rs11887534 *ABCG8* gene as a predictor of GSD and GBC; however, replicating studies of NSVs of *ABCG5* and *ABCG8* genes in biliary pathology in Russia are needed.

**Keywords:** gallstone disease, gallbladder cancer, NSV, *ABCG5*, *ABCG8*, rs11887534

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

**Funding:** the work was carried out within the framework of the topic of the state task "Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention", 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

**For citation:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L. Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-37-44>

## Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8* с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря

И.Н. Григорьева<sup>1\*</sup>, Т.Е. Нотова<sup>2</sup>, Д.Л. Непомнящих<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

**Цель обзора:** анализ роли вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *ABCG5* и *ABCG8* при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и раке желчного пузыря (РЖП).

**Основные положения.** Транспортёры оттока стеролов *ABCG5* и *ABCG8* имеют ключевое значение в печеночной секреции и кишечной абсорбции холестерина. *ABCG5/G8* представляет собой человеческий ген желчных камней *LITH9*. Один из основных генетических факторов риска ЖКБ rs11887534 (D19H) *ABCG8* как ВНП с «приобретением функции» повышает активность транспортера в 3,2 раза, что приводит к перенасыщению желчи холестерином и увеличению риска ЖКБ. В среднем rs11887534 повышает риск ЖКБ у детей в 4 раза, у взрослых — в 2 раза, что доказано в популяционных полногеномных исследованиях и в метаанализах во всем мире. Наличие аллеля H D19H (rs11887534) связано с двукратным риском рецидива ЖКБ после

холецистэктомии. Результаты исследований связи ЖКБ с другими ВНП генов *ABCG8* (T400K, A632V, M429V, C54Y) и *ABCG5* (E604Q, R50C) являются противоречивыми.

В популяционных исследованиях rs11887534 связан с 4-кратным повышением риска РЖП, причем риск более выражен (в 4,9 раза) у больных РЖП с камнями в желчном пузыре. Мы не обнаружили исследований ВНП генов *ABCG5* и *ABCG8* при билиарной патологии в России.

**Заключение.** В большинстве исследований подтверждена роль rs11887534 гена *ABCG8* как предиктора ЖКБ и РЖП, однако требуются реплицирующие исследования ВНП генов *ABCG5* и *ABCG8* при билиарной патологии в России.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря, ВНП, *ABCG5*, *ABCG8*, rs11887534

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

**Для цитирования:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л. Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8* с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-37-44>

## Introduction

The ATP-binding cassette (ABC) transport proteins have been studied for over 50 years. In 1986, they were grouped into one of the largest families of membrane proteins that transport multiple substrates. They are now represented by 48 proteins, which are divided into seven subfamilies (A–G) [1, 2]. In humans, the functions of ABC proteins are diverse and provide numerous key (patho) physiological processes, making them causative factors in a number of diseases: sitosterolemia, coronary heart disease (CHD), gallstone disease (GSD), atherosclerosis, intrahepatic cholestasis, cystic fibrosis, Tangier disease, malignant neoplasms, etc. [1, 3–6].

### Characteristics of the *ABCG5/ABCG8* sterol transporter proteins

*ABCG5/8* consists of the G5 and G8 polypeptides, in humans, the *ABCG5/G8* sterol efflux transporter genes are co-localized on chromosome 2p21 [2]. Although *ABCG8* functions as a transporter in concert with *ABCG5*, G5 and G8 differ in signature motifs and missense mutations associated with gallstone formation [7]. The two proteins transport neutral sterols from hepatocytes and enterocytes into bile and the intestinal lumen, respectively, and can simultaneously reduce plasma cholesterol levels and increase biliary cholesterol excretion [4, 8, 9]. *ABCG5/G8* proteins play a key role in maintaining cholesterol homeostasis in the body by regulating hepatic secretion of biliary cholesterol; intestinal absorption of cholesterol; reverse cholesterol transport; transintestinal excretion of cholesterol [2], which, for example, can reduce the cardiovascular risk [2, 4].

In the liver (with the participation of many factors, including apolipoproteins), cholesterol is

mainly converted into bile salts, which reduces its concentration in plasma and improves the elimination of excess cholesterol from the body [2, 10]. Supersaturation of bile with cholesterol is a key point in the formation of gallstones [11], therefore, the important role of *ABCG5/G8* protein genes as transporters of sterol outflow from hepatocytes into bile determined the **aim of the study** — to analyze the role of nucleotide sequence variants (NSVs) of the *ABCG5* and *ABCG8* genes in GSD and gallbladder cancer (GBC).

We analyzed and evaluated studies describing the analysis of the association between the *ABCG5* and *ABCG8* genes and biliary pathology in the PubMed, PubMed Central (PMC), OMIM, Google Scholar and Russian Science Citation Index (RSCI) databases from 1980 to 2024. A MeSH text and title search strategy with various combinations of the phrases “*ABCG5/G8* functions”, “*ABCG5/G8* polymorphism”, “*ABCG5* or *ABCG8* variants”, “rs11887534”, “GSD”, or “gallbladder cancer” in combination with “*ABCG5/G8*”, “*ABCG5*”, or “*ABCG8*” was used to select studies. We excluded articles on hematological causes of GSD from the analysis.

### Briefly about GSD and its genetic predisposition

In the 21st century, GSD occurs in 10–20 % of the population in economically developed countries and it is estimated that about 1 million new cases of the disease are diagnosed each year [2]. In our studies of GSD, along with other numerous results, we also confirmed the importance of the main risk factors for GSD in cholelithogenesis — female gender, age, excess weight, the presence

of concomitant diseases, such as coronary heart disease [12], arterial hypertension [13], hereditary burden and genetic factors — polymorphisms of the genes *APOE*, *IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* , *TRPM8*, *ADRB1* [13–15] and we plan to study the role of rs11887534 of the *ABCG8* gene. Genetic predisposition to GSD has been substantiated in many studies [16–20]: the familial nature of GSD confirms a 2–3-fold increase in the risk of the disease among first-degree relatives [18, 19] and in studies of twins, the overall risk of developing gallstones is estimated at 25–29 % [19, 20].

### Characteristics of rs11887534 in the *ABCG8* gene

By 2023, more than 700 missense variants have been identified for the *ABCG5* and *ABCG8* genes according to the PubMed website (PubMed.gov) [6]. Most missense variants are benign, whereas most dysfunctional alleles in selected likely pathogenic *ABCG5/G8* missense mutants are dysfunctional due to their inability to heterodimerize *ABCG5* and *ABCG8* and translocate outside the endoplasmic reticulum [8].

The D19H NSV of the *ABCG8* gene, also designated rs11887534 (this is the specific NSV number in the SNP database catalog), is a missense variation in which the negatively charged amino acid histidine is replaced by the positively charged aspartic acid (G to C change) [16, 17]. Thus, the contribution of the genotype to GSD compared to the reference (“wild”) genotype DD is: *ABCG8* D19H, DD = 0, HH = 3.2, i.e. homozygotes for the minor (“mutant”) H allele have a 3.2-fold increased risk of GSD [4]. NSV rs11887534 may affect the function of the *ABCG8* transporter protein, leading to gallstone formation at an earlier age [21, 22]: the lithogenic H allele *ABCG8* D19H was present in 14.9 % of children with gallstones and was found in this cohort three times more often compared to children in the control group (frequency — 5.2 %); in children carriers, the odds ratio (OR) for developing GSD was 4.04 ( $p < 0.01$ ), compared to the control group of children who were not carriers of H allele, the similar OR in adults was 1.90 ( $p < 0.01$ ) [23]. The authors confirmed that the lithogenic variant rs11887534 is associated with increased cholesterol transport (or decreased absorption), possibly in combination with increased cholesterol synthesis in the liver, which may contribute to gallstone formation in carriers of the risk variant [23]. A Swedish study of monozygotic twins confirmed that, compared with the “stone-free” controls (9.4 %), 20.8 % of twins with gallstones were carriers of rs11887534, which increased the risk of gallstones by 2.5 times [24].

Experimental evidence in support of this hypothesis was obtained from the study of lithogenic loci in mice, which are localized together with approximately 27 “probable” candidate genes for GSD: thus, using QTL (quantitative trait locus mapping) studies, the *ABCG5/G8* gene was identified as a new human lithogenic gene *LITH9* [25].

### NSV rs11887534 in GSD

Single nucleotide polymorphism D19H *ABCG8* (rs11887534) is the most common (minor allele frequency H is more than 5 %), well-studied [2–6, 9, 16, 17, 21–29, 31–43], and a strong genetic risk factor for GSD, comparable in magnitude to known risk factors such as female gender, obesity [4, 23, 27].

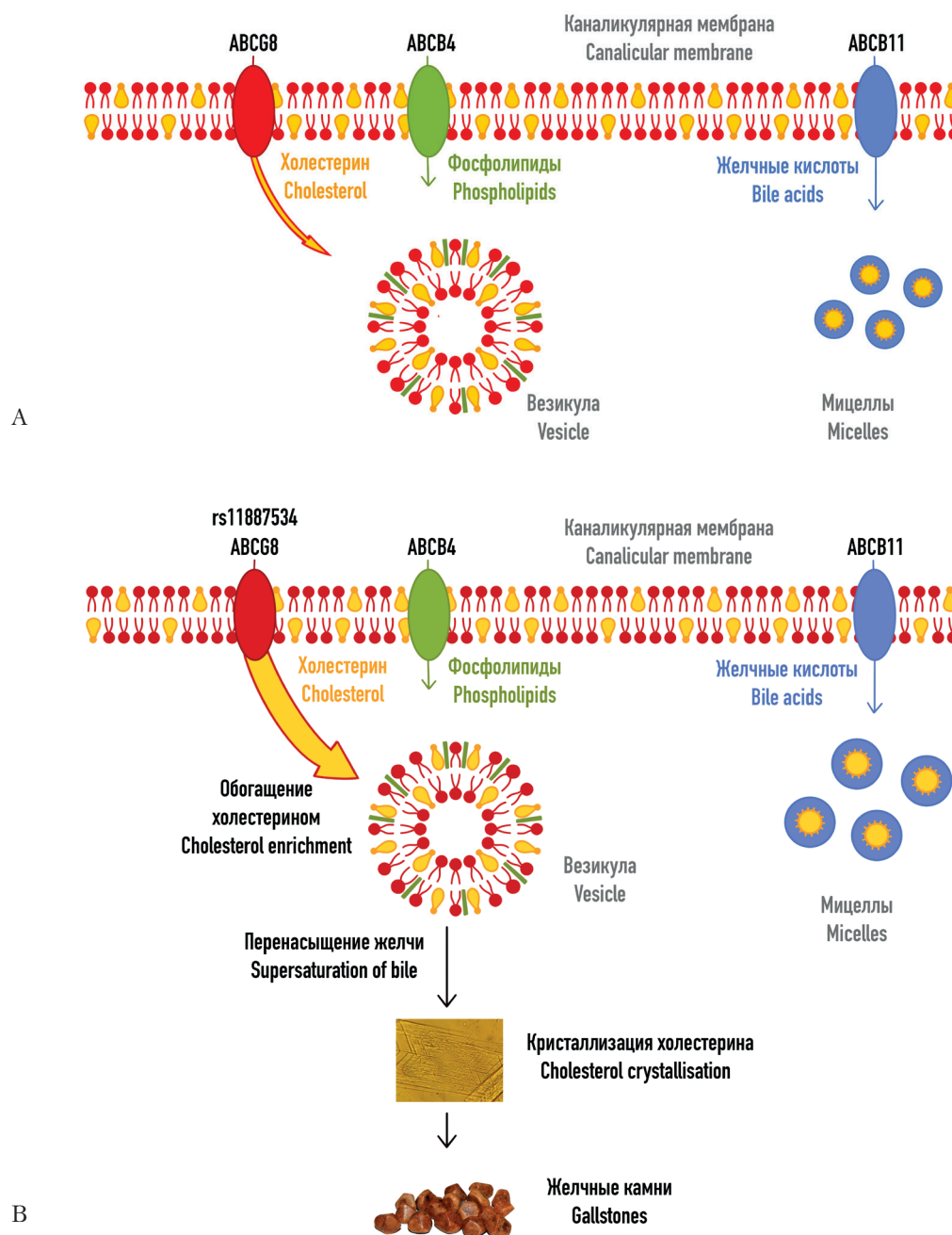
The first genome wide association study (GWAS) of GSD (2007) identified rs11887534 as associated with GSD: a two-fold increase in the risk of GSD was found in carriers of H allele of D19 (OR = 2.2;  $P = 1.4 \times 10^{-14}$ ) [16, 33], which is similar to the population risk of about 11 %, and the association was stronger in patients with cholesterol gallstones, suggesting that rs11887534 is associated with increased efficiency of cholesterol transport into bile [16]. A large-scale GWAS meta-analysis (2016) (8,720 GSD cases and 55,152 controls) confirmed the role of rs11887534 in gallstone susceptibility (OR = 1.69;  $P = 2.44 \times 10^{-60}$ ) [34].

The *ABCG8* D19H gene NSV (rs11887534) is considered a “gain-of-function” mutation [23] (Fig. 1): the D19H H allele increases the transport activity of the *ABCG5/G8* lithogenic locus by 3.2-fold [28], including cholesterol efflux into bile, and therefore leads to bile supersaturation and the development of GSD [4], while carriers of the D19H H allele have lower levels of cholesterol [42] and sterols in serum [30] and a lower incidence of myocardial infarction: OR for myocardial infarction is 0.83 (i.e., a 17 % lower risk) [4]. Conversely, genetic variation associated with reduced *ABCG5/G8* activity protects against gallstones [4].

The presence of the D19H H allele (rs11887534) is associated with a two-fold risk of recurrence of GSD more than six months after cholecystectomy: in a cohort study of 2308 people in a multivariate analysis for this allele (OR = 1.97;  $p = 0.034$ ) [29], that is, the presence of the risk allele can additionally enhance the lithogenic predisposition in people already suffering from GSD [23].

The relationship between cholesterol levels in the blood and in bile is of clinical significance, since drugs that lower LDL cholesterol (statins, fibrates, ezetimibe) can act on the cholesterol concentration in bile in the opposite way, based on

### Function of ABCG8, ABCB4 and ABCB11 transporters and its change in the presence of NPV of the *ABCG8* gene D19H (rs11887534)



**Figure.** A — normally, cholesterol, phospholipids, and bile acids are secreted by located on the canalicular membrane ABCG8, ABCB4, and ABCB11 transporters, respectively, from the hepatocytes into the bile. Cholesterol is insoluble in water, bile vesicles and micelles transport cholesterol in bile; B — in NSV rs11887534 *ABCG8*, the outflow of cholesterol into bile increases, gallstones are formed. ABC — ATP-binding cassette (transporter)

**Рисунок.** А — в норме холестерин, фосфолипиды и желчные кислоты секретируются расположенными на каналикулярной мембране транспортерами ABCG8, ABCB4 и ABCB11, соответственно, из гепатоцитов в желчь. Холестерин нерастворим в воде, желчные везикулы и мицеллы осуществляют транспорт холестерина в желчь; В — при ВНП rs11887534 *ABCG8* увеличивается отток холестерина в желчь, образуются желчные камни. ABC — АТФ-связывающая кассета (транспортер)

whether they increase or decrease the cholesterol excretion into bile through ABCG5/G8 and, as a result, either protect against GSD (statins) or increase its risk (ezetimibe and fibrates) [4].

It is believed that the effect of *ABCG5/G8* VNSs on gallstone formation is mediated by an increase in expression of LXR-alpha (liver X receptor alpha) [31].

Taking into account geographic and ethnic differences in the prevalence of GSD, the association of rs11887534 with an increased risk of GSD has been researched and proven in studies in the population of Europe, Asia, and America: in the USA [2, 3], Finland [8], Poland [23], Germany [22, 29], Sweden [24], Denmark [26], Chile, China [28, 31, 32], Latin America [35], India [36, 37], Taiwan [21, 38], Iran [39], Canada [40] and in meta-analyses [16, 34, 41, 43]. On average, rs11887534 increases the risk of GSD by 2 times, which has been proven in population (OR = 1.80–4.04), genome-wide studies (OR = 1.70–2.20) and meta-analyses (OR = 1.89–2.40) worldwide.

#### Other *ABCG8* gene NSVs associated with GSD

In the *ABCG5/8* locus, the 19H allele is not the only lithogenic variant. For other *ABCG8* gene NSVs (T400K, A632V, M429V, C54Y), some studies have confirmed an association with GSD in humans [6, 21, 40, 43, 44], while others have not: T400K [21, 37, 43], T400K and Y54C [41], A632V [21, 44].

#### *ABCG5* gene NSVs associated with GSD

Carriers of the Q604E *ABCG5* gene NSV (rs6720173) have an increased risk of developing GSD regardless of age, gender, and body mass index [21, 42]. The association with GSD has been confirmed for the *ABCG5* R50C gene NSV (OR = 1.89) [2, 28, 33]. NSVs rs11887534 and rs6720173 are significantly associated with the lipid profile of lithogenic blood plasma in 34 pairs of brothers and sisters with GSD [42].

#### NSV rs11887534 associated with GBC

Compared to malignant tumors of the gastrointestinal tract of other localizations, such as pancreatic cancer [45], GBC is the least studied. GBC is rare in developed countries: for example, in the USA, less than 5,000 cases are registered per year [46], probably partly due to the high frequency of cholecystectomies for GSD worldwide – more than 1 million surgical interventions per year worldwide [2]. Worldwide, GBC has a low mortality rate, but some geographic areas have high mortality rates, especially among women, such as up to 21.5/100,000 in Northern India [47, 48]. The presence of gallstones is associated with the highest risk of GBC (relative risk – 4.9) [48].

The increased risk of developing biliary tract cancer is promoted by: NSV of the *ABCG8* gene, genes involved in lipid metabolism [49], NSV in the genes of toll-like receptors TLR2 and TLR4, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), tumor suppressor gene *TP53*, etc. [46]. In the Indian population, the frequency of rs11887534 was 1.79 times higher in patients with GBC, and the risk was more pronounced – 1.85 times – in patients with GBC with gallstones [50]. Two population studies have shown that rs11887534 is associated with a 2–4-fold increase in the risk of GBC [25, 32, 35].

It is possible that rs11887534 leads to increased gallstone formation, subsequent inflammation, and therefore susceptibility to GBC, but cancer by its nature requires multiple genetic changes, and peculiar properties of the contribution of this NSV remains to be studied. For example, a GWAS found a strong association between GBC risk and common NSVs in the chromosomal region 7q21.12 responsible for the *ABCB1* and *ABCB4* genes in India [51] and *ABCB4* in Chile [52]. It is also unclear whether rs11887534 alters the xenosterol species that are concentrated in bile, leading to gallstone formation, long-term inflammation, production of genotoxic agents, and then tumorigenesis.

The question remains open as to what additional lithogenic risk factors are necessary to increase the risk of GSD in carriers of the *ABCG8* variant, possibly harmful NSVs of the *ABCB4* gene, which reduce its activity as a translocator of phospholipids from hepatocytes to bile, which are involved in the formation of vesicles and the solubilization of cholesterol in bile (Fig.) [53].

#### Limitations

This article is not a systematic review. The advantage of the article is that it considers the latest available publications on the function of *ABCG5* and *ABCG8* sterol transporters, their effect on lipid metabolism, and the important role of the rs11887534 NSV of the *ABCG8* gene in GSD in children and adults and in GBC. Until now, not a single study has been published in Russia on the prevalence of the NSV of the *ABCG5* and *ABCG8* genes in GSD and GBC, as well as their clinical aspects, as well as the NSV of other genes and factors mediating the effects of these genes.

#### Conclusion

The causes of GSD are complex genetic and environmental factors, the prevalence of GSD in the world is growing due to the obesity epidemic, which is associated with hyperlipidemia and metabolic syndrome. Transport protein *ABCG5/G8* plays a key role in hepatic secretion and intestinal absorption of cholesterol: one of the main genetic risk factors for GSD, the D19H variant of the *ABCG8* gene

(rs11887534), is associated with a 3.2-fold increase in transporter activity, which leads to bile supersaturation with cholesterol and a 2-fold increase in the risk of GSD in adults and a 4-fold increase in children. The presence of the D19H H allele is associated with a two-fold risk of recurrence of GSD after cholecystectomy [29]. ABCG5/G8 has been identified as the *LITH9* gallstone gene in the pathogenesis of GSD in humans. Since bile supersaturation with cholesterol in rs11887534 carriers manifests itself

already in childhood, these genetic defects should be identified as early as possible for primary prevention of GSD, possibly using gene therapy.

Therefore, the ABCG5/G8-dependent pathway, which plays an important role in the formation of cholesterol gallstones, may be a potential therapeutic target in GSD, as well as in preventive medicine, which will help to significantly reduce the risk of GSD and GBC, since gallstones are the strongest predictor of GBC.

## References / Литература

- Moore J.M., Bell E.L., Hughes R.O., Garfield A.S. ABC transporters: Human disease and pharmacotherapeutic potential. *Trends Mol Med.* 2023;29(2):152–72. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.11.001
- Wang H.H., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Recent advances in the critical role of the sterol efflux transporters ABCG5/G8 in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1276:105–36. DOI: 10.1007/978-981-15-6082-8\_8
- Patel S.B., Graf G.A., Temel R.E. ABCG5 and ABCG8: More than a defense against xenosterols. *J Lipid Res.* 2018;59(7):1103–13. DOI: 10.1194/jlr.R084244
- Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2121–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.055
- Scholz M., Horn K., Pott J., Gross A., Kleber M.E., Delgado G.E., et al. Genome-wide meta-analysis of phytosterols reveals five novel loci and a detrimental effect on coronary atherosclerosis. *Nat Commun.* 2022;13(1):143. DOI: 10.1038/s41467-021-27706-6
- Teng M.S., Yeh K.H., Hsu L.A., Chou H.H., Er L.K., Wu S., et al. Differential effects of ABCG5/G8 gene region variants on lipid profile, blood pressure status, and gallstone disease history in Taiwan. *Genes (Basel).* 2023;14(3):754. DOI: 10.3390/genes14030754
- Zein A.A., Kaur R., Hussein T.O.K., Graf G.A., Lee J.Y. ABCG5/G8: A structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(5):1259–68. DOI: 10.1042/BST20190130
- Graf G.A., Cohen J.C., Hobbs H.H. Missense mutations in ABCG5 and ABCG8 disrupt heterodimerization and trafficking. *J Biol Chem.* 2004;279(23):24881–8. DOI: 10.1074/jbc.M402634200
- Yu L., Li-Hawkins J., Hammer R.E., Berge K.E., Horton J.D., Cohen J.C., et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest.* 2002;110(5):671–80. DOI: 10.1172/JCI16001
- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз.* 2023;19(1):479–88. [Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerоз.* 2023;19(1):479–88. (In Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-479-488
- Wang H.H., Li X., Patel S.B., Wang D.Q. Evidence that the adenosine triphosphate-binding cassette G5/G8-independent pathway plays a determinant role in cholesterol gallstone formation in mice. *Hepatology.* 2016;64(3):853–64. DOI: 10.1002/hep.28570
- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малютина С.К. К вопросу об ассоциации между ишемической болезнью сердца и желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз.* 2019;15(2):32–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerоз.* 2019;15(2):32–8. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20190205
- Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Татарникова Н.П., Максимов В.Н. Некоторые общие гены-кандидаты в патогенезе желчнокаменной болезни и артериальной гипертензии. *Атеросклероз.* 2014;10(2):43–50. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Tatarnikova N.P., Maksimov V.N. Some common candidate genes in arterial hypertension and gallstone disease pathogenesis. *Atherosclerоз.* 2014;10(2):43–50. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Полиморфизм кодирующей части гена АРОЕ и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология.* 2011;9(1):93–8. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maximov V.N., Denisova D.V., Zavayalova L.G. Polymorphism of the APOE gene and bile lithogenicity in the persons with positive familial history for gallstone disease. *Vestnik NSU. Series: Biology.* 2011;9(1):93–8. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Шахтштейн Е.В., Рябиков А.Н., Веревкин Е.Г., Воевода М.И. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 1: Эпидемиология, липиды крови и желчи, Полиморфизм аполипопротеина Е). *Дневник Казанской медицинской школы.* 2016;2(12):18–23. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Schakhtschneider E.V., Ryabikov A.N., Verevkin E.G., Voevoda M.I. Gallstone disease: Results of our 20-year studies (Part 1: epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism). *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly.* 2016;2(12):18–23. (In Russ.)].
- Buch S., Schafmayer C., Völzke H., Becker C., Franke A., von Eller-Eberstein H., et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet.* 2007;39(8):995–9. DOI: 10.1038/ng2101
- Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y. Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(3):316–26. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563
- Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 1995;22(1):138–41.
- Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., et al. Gallstones: Genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002;235(6):842–9. DOI: 10.1097/0000658-200206000-00012
- Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology.* 2005;41(5):1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
- Kuo K.K., Shin S.J., Chen Z.C., Yang Y.H., Yang J.F., Hsiao P.J. Significant association of ABCG5 604Q and ABCG8 D19H polymorphisms with gallstone disease. *Br J Surg.* 2008;95(8):1005–11. DOI: 10.1002/bjs.6178

22. Grünhage F., Acalovschi M., Tirziu S., Walier M., Wienker T.F., Ciocan A., et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatol. 2007*;46(3):793–801. DOI: 10.1002/hep.21847
23. Krawczyk M., Niewiadomska O., Jankowska I., Janowski K., Wieckowski S., Lebensztejn D., et al. Common variant p.D19H of the hepatobiliary sterol transporter ABCG8 increases the risk of gallstones in children. *Liver Int. 2022*;42(7):1585–92. DOI: 10.1111/liv.15186
24. Katsika D., Magnusson P., Krawczyk M., Grünhage F., Lichtenstein P., Einarsson C., et al. Gallstone disease in Swedish twins: Risk is associated with ABCG8 D19H genotype. *J Intern Med. 2010*;268(3):279–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02249.x
25. Wittenburg H., Lyons M.A., Li R., Kurtz U., Mössner J., Churchill G.A., et al. Association of a lithogenic Abcg5/Abcg8 allele on Chromosome 17 (Lith9) with cholesterol gallstone formation in PERA/EiJ mice. *Mamm Genome. 2005*;16(7):495–504. DOI: 10.1007/s00335-005-0006-2
26. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Sterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population. *Hepatology. 2011*;53(2):640–8. DOI: 10.1002/hep.24046
27. Krawczyk M., Wang D.Q., Portincasa P., Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis. 2011*;31(2):157–72. DOI: 10.1055/s-0031-1276645
28. von Kampen O., Buch S., Nothnagel M., Azocar L., Molina H., Brosch M., et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus. *Hepatology. 2013*;57(6):2407–17. DOI: 10.1002/hep.26009
29. von Schönfels W., Buch S., Wolk M., Aselmann H., Egberts J.H., Schreiber S., et al. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype. *J Gastroenterol. 2013*;48(3):391–6. DOI: 10.1007/s00535-012-0639-3
30. Berge K.E., von Bergmann K., Lutjohann D., Guerra R., Grundy S.M., Hobbs H.H., et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res. 2002*;43(3):486–94.
31. Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G., Davis M.A., Hu H., Suo G.J., et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res. 2008*;49(2):464–72. DOI: 10.1194/jlr.M700295-JLR200
32. Xu H.L., Cheng J.R., Andreotti G., Gao Y.T., Rashid A., Wang B.S., et al. Cholesterol metabolism gene polymorphisms and the risk of biliary tract cancers and stones: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Carcinogenesis. 2011*;32(1):58–62. DOI: 10.1093/carcin/bgq194
33. Goodloe R., Brown-Gentry K., Gillani N.B., Jin H., Mayo P., Allen M., et al. Lipid trait-associated genetic variation is associated with gallstone disease in the diverse Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *BMC Med Genet. 2013*;14:120. DOI: 10.1186/1471-2350-14-120
34. Joshi A.D., Andersson C., Buch S., Stender S., Noor-dam R., Weng L.C., et al. Four susceptibility loci for gallstone disease identified in a meta-analysis of genome-wide association studies. *Gastroenterology. 2016*;151(2):351–63.e28. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.007
35. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azócar L., Riveras E., Ugarte G.D., et al. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci Rep. 2019*;9(1):772. DOI: 10.1038/s41598-018-35852-z
36. Srivastava A., Srivastava A., Srivastava K., Choudhuri G., Mittal B. Role of ABCG8 D19H (rs11887534) variant in gallstone susceptibility in northern India. *J Gastroenterol Hepatol. 2010*;25(11):1758–62. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06349.x
37. Siddapuram S.P., Mahurkar S., Duvvuru N.R., Mitnala S., Guduru V.R., Rebala P., et al. Hepatic cholesterol transporter ABCG8 polymorphisms in gallstone disease in an Indian population. *J Gastroenterol Hepatol. 2010*;25(6):1093–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06309.x
38. Liang K.W., Huang H.H., Wang L., Lu W.Y., Chou Y.H., Tantoh D.M., et al. Risk of gallstones based on ABCG8 rs11887534 single nucleotide polymorphism among Taiwanese men and women. *BMC Gastroenterol. 2021*;21(1):468. DOI: 10.1186/s12876-021-02060-5
39. Milanizadeh S., Mohebbi S.R., Khanyaghma M., Mohammad Alizadeh A.H. ATP binding cassette and cholecystokinin A receptor genetic variations in gallstone susceptibility. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2017*;10(Suppl 1):S108–16.
40. Rudkowska I., Jones P.J. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutr Rev. 2008*;66(6):343–8. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00042.x
41. Jiang Z.Y., Cai Q., Chen E.Z. Association of three common single nucleotide polymorphisms of ATP binding cassette G8 gene with gallstone disease: A meta-analysis. *PLoS One. 2014*;9(1):e87200. DOI: 10.1371/journal.pone.0087200
42. Acalovschi M., Ciocan A., Mostean O., Tirziu S., Chioresan E., Keppeler H., et al. Are plasma lipid levels related to ABCG5/ABCG8 polymorphisms? A preliminary study in siblings with gallstones. *Eur J Intern Med. 2006*;17(7):490–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.012
43. Chauhan T., Mittal R.D., Mittal B. Association of common single nucleotide polymorphisms of candidate genes with gallstone disease: A meta-analysis. *Indian J Clin Biochem. 2020*;35(3):290–311. DOI: 10.1007/s12291-019-00832-1
44. Wang Y., Jiang Z.Y., Fei J., Xin L., Cai Q., Jiang Z.H., et al. ATP binding cassette G8 T400K polymorphism may affect the risk of gallstone disease among Chinese males. *Clin Chim Acta. 2007*;384(1–2):80–5. DOI: 10.1016/j.cca.2007.06.004
45. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023*;33(3):49–60. [Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Tov N.L., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metabolic risk factors and their impact on quality of life in patients with pancreatic cancer, acute or exacerbated chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023*;33(3):49–60. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60
46. Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: A re-appraisal. *Eur J Cancer Prev. 2003*;12(1):15–24. DOI: 10.1097/00008469-200302000-00004
47. Garcia P., Lamarca A., Diaz J., Carrera E., Roa J.C. Current and new biomarkers for early detection, prognostic stratification, and management of gallbladder cancer patients. *Cancers (Basel). 2020*;12(12):3670. DOI: 10.3390/cancers12123670
48. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer. 2006*;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
49. Andreotti G., Chen J., Gao Y.T., Rashid A., Chen B.E., Rosenberg P., et al. Polymorphisms of genes in the lipid metabolism pathway and risk of biliary tract cancers and stones: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008*;17(3):525–34. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2704

50. *Srivastava A., Tulsyan S., Pandey S.N., Choudhuri G., Mittal B.* Single nucleotide polymorphism in the ABCG8 transporter gene is associated with gallbladder cancer susceptibility. *Liver Int.* 2009;29(6):831–7. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01907.x
51. *Mhatre S., Wang Z., Nagrani R., Badwe R., Chiplunkar S., Mittal B., et al.* Common genetic variation and risk of gallbladder cancer in India: A case-control genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):535–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30167-5
52. *Boekstegers F., Marcelain K., Barahona Ponce C., Baez Benavides P.F., Müller B., de Toro G., et al.* ABCB1/4 gallbladder cancer risk variants identified in India also show strong effects in Chileans. *Cancer Epidemiol.* 2020;65:101643. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101643
53. *Stättermayer A.F., Halilbasic E., Wrba F., Ferenci P., Trauner M.* Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol.* 2020;73(3):651–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.036

### Information about the authors

**Irina N. Grigor'eva\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.  
Contact information: grigorieva2024@yandex.ru;  
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

**Tatiana E. Notova** — Therapist, Gastroenterologist, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.  
Contact information: notovivan007@mail.ru;  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

**David L. Nepomnyashchikh** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University.  
Contact information: dln\_nco@mail.ru;  
630091, Novosibirsk, Krasnyi Avenue, 52.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.  
**Collection and processing of the material:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.  
**Writing of the text:** Grigor'eva I.N., Notova T.E.  
**Editing:** Grigor'eva I.N.  
**Proof checking and approval with authors:** Grigor'eva I.N.

### Сведения об авторах

**Григорьева Ирина Николаевна\*** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».  
Контактная информация: grigorieva2024@yandex.ru;  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

**Нотова Татьяна Евгеньевна** — врач-терапевт, гастроэнтеролог, ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».  
Контактная информация: notovivan007@mail.ru;  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

**Непомнящих Давид Львович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dln\_nco@mail.ru;  
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.  
**Сбор и обработка материалов:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.  
**Написание текста:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е.  
**Редактирование:** Григорьева И.Н.  
**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Григорьева И.Н.

Submitted: 03.01.2024 Accepted: 03.06.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 03.01.2024 Принята: 03.06.2024 Опубликовано: 30.04.2025

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Сравнительная оценка методов внутриартериальной терапии при гепатоцеллюлярном раке

А.П. Петросян<sup>1\*</sup>, В.В. Кучеров<sup>1</sup>, Ю.А. Емельянова<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>,  
С.А. Иванов<sup>1</sup>, Л.О. Петров<sup>1</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>1</sup>, А.Г. Исаева<sup>1</sup>, А.С. Дикова<sup>1</sup>,  
А.Т. Стехова<sup>1</sup>, Е.А. Воличева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Российская Федерация

**Цель:** сравнение различных методик внутриартериальной терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) по показателям выживаемости, нежелательных явлений и экономической эффективности.

**Основные положения.** Гепатоцеллюлярный рак — злокачественная опухоль печени, которая исходит из гепатоцитов. Данная форма рака печени является наиболее частой и составляет 85 % случаев. ГЦР находится на седьмом месте по распространенности среди всех видов рака и является третьим по причинам смертности среди онкологических заболеваний во всем мире. К сожалению, у подавляющего большинства пациентов ГЦР диагностируется уже на прогрессирующей стадии, когда хирургическое лечение невозможно. Появляются новые методы терапии (в том числе внутриартериальной), которые позволяют спасти жизни данных пациентов. На настоящий момент к новым внутриартериальным методам лечения относят химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), масляную химиоэмболизацию (М-ХЭПА), химиоэмболизацию лекарственно-насыщенными микросферами (ХЭПА-ЛНМ) и радиоэмболизацию (РЭ).

**Заключение.** В результате изучения различных источников мировой литературы на предмет сравнения внутриартериальных методов лечения ГЦР была составлена итоговая таблица, в которой приведены основные характеристики каждого из методов. Методы имеют свои преимущества и недостатки, однако по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования лидирует метод ХЭПА-ЛНМ. Самый недорогостоящий метод из представленных — ХИПА, однако в аспекте экономической эффективности метод не является приоритетным, так как лечение данным методом предусматривает большее количество циклов по сравнению, к примеру, с методиками ХЭПА. С наиболее низким риском нежелательных явлений сопряжена методика радиоэмболизации.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, химиоэмболизация, масляная химиоэмболизация, радиоэмболизация, химиоинфузия в печеночную артерию

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Петросян А.П., Кучеров В.В., Емельянова Ю.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А. Сравнительная оценка методов внутриартериальной терапии при гепатоцеллюлярном раке. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):45–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-45-60>

## Comparative Evaluation of Intraarterial Therapy Methods for Hepatocellular Cancer

Artur P. Petrosyan<sup>1\*</sup>, Valery V. Kucherov<sup>1</sup>, Yulia A. Emelyanova<sup>2</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>1</sup>, Sergey A. Ivanov<sup>1</sup>, Leonid O. Petrov<sup>1</sup>, Natalia A. Falaleeva<sup>1</sup>, Aisha H. Isaeva<sup>1</sup>, Angelina S. Dikova<sup>1</sup>, Armeni T. Stekhova<sup>1</sup>, Elena A. Volicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski, Kaluga, Russian Federation

**Aim:** to compare various methods of intraarterial therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) in terms of survival, adverse events, and cost-effectiveness.

**Key points.** Hepatocellular carcinoma is a malignant liver tumor that originates from hepatocytes. This form of liver cancer is the most common and accounts for 85 % of cases. HCC is the seventh most common cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. Unfortunately, the majority of patients with HCC are diagnosed at an advanced stage, when surgical treatment is impossible. Thus, new methods of therapy (including intraarterial) appear, which allow saving the lives of these patients. At present, new intraarterial methods of treatment include transarterial chemoinfusion (TACI), conventional transarterial chemoembolization (cTACE), drug-eluting-beads-TACE (debTACE) and radioembolization (RE).

**Conclusion.** As a result of studying various sources of world literature about comparing intraarterial methods of HCC treatment, a final table was compiled, which presents the main characteristics of each method. The methods have their advantages and disadvantages, however, according to the criteria of overall survival and progression-free survival, debTACE is in the lead. The most inexpensive method of those presented is TACI, however, in terms of economic efficiency, the method is not a priority, because for treatment with this method, a greater number of cycles is required, compared, for example, with TACE. The radioembolization is associated with the lowest risk of adverse events.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, chemoembolization, conventional transarterial chemoembolization, radioembolization, transarterial chemoinfusion

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

**For citation:** Petrosyan A.P., Kucherov V.V., Emelyanova Yu.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A. Comparative Evaluation of Intraarterial Therapy Methods for Hepatocellular Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):45–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-45-60>

## Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — злокачественная опухоль печени, которая исходит из гепатоцитов. Данная форма рака печени является наиболее частой и составляет 85 % случаев [1].

ГЦР находится на седьмом месте по распространённости среди всех видов рака и является третьим по причинам смертности среди онкологических заболеваний в мире. Мужчины подвержены заболеванию в 2–3 раза чаще, чем женщины [2].

Диагноз ГЦР устанавливается у пациентов, входящих в группу риска (страдающих вирусным гепатитом или циррозом печени различной этиологии) на основании специфических патогномичных признаков данных лабораторных (направленных на оценку функции печени), инструментальных (направленных на оценку распространённости опухолевого процесса) исследований, а также на основании результатов патологоанатомического исследования биопсийного или операционного материала [1, 2].

Наиболее часто для классифицирования ГЦР используется классификация стадирования Барселонской клиники рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) (рис.). BCLC-классификация не только определяет стадию онкологического процесса, но и связывает ее с оптимальными опциями лечения и прогнозом [3].

Лечение и выбор стратегии основываются на системе клинической стадийности для онкологических больных [4] и устанавливаются специальной мультидисциплинарной группой по ГЦР.

К методикам внутриартериальной терапии относят химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), масляную химиоэмболизацию (мХЭПА), химиоэмболизацию лекарственно-насыщенными микросферами (ХЭПА-ЛНМ) и радиоэмболизацию (РЭ). К абсолютным противопоказаниям к трансартериальному лечению относятся декомпенсированный цирроз печени, высокая опухолевая нагрузка, нарушенный портальный кровоток, некупируемый асцит, тяжелые нарушения свертывающей системы крови, наличие портального шунта, желудочно-кишечное кровотечение за последние три месяца,

а также почечная недостаточность (клиренс креатинина 30 мл/мин).

К радикальному лечению относят резекцию печени, ортотопическую трансплантацию печени, а также применение радиочастотной, микроволновой абляции и других местно-деструктивных аблативных методов [1].

Паллиативное лечение направлено на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. Оно включает в себя различные методы эмболизации и системную химиотерапию [1].

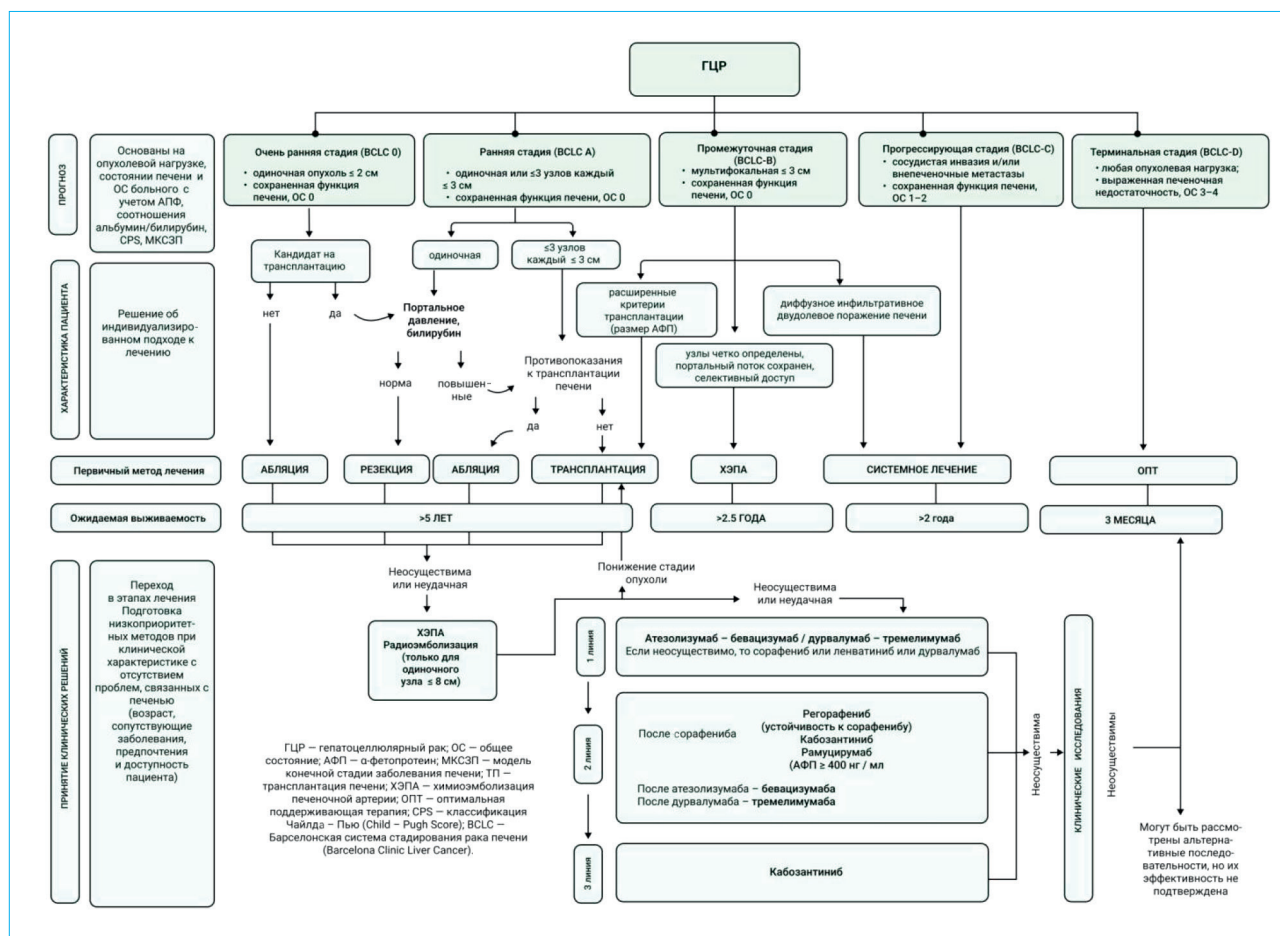
К сожалению, у подавляющего большинства пациентов ГЦР диагностируется уже на прогрессирующей стадии, когда опухоль неоперабельна. Поэтому появляются новые методы внутриартериальной терапии опухолевого лечения, которые позволяют спасать жизни данных пациентов [5–7].

Актуальность проблемы позволяет сформулировать **цель исследования** — освещение данных мировой литературы о возможностях эндоваскулярной хирургии в лечении больных ГЦР, анализ и сравнение различных методик внутриартериальной терапии ГЦР.

## Применение эндоваскулярных методик при ГЦР

### Химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА)

С 1990-х годов в Японии получило широкое распространение альтернативное лечение ГЦР — химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА). Методика заключалась во внутриартериальном введении химиопрепаратов через имплантированный под кожу порт. Эта процедура предусматривает прямую доставку химиопрепарата через питающие опухоль артерии и минимизирует токсический эффект на печень, при этом обеспечивая более высокий уровень ответа (22–48 %), чем при системной химиотерапии (8–21 %) [8–10]. Существует несколько режимов ХИПА. Самые распространенные режимы ХИПА включают в себя монотерапию цисплатином (CDDP); низкие дозы цисплатина в комбинации с 5-фторурацилом (5-FU или LFP); интерфероны в комбинации с 5-фторурацилом (FAIT) [9].



**Рисунок.** Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)

**Figure.** Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification

Противоопухолевое действие цисплатина обусловлено образованием меж- и внутрипочечных ковалентных связей с ДНК путем прямого взаимодействия с гуанином или аденином. Уровень ответа от введения цисплатина при прогрессирующей стадии ГЦР варьирует от 14 до 42 %.

Низкие дозы цисплатина (CDDP) в комбинации с 5-фторурацилом – это режим, при котором небольшое количество цисплатина (10 мг/м<sup>2</sup> в день, дни 1–5) преобразовывает эффекты 5-ФУ (250 мг/м<sup>2</sup> в день, дни 1–5), находящийся под непрерывным введением.

При режиме FAIT интерфероны усиливают свое противоопухолевое действие, напрямую ингибируя пролиферацию опухолевых клеток и косвенно влияя на ангиогенез [10].

Одним из самых распространенных препаратов для системного лечения ГЦР является сорафениб. Однако лечение исключительно данным препаратом имеет неутешительные прогнозы, и медиана выживаемости составляет от 5,5 до 7,2 мес. [8].

К клиническим преимуществам ХИПА можно отнести следующие пункты: возможность проводить ХИПА пациентам класса В по шкале

Чайлда – Пью; показатели шкалы Чайлда – Пью практически не снижаются вследствие лечения ХИПА; ХИПА является гораздо более эффективной методикой для пациентов с сосудистой инвазией; ХИПА оказывает менее системное действие на неопухолевые клетки, действуя локально. К недостаткам методики можно отнести технические трудности установки катетера с резервуаром; контрольные приемы для проверки катетеров; нежелательные явления, связанные с миграцией порта, дислокацией катетера; артериальная окклюзия; окклюзия резервуарной системы; подкожные гематомы или инфекция [10].

В открытом рандомизированном исследовании 3-й фазы N. Lyu et al. (2022) проводился анализ и сравнение лечения ХИПА с сорафенибом [11]. В период с мая 2017 по май 2020 г. пациенты были случайно распределены на две группы в соотношении 1 : 1 на группу для лечения ХИПА ( $n = 130$ ) и группу лечения сорафенибом ( $n = 132$ ).

Перед началом лечения в группе ХИПА пациентам была проведена биопсия и катетеризация артерии. Один цикл включал в себя 3 недели, и каждый цикл вводилась схема FOLFOX (оксалиплатин

130 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> и фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup>). Всего было проведено 406 циклов лечения, в среднем — три цикла на пациента. Средняя продолжительность терапии составила 11 недель. Примерно у 13 % пациентов была снижена доза режима FOLFOX, а для 7 % лечение было прервано в связи с лекарственной токсичностью. Основным осложнением во время инфузии оксалиплатина стала острая боль в животе (у 40,6 % пациентов), которую купировали путем снижения скорости введения препарата или симптоматической терапией. Ни один пациент не прекратил лечение по поводу инфузионных осложнений. В 4,7 % случаев наблюдались неострые осложнения, связанные с катетером.

Средняя продолжительность лечения в группе лечения сорафенибом составила 3,5 мес. Средняя доза препарата составила 614,0 мг. Лечение было прервано у 93 % пациентов по различным причинам. Из них по поводу прогрессирования болезни — у 52,7 %, по поводу нежелательных эффектов от препарата — 19,4 %, по поводу ухудшения печеночной функции — 9,3 %, ухудшения ECOG-PS — 6,2 %, по поводу неготовности пациента к лечению — 5,4 %.

Медиана времени наблюдения в группе ХИПА составила 17,1 мес., в группе лечения сорафенибом — 19,8 мес. Анализ показал более длительную выживаемость пациентов, получавших ХИПА (общая выживаемость — 13,9 мес.) по сравнению с лечением сорафенибом (8,2 мес.). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе ХИПА составила 7,8 мес. в сравнении с этим же показателем в группе лечения сорафенибом 4,3 мес.

Таким образом, в данном исследовании методика ХИПА показала более длительную общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов по сравнению с терапией сорафенибом.

Первые работы по изучению ХИПА продемонстрировали, что методика приводит к равномерному распределению химиопрепарата в капиллярной сети как области расположения опухоли, так и зон регионарного метастазирования, однако исследователи нуждались в улучшении результатов лечения. В связи с этим начали появляться идеи о комбинации внутриаартериальной и системной химиотерапии.

В настоящий момент есть данные о том, что ХИПА в сочетании с сорафенибом дает наиболее благоприятные результаты, которые демонстрируют различные клинические исследования. В 2019 г. было проведено рандомизированное открытое исследование 3-й фазы М.К. Не et al., в котором приняли участие 247 пациентов [12]. Наблюдение проводилось 10 мес. Пациенты были случайным образом распределены в две группы: группа, получающая сорафениб ( $n = 122$ ), и группа, получающая сорафениб в сочетании с ХИПА («Сорафениб + ХИПА») ( $n = 125$ ). Лечение было разделено на 3-недельные циклы. Пациенты обеих групп получали сорафениб 400 мг перорально

дважды в день с 1-го по 21-й день, ХИПА проводили каждые 3 недели.

В группе «Сорафениб + ХИПА» пункция бедренной артерии и катетеризация проводились в первый день каждого цикла. Режим ХИПА был следующим: оксалиплатин 80 мг/м<sup>2</sup> (с 0-го по 2-й час первого дня), лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> (2–3-й час первого дня), фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно на 3-й час и 2400 мг/м<sup>2</sup> более 48 часов на 1-й и 2-й день. Перед каждым новым циклом ХИПА проводилась новая катетеризация. На одного пациента в среднем было 4 цикла ХИПА. Продолжительность лечения сорафенибом была больше у пациентов в группе, получавших сорафениб в сочетании с ХИПА, однако дозы были одинаковыми.

Медиана выживаемости в группе пациентов, получавших сорафениб с ХИПА, составила 13,37 мес., в отличие от группы, получавших только сорафениб (7,13 мес.).

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе «Сорафениб + ХИПА» составила 7,03 мес., в группе лечения сорафенибом — 2,6 мес.

У 10 % от общей выборки возникли неблагоприятные явления от лечения, которые были примерно равны в каждой из групп (118 в группе «Сорафениб + ХИПА» и 109 в группе «Сорафениб»). Неблагоприятные явления 3–4-й степени были наиболее частыми у пациентов из группы «Сорафениб + ХИПА». Также были отмечены абдоминальные боли у 34 пациентов группы «Сорафениб + ХИПА», которые купировались снижением скорости инфузии или прекращением ХИПА. Через 30 дней после прекращения исследуемого лечения были замечены 3 смерти, связанные с лечением и независимые от прогрессирования заболевания (2 — в группе «Сорафениб + ХИПА» и 1 — в группе «Сорафениб») [8].

Таким образом, данное исследование показало преимущества терапии сорафенибом в комбинации с ХИПА в показателях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а процент нежелательных явлений остался примерно равным для обеих групп.

В число исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности комбинированной внутриаартериальной и системной химиотерапии, вошло и открытое рандомизированное мультицентровое исследование М. Ikeda et al. (2016), в котором были проведены оценка и сравнение лечения пациентов при помощи препарата сорафениб и комбинации сорафениба с ХИПА [13]. С июня 2011 по декабрь 2013 г. в исследовании приняли участие 108 пациентов, которые случайным образом были распределены по двум группам (1 : 2): первая группа — пациенты, получающие сорафениб ( $n = 42$ ), вторая — пациенты, получающие сорафениб в сочетании с ХИПА с цисплатином ( $n = 66$ ).

Пациентам обеих групп был назначен сорафениб перорально в дозе 400 мг два раза день.

Пациентам группы «Сорафениб + ХИПА» цисплатин вводили в дозе 65 мг/м<sup>2</sup> на протяжении всего цикла через катетер, установленный в собственную левую или правую печеночные артерии или другую питающую артерию, на протяжении 4–6 недель.

Среднее количество введений цисплатина — 2 раза, а средняя концентрация препарата составила 222 мг. Интенсивность дозы сорафениба — 488 мг/день в группе получающих только сорафениб и 540 мг/день — в группе «Сорафениб + ХИПА». Со временем потребовалось снижение дозы сорафениба на 49,2 и 63,4 % в первой и второй группе соответственно. Для пациентов группы «Сорафениб» лечение в среднем длилось 86 дней (диапазон — 6–449 дней), а у пациентов группы «Сорафениб + ХИПА» — 75 дней (диапазон — 4–881 день).

По итогам исследования в группе «Сорафениб» и группе «Сорафениб + ХИПА» скончалось 37 и 49 пациентов соответственно. Медиана выживаемости составила 8,7 мес. в первой группе и 10,2 мес. — во второй.

Прогрессирование ГЦР отмечалось у 39 пациентов первой группы и у 61 пациента второй группы, а среднее время прогрессирования составило 2,8 и 3,1 мес. в каждой группе соответственно.

Неблагоприятные явления от лечения (нейтропения, лейкоцитопения, гипогемоглобинемия, гипонатриемия, тромбоцитопения, тошнота) чаще встречались у пациентов группы «Сорафениб + ХИПА». Однако данные нежелательные явления не были серьезными, и данная терапия может считаться хорошо переносимой.

С экономической точки зрения данная комбинация с ХИПА в лечении относительно выгодна и составила примерно 2 тыс. долларов за процедуру [13].

Так, исследование показало преимущество группы «Сорафениб + ХИПА» перед группой «Сорафениб» в показателе общей выживаемости. Вместе с этим процентное соотношение случаев прогрессирования ГЦР в группе «Сорафениб + ХИПА» превысило почти в 2 раза количество случаев в группе «Сорафениб».

Таким образом, можно сказать, что методика ХИПА дает относительно хорошие результаты выживаемости по сравнению с классическими методами системной химиотерапии. Комбинирование методик системной химиотерапии и ХИПА также имеет преимущество в выживаемости перед классической системной химиотерапией. Сводные данные приведенных исследований заключены в таблице 1.

**Таблица 1.** Сравнение результатов исследований ХИПА

**Table 1.** Comparison of the results of the TACI studies

Авторы <i>Authors</i>	Цель исследования <i>Aim of the study</i>	Группы пациентов <i>Subject groups</i>	Результаты <i>Results</i>
Lyu N. et al. [11]	Сравнение ХИПА с сорафенибом <i>Comparison of TACI and sorafenib</i>	ХИПА / TACI <i>n</i> = 130	ОВ — 13,9 мес. ВБП — 7,8 мес. OS — 13.9 months PFS — 7.8 months
		Сорафениб / Sorafenib <i>n</i> = 132	ОВ — 8,2 мес. ВБП — 4,3 мес. OS — 8.2 months PFS — 4.3 months
He M.K. et al. [12]	Сравнение комбинации «Сорафениб + ХИПА» с сорафенибом <i>Comparison of sorafenib + TACI combination and sorafenib</i>	Сорафениб + ХИПА <i>Sorafenib + TACI</i> <i>n</i> = 125	ОВ — 13,37 мес. ВБП — 7,03 мес. OS — 13.37 months PFS — 7.03 months
		Сорафениб / Sorafenib <i>n</i> = 122	ОВ — 7,13 мес. ВБП — 2,6 мес. OS — 7.13 months PFS — 2.6 months
Ikeda M., Shimizu S., Sato T., et al. [13]	Сравнение комбинации «Сорафениб + ХИПА» с сорафенибом <i>Comparison of sorafenib + TACI combination and sorafenib</i>	Сорафениб + ХИПА <i>Sorafenib + TACI</i> <i>n</i> = 66	ОВ — 10,2 мес. Прогрессирование — 61 чел. OS — 10.2 months Progression — 61 patients
		Сорафениб / Sorafenib <i>n</i> = 42	ОВ — 8,7 мес. Прогрессирование — 39 чел. ВП — 2,8 мес. OS — 8.7 months Progression — 39 patients PT — 2.8 months

**Примечание:** ХИПА — химиоинфузия в печеночную артерию; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВП — время прогрессирования.

**Note:** TACI — transarterial chemoinfusion; OS — overall survival; PFS — progression-free survival; PT — progression time.

### **Химеоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА)**

Трансартериальная химеоэмболизация является стандартным методом лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы [14].

### **Химеоэмболизация печеночной артерии лекарственно-насыщенными микросферами (ХЭПА-ЛНМ) и масляная химио- эмболизация (М-ХЭПА)**

Методика ХЭПА-ЛНМ включает в себя введение в печеночную артерию сферических микросфер, выделяющих лекарственные средства с противоопухолевым агентом [15].

Точный размер микрочастиц играет решающую роль в эффективности эмболизации сосудов. Так, существуют данные о том, что для закупорки дистальных ветвей печеночной артерии оптимальный размер микросфер должен составлять 40–100 мкм, а для эмболизации проксимальных ветвей печеночной артерии оптимальным размером будет 300 мкм [16].

Одним из преимуществ ХЭПА-ЛНМ является создание сравнительно большой концентрации препарата в пределах опухоли с относительно низкой системной концентрацией, чем М-ХЭПА [17]. Однако из-за того что противоопухолевый агент проникает и блокирует синусоиды, воротную вену, а также печеночные артериальные микроанастомозы, ишемия может затрагивать в том числе неопухолевые окружающие ткани. Так, лечение может вызвать повреждение печени [14].

М-ХЭПА была разработана в 1980-е годы, является стандартом лечения промежуточной стадии ГЦР и остается одним из наиболее широко применяемых внутриартериальных методик лечения ГЦР [16, 18, 19]. Данная процедура проводится путем введения микстуры эпирубицина и липиодола для концентрации препарата в пределах опухоли. Это достигается при помощи желатиновой губки, которая создает окклюзию артерий, питающих опухоль, с целью привести к инфаркту и некрозу опухолевых тканей. М-ХЭПА широко применяется из-за высокой степени проникновения эмболических агентов в капилляры и хорошей способности к диффузии [20].

Однако из-за тканевого клиренса и очистки крови препарат может легко выводиться, не обеспечивая стойкой эмболизации. К недостаткам также относятся высокий риск нежелательных явлений, таких как легочная и церебральная эмболия, реакция гиперчувствительности, а также декомпенсация хронической печеночной недостаточности [16, 19]. Масляная суспензия попадает как в опухолевую, так и в здоровые ткани. Однако мышечный слой артерий не пораженной опухолью ткани выводит масляный препарат, а опухолевые, не имеющие мышечного аппарата сосуды длительно задерживают химеоэмболизат в опухоли [21].

С проблемой эффективности методики М-ХЭПА в сравнении с другими методиками терапии ГЦР связан ряд исследований. Так, подобной цели было

посвящено рандомизированное исследование 3-й фазы Q. J. Li et al. (2022), где был проведен анализ и сравнение эффективности внутриартериальных методик М-ХЭПА и ХИПА [22]. С октября 2016 по ноябрь 2018 г. были отобраны 315 пациентов, которые случайным образом были распределены на группы «ХЭПА» ( $n = 156$ ) и «ХИПА» ( $n = 159$ ). Восемь пациентов из группы «ХИПА» перешли в группу «ХЭПА», в то время как из группы «ХЭПА» 20 человек перешли в группу «ХИПА».

Для химеоэмболизации было использовано 50 мг эпирубицина и 50 мг лобоплатина в смеси с липиодолом. Далее эмболизацию осуществляли с введением частиц поливинилового спирта. При этом циклы ХЭПА повторялись каждые 6 недель.

Для проведения ХИПА были использованы оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> с 0-го по 2-й час в первый день, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> со 2-го по 3-й час в первый день и фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> непрерывно на 3-й час в первый день, 400 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 часов. Циклы ХИПА повторяли каждые 3 недели до 6 циклов.

Медиана общей выживаемости в группе «ХИПА» составила 23,1 мес., что больше в сравнении с группой «ХЭПА» (16,1 мес.). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,9 мес. в группе «ХИПА» и 10,4 мес. в группе «ХЭПА». Частота повышения показателей аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гипербилирубинемии регистрировалась чаще в группе «ХЭПА». Боли в животе были наиболее частым неблагоприятным явлением в группе «ХИПА» (37 пациентов). У 12 пациентов группы «ХИПА» случилось смещение катетера; у 4 пациентов данной группы наблюдались желудочные язвы, причем у одного из пациентов открылось желудочно-кишечное кровотечение. В группе «ХИПА» 16 % пациентов получили снижение дозы оксалиплатина из-за специфических болей в животе.

Таким образом, в рамках данного исследования ХИПА показала наиболее высокий показатель общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой «ХЭПА». Вместе с тем нежелательные явления в виде абдоминальных болей стали наиболее частыми в группе «ХИПА».

Возможность эффективно комбинировать внутриартериальные методики терапии ГЦР также активно изучалась исследователями. Так, в рандомизированном исследовании B. Li et al. (2021) была изучена эффективность М-ХЭПА в комбинации с химиоинфузией в печеночную артерию в сравнении с М-ХЭПА без химиоинфузии [23]. Всего в исследование были включены 83 пациента, которые случайным образом были разделены на группы «М-ХЭПА» ( $n = 42$ ) и «М-ХЭПА + ХИПА» ( $n = 41$ ).

Процедура М-ХЭПА включала в себя 30 мг/м<sup>2</sup> эпирубицина, 200 мг/м<sup>2</sup> карбоплатина и 4 мг/м<sup>2</sup> митомицина С в смеси с 2–5 мл липиодола. После этого в целевую артерию вводили 20 мл дополнительного

липидола до стаза кровотока в артерии, питающей опухоль. Повторные сеансы ХЭПА проводили с интервалом в 4 недели.

Химиоэмболизация в группе «М-ХЭПА + ХИПА» проводилась 30 мг/м<sup>2</sup> эпирубина с 2–5 мл липидола, затем вводился липидол без смеси. Далее в целевую артерию устанавливался катетер для ХИПА режима FOLFOX: инфузия 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина 2 часа, инфузия 400 мг/м<sup>2</sup> лейковорина 2 часа, 400 мг/м<sup>2</sup> 5-ФУ болюсно и 2400 мг/м<sup>2</sup> непрерывной инфузии в течение 48 часов (высокая доза 5-ФУ, получали 24 пациента, с августа 2017 по ноябрь 2018 г.) или 1200 мг/м<sup>2</sup> непрерывной инфузии в течение 23 часов (низкие дозы 5-ФУ, получали 17 пациентов, с декабря 2018 по июнь 2019 г.).

Процедура М-ХЭПА + ХИПА проводилась каждые 4 недели.

Средний период наблюдения составил 27,6 мес. (М-ХЭПА — 47,8 мес., М-ХЭПА + ХИПА — 19,6 мес.). Общая выживаемость составила 13,5 мес. в группе «М-ХЭПА» и была неизвестна в группе «М-ХЭПА + ХИПА». Медиана выживаемости до прогрессирования составила 9,2 мес. в группе «М-ХЭПА» и была недоступна к анализу для группы «М-ХЭПА + ХИПА». Выяснилось, что в группе «М-ХЭПА + ХИПА» конверсионную резекцию получили 48,8 % пациентов, в то время как для группы «М-ХЭПА» этот показатель составил всего 9,5 %.

Таким образом, в пределах данного исследования можно сделать вывод о том, что комбинированная терапия позволила получить конверсионную резекцию печени в значительно большей степени, нежели М-ХЭПА.

Оптимальные критерии выбора между М-ХЭПА и ХЭПА-ЛНМ неясны до конца, поэтому в настоящее время существует относительно большое количество исследований, в которых проводится анализ и сравнение эффективности ХЭПА-ЛНМ с М-ХЭПА [14]. Так, согласно мультицентровому проспективному рандомизированному контролируемому исследованию M. Ikeda et al. (2022) было проведено сравнение эффективности ХЭПА-ЛНМ и М-ХЭПА у пациентов с неоперабельным ГЦР [14]. Все исследуемые (199 пациентов) были случайным образом разделены на две группы (1 : 1): получавшие ХЭПА-ЛНМ ( $n = 98$ ) и получавшие М-ХЭПА ( $n = 101$ ). ХЭПА-ЛНМ проводилась с использованием микросфер, насыщенных эпирубином (75 мг), смешанным с неионным контрастным веществом. Были использованы частицы 100–300 мкм, не более двух введений за один сеанс ХЭПА. Максимальная доза эпирубина составляла не более 150 мг за сеанс.

Процедура ХЭПА прошла удачно в обеих группах. Концентрация эпирубина была примерно одинаковой в обеих группах (22,5 мг — в группе «ХЭПА-ЛНМ», 25 мг — в группе «М-ХЭПА»). Семь пациентов из группы «ХЭПА-ЛНМ» получили дополнительные микросферы, ненасыщенные препаратом.

Через месяц после лечения провели оценку ответа опухоли посредством КТ и МРТ. Согласно результатам через месяц уровень ответа опухоли составил 35,7 % у пациентов группы «ХЭПА-ЛНМ» и 84,2 % у пациентов группы «М-ХЭПА», а через три месяца — 27,6 и 75,2 % соответственно.

Нежелательные явления, связанные с постэмболизационным синдромом (лихорадка, утомляемость, тошнота, боли в животе, повышение ферментов печени), наблюдались чаще в группе «М-ХЭПА»: потеря аппетита — 28,7 % в группе «М-ХЭПА», 12,2 % — в группе «ХЭПА-ЛНМ»; боли в животе — 23,8 % в группе «М-ХЭПА», 8,2 % в группе «ХЭПА-ЛНМ»; гипоальбуминемия — 69,4 и 4,4 % соответственно; повышение аспаратаминотрансферазы — 81,2 и 35,7 % соответственно; повышение аланинаминотрансферазы — 77,2 и 35,7 % соответственно.

Таким образом, М-ХЭПА показала себя как наиболее эффективная методика — в рамках исследования наблюдается более высокий уровень ответа опухоли. Однако в группе «М-ХЭПА» нежелательные явления в виде постэмболизационного синдрома наблюдались значительно чаще, чем в группе «ХЭПА-ЛНМ».

Вопрос о сравнении методик ХЭПА имел место и в работе Q. Shi et al. (2022). Ретроспективное исследование проводилось с целью оценки клинических результатов М-ХЭПА и ХЭПА-ЛНМ [24]. Выборка включала в себя 312 пациентов (140 пациентов в группе «ХЭПА-ЛНМ», 172 пациента в группе «М-ХЭПА»). Группы сравнивались по критериям общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП). Так, по результатам анализа показатель ВБП в группе «ХЭПА-ЛНМ» составил 11,5 мес. против 9 мес. в группе «М-ХЭПА», а показатель ОВ в группе «ХЭПА-ЛНМ» составил 24 мес. против 19,2 мес. в группе «М-ХЭПА».

Таким образом, анализ методик по критериям выживаемости показал, что ХЭПА-ЛНМ может быть эффективной методикой для лечения неоперабельного ГЦР (табл. 2).

### Радиоэмболизация

Под радиоэмболизацией (РЭ) печеночной артерии подразумевается введение радиоактивных микросфер в артерию, питающую опухоль, для последующего ее облучения [25]. Так, в отличие от методов химиоэмболизации, в основе которых лежит ишемия вследствие окклюзии сосудов и доставка химиопрепаратов, при радиоэмболизации ключевую роль в противоопухолевой эффективности играет селективное облучение опухолевых клеток при помощи изотопов. Также микрочастицы для радиоэмболизации имеют гораздо меньший диаметр по сравнению с микросферами, используемыми при ХЭПА, — 35 мкм в сравнении с 300 мкм.

**Таблица 2.** Сравнение результатов исследований ХЭПА**Table 2.** Comparison of the results of TACE studies

Авторы <i>Authors</i>	Цель исследования <i>Aim of the study</i>	Группы пациентов <i>Subject groups</i>	Результаты <i>Results</i>
Li Q.J. et al. [22]	Сравнение методик М-ХЭПА и ХИПА <i>Comparison of cTACE and TACI</i>	М-ХЭПА / cTACE <i>n</i> = 156	ОВ — 16,1 мес. ВБП — 10,4 мес. <i>OS — 16.1 months</i> <i>PFS — 10.4 months</i>
		ХИПА / TACI <i>n</i> = 159	ОВ — 23,1 мес. ВБП — 17,9 мес. <i>OS — 23.1 months</i> <i>PFS — 17.9 months</i>
Li B. et al. [23]	Сравнение комбинации М-ХЭПА + ХИПА и М-ХЭПА <i>Comparison of cTACE + TACI and cTACE</i>	М-ХЭПА + ХИПА <i>cTACE + TACI</i> <i>n</i> = 41	ОВ — неизвестна ВБП — неизвестна Конверсионная резекция — 48,8 % <i>OS — unknown</i> <i>PFS — unknown</i> <i>Conversion resection — 48.8 %</i>
		М-ХЭПА / cTACE <i>n</i> = 42	ОВ — 13,5 мес. ВБП — 9,2 мес. Конверсионная резекция — 9,5 % <i>OS — 13.5 months</i> <i>PFS — 9.2 months</i> <i>Conversion resection — 9.5 %</i>
Ikeda M. et al. [14]	Сравнение методик М-ХЭПА и ХЭПА-ЛНМ <i>Comparison of cTACE and debTACE</i>	ХЭПА-ЛНМ <i>debTACE</i> <i>n</i> = 98	Уровень ответа опухоли: через 1 мес. — 35,7 % через 3 мес. — 27,6 %. Нежелательные явления: потеря аппетита — 1,2 % боли в животе — 8,2 % гипоальбуминемия — 4,4 % <i>Tumor response rate:</i> <i>after 1 months — 35.7 %</i> <i>after 3 months — 27.6 %</i> <i>Adverse events:</i> <i>loss of appetite — 1.2 %</i> <i>abdominal pain — 8.2 %</i> <i>hypoalbuminemia — 4.4 %</i>
		М-ХЭПА / cTACE <i>n</i> = 101	Уровень ответа опухоли: через 1 мес. — 84,2 % через 3 мес. — 75,2 %. Нежелательные явления: потеря аппетита — 28,7 % боли в животе — 23,8 % гипоальбуминемия — 69,8 % <i>Tumor response rate:</i> <i>after 1 months — 84.2 %</i> <i>after 3 months — 75.2 %</i> <i>Adverse events:</i> <i>loss of appetite — 28.7 %</i> <i>abdominal pain — 23.8 %</i> <i>hypoalbuminemia — 69.8 %</i>
Shi Q. et al. [24]	Сравнение методик М-ХЭПА и ХЭПА-ЛНМ <i>Comparison of cTACE and debTACE</i>	ХЭПА-ЛНМ <i>debTACE</i> <i>n</i> = 140	ОВ — 24 мес. ВБП — 11,5 мес. <i>OS — 24 months</i> <i>PFS — 11.5 months</i>
		М-ХЭПА / cTACE <i>n</i> = 172	ОВ — 19,2 мес. ВБП — 9 мес. <i>OS — 19.2 months</i> <i>PFS — 9 months</i>

**Примечание:** М-ХЭПА — масляная химиоэмболизация печеночной артерии; ХИПА — химиоинфузия в печеночную артерию; ХЭПА-ЛНМ — химиоэмболизация лекарственно-насыщенными микросферами; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

**Note:** cTACE — conventional transarterial chemoembolization; TACI — transarterial chemoinfusion; debTACE — drug-eluting-beads-TACE; OS — overall survival; PFS — progression-free survival.

Как правило, для радиоэмболизации используют препарат иттрий-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), который является источником высокой энергии с короткими периодом полураспада (64,1 часа) и достаточным пробегом для проникновения в ткани (2,5 мм). При этом подобная длина пробега позволяет снизить радиационную нагрузку на ткани [26]. Механизм действия микросфер для РЭ заключается в генерации свободных радикалов за счет ионизации молекул воды. Так, свободные радикалы необратимо нарушают структуру ДНК и вызывают апоптоз опухолевых клеток. В течение двух недель после инъекции более 95 % радиации проходит в ткани, которые окружают сосуды, эмболизированные микрочастицами [25].

К плюсам данной методики можно отнести минимальный постэмболизационный синдром, допустимую высокую дозу радиации без относительного причинения вреда здоровой паренхиме печени [25, 27]. Один из недостатков методики — высокая стоимость процедуры [28].

Изучению факторов, влияющих на выживаемость пациентов с ГЦР, был посвящен ряд исследований. Одна из таких работ — исследование F. Kolligs et al. (2023), в котором были проанализированы 422 пациента с ГЦК, получавших лечение РЭ микросферами  $^{90}\text{Y}$  в период с января 2015 по декабрь 2017 г. [29]. Среднее время наблюдения составило 11,1 мес., а средний возраст пациентов — 67 лет. В результате статистического анализа выяснилось, что медиана общей выживаемости при лечении ГЦР составила 16,5 мес., а время без прогрессирования — 6,1 мес. Всего 36,7 % пациентов испытали одно или несколько нежелательных явлений. Основываясь на относительно хороших данных выживаемости и доли нежелательных явлений в рамках данного исследования, можно сделать вывод, что РЭ является эффективной методикой лечения ГЦР.

Для выяснения продолжительности ответа и частоты объективных ответов среди пациентов с одиночным неоперабельным ГЦР было проведено мультицентровое одиночное ретроспективное исследование [30]. В исследование были включены 162 пациента, получавших радиоэмболизацию стеклянными микросферами TheraSphere с января 2014 по декабрь 2017 г. В результате статистического анализа лучшая и подтвержденная частота объективного ответа составила 88 и 72 % соответственно. Среднее время достижения наилучшего подтвержденного ответа составило 3,9 мес. Среднее время продолжительности ответа — 11,8 мес. Общая выживаемость из всей выборки за 24 мес. составила 94,8 %, за 36 мес. — 86,6 %. Так, наблюдаемые показатели позволяют предполагать, что опухоли хорошо реагируют на радиоэмболизацию иттрием-90.

Для сравнения эффективности и безопасности методик ХЭПА и РЭ E. Dhondt et al. (2022) провели проспективное одноцентровое рандомизированное

контролируемое исследование [31]. С сентября 2011 по март 2018 г. были обследованы 487 пациентов, и 72 из них были включены в исследование. Из общей выборки 38 пациентов были включены в группу радиоэмболизации («РЭ») и 34 человека — в группу «ХЭПА-ЛНМ». Шесть пациентов из группы РЭ не прошли назначенное лечение.

ХЭПА-ЛНМ выполнялась при помощи микросфер размерами 100–300 мкм, 300–500 мкм с использованием доксорубина. Мониторинг анализа крови проводился через две недели после каждого лечения и через три месяца в дальнейшем. МРТ или КТ печени проводились с трехмесячным интервалом. За участниками наблюдали 2 года. Среднее время прогрессирования опухоли составило 17,1 мес. в группе «РЭ» и 9,5 мес. в группе «ХЭПА-ЛНМ», причем анализ подгруппы ГЦР со стадией В по BCLC показал медианное время прогрессирования 12,8 мес. в группе «РЭ» и 9,6 мес. в группе «ХЭПА-ЛНМ». Послеоперационное лечение проходил 41 % участников в группе «РЭ» и 53 % пациентов в группе «ХЭПА-ЛНМ».

Нежелательные явления 3-й степени и выше наблюдались у 39 % пациентов группы «РЭ» и у 53 % в группе «ХЭПА-ЛНМ». В течение 6 мес. после последнего лечения отмечено 6 смертей (5 — в группе «ХЭПА-ЛНМ» и 1 — в группе «РЭ»).

Метаанализ исследований, направленных на сравнение эффективности и безопасности методик ХЭПА и РЭ [32], включал в себя 17 исследований, в которых приняли участие 2465 пациентов. Двенадцать исследований были ретроспективными когортными, одно — рандомизированным и четыре — проспективными когортными. Рак печени стадии В по классификации BCLC был самым распространенным (42,8 %), второй по распространенности стала стадия А (30,3 %), стадия С составила 29,0 %.

В 8 из 17 исследований проводилась М-ХЭПА, в пяти исследованиях — ХЭПА-ЛНМ, и в трех исследованиях использовали обе методики. В одном исследовании применяли DSM — микросферы, состоящие из гидролизованного крахмала.

В аспекте общей выживаемости между методиками ХЭПА и РЭ не было найдено значительных отличий. Однако в двух исследованиях показатель времени до прогрессирования был значительно выше в группе «РЭ», чем в группе «ХЭПА» (17,5 и 9,8 мес. соответственно).

Индивидуальный метаанализ включал 311 пациентов. В группу «ХЭПА» вошли 143 пациента и 168 человек состояли в группе «РЭ». Когортные характеристики существенно не отличались в обеих группах, но пропорция пациентов со стадией А по BCLC была больше в группе «ХЭПА». Анализ показателя общей выживаемости не показал существенных различий между двумя группами. Нежелательные явления по данным различных исследований наблюдались у 10–73 % пациентов с ХЭПА и у 10–44 % пациентов с РЭ, причем частота осложнений 3–4-й степени была примерно

**Таблица 3.** Сравнение результатов исследований РЭ  
**Table 3.** Comparison of the results of RE studies

Авторы <i>Authors</i>	Цель исследования <i>Aim of the study</i>	Группы пациентов <i>Subject groups</i>	Результаты <i>Results</i>
Kolligs F. et al. [29]	Изучение факторов, влияющих на выживаемость после РЭ <i>Study of factors influencing survival after RE</i>	$n = 422$	ОВ — 16,5 мес. ВБП — 6,1 мес. НЯ — 36,7 % <i>OS — 16.5 months</i> <i>PFS — 6.1 months</i> <i>AE — 36.7 %</i>
Salem R. et al. [30]	Изучение РЭ как способа лечения неоперабельного ГЦР <i>Study of RE as a treatment option for inoperable HCC</i>	$n = 162$	ОВ: 24 мес. — 94,8 % 36 мес. — 86,6 % Среднее время продолжительности ответа — 11,8 мес. <i>OS:</i> <i>24 months — 94.8 %</i> <i>36 months — 86.6 %</i> <i>Average response time — 11.8 months</i>
Dhondt E. et al. [31]	Сравнение методик ХЭПА-ЛНМ и РЭ <i>Comparison of debTACE and RE</i>	ХЭПА-ЛНМ <i>debTACE</i> $n = 34$	Среднее время прогрессирования — 9,5 мес. НЯ 3-й степени — 53 % <i>Average time to progression — 9.5 months</i> <i>3rd degree AE — 53 %</i>
		РЭ / RE $n = 388$	Среднее время прогрессирования — 17,1 мес. НЯ 3-й степени — 39 % <i>Average time to progression — 17.1 months</i> <i>3rd degree AE — 39 %</i>
Duran R. et al. [33]	Сравнение методик М-ХЭПА и РЭ <i>Comparison of cTACE and RE</i>	$n = 179$	М-ХЭПА: Время до прогрессирования — 6,8 мес. ОВ — 17,7 мес. <i>cTACE:</i> <i>Average time to progression — 6.8 months</i> <i>OS — 17.7 months</i>
			РЭ: Время до прогрессирования — не достигнуто (> 21 мес.) ОВ — 18,6 мес. <i>RE:</i> <i>Time to progression — not reached (&gt; 21 months)</i> <i>OS — 18.6 months</i>

**Примечание:** РЭ — радиоэмболизация; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ХЭПА-ЛНМ — химиоэмболизация лекарственно-насыщенными микросферами; М-ХЭПА — масляная химиоэмболизация печеночной артерии; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; НЯ — нежелательные явления.

**Note:** RE — radioembolization; HCC — hepatocellular cancer; debTACE — drug-eluting-beads-TACE; cTACE — conventional transarterial chemoembolization; OS — overall survival; PFS — progression-free survival; AE — adverse events.

равна в обеих группах (приблизительно 4–30 %). Частота таких осложнений, как тошнота и рвота, в одном из исследований составляла 55 % в группе «РЭ» в сравнении с 16,5 % в группе «ХЭПА». В двух исследованиях в качестве нежелательных явлений были отмечены интенсивные боли в животе у 73–83 % пациентов группы «ХЭПА» и у 5–33 % пациентов группы «РЭ». Диарея наблюдалась у 21 % группы «ХЭПА» в сравнении с 0 % в группе «РЭ» в одном из исследований.

Так, данные различных исследований показывают, что радиоэмболизация может являться достаточно эффективным и безопасным методом для лечения ГЦР.

Сравнение внутриартериальных методик с радиоэмболизацией нашло место и в других исследованиях. В открытом рандомизированном проспективном одноцентровом исследовании 2-й фазы были сравнены методики М-ХЭПА и РЭ [33]. Из 179 пациентов только 45 дали согласие быть

**Таблица 4.** Основные характеристики методик внутриартериальной терапии для пациентов с ГЦР  
**Table 4.** Comparison of intraarterial methods of treating HCC

Характеристики <i>Characteristics</i>	ХИПА <i>TACI</i>	ХЭПА-ЛНМ <i>deBTACE</i>	М-ХЭПА <i>cTACE</i>	Радиоэмболизация <i>Radioembolization</i>
Преимущества <i>Advantages</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возможность проводить ХИПА пациентам класса В по шкале Чайлда — Пью.</li> <li>2. Показатели по шкале Чайлда — Пью практически не снижаются вследствие лечения ХИПА.</li> <li>3. Эффективна для пациентов с сосудистой инвазией.</li> <li>4. Противораковые агенты действуют более локально, низкая системная токсичность</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Possibility of performing TACI in patients with class B according to the Child — Pugh scale.</i></li> <li>2. <i>Child — Pugh indices practically do not decrease as a result of TACI treatment.</i></li> <li>3. <i>Effective for patients with vascular invasion.</i></li> <li>4. <i>Anticancer agents act more locally, low systemic toxicity</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сравнительно большая концентрация препарата в пределах опухоли с относительно низкой системной концентрацией, по сравнению с М-ХЭПА.</li> <li>2. Низкая системная токсичность</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Comparatively higher concentration of the drug within the tumor with a relatively low systemic concentration than cTACE.</i></li> <li>2. <i>Low systemic toxicity</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Высокая степень проникновения эмболических агентов в капилляры.</li> <li>2. Хорошая способность к диффузии</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>High penetration of embolic agents into capillaries.</i></li> <li>2. <i>Good diffusion capacity</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Минимальный постэмболизационный синдром.</li> <li>2. Доставка высоких доз радиации без относительного причинения вреда здоровой паренхиме печени</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Minimal post-embolization syndrome.</i></li> <li>2. <i>Delivery of high doses of radiation without causing relative harm to healthy liver parenchyma</i></li> </ol>
Недостатки <i>Disadvantages</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Технические трудности установки катетера с резервуаром.</li> <li>2. Контрольные приемы для проверки катетеров.</li> <li>3. Нежелательные явления, связанные с миграцией порта, дислокацией катетера.</li> <li>4. Артериальная окклюзия, окклюзия резервуарной системы.</li> <li>5. Подкожные гематомы или инфекция</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Technical difficulties with placement of a reservoir catheter.</i></li> <li>2. <i>Control procedures for checking catheters.</i></li> <li>3. <i>Adverse events associated with port migration, catheter dislocation.</i></li> <li>4. <i>Arterial occlusion, occlusion of the reservoir system.</i></li> <li>5. <i>Subcutaneous hematoma or infection</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возможная ишемия здоровых тканей вокруг опухоли.</li> <li>2. Постэмболизационный синдром</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Possible ischemia of healthy tissues around the tumor.</i></li> <li>2. <i>Post-embolization syndrome</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Высокий риск нежелательных явлений: легочной и церебральной эмболии, реакции гиперчувствительности, а также декомпенсации хронической печеночной недостаточности.</li> <li>2. Легкое выведение препарата (не обеспечивается стойкая эмболизация)</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>High risk of adverse events: pulmonary and cerebral embolism, hypersensitivity reaction, and decompensation of chronic liver failure.</i></li> <li>2. <i>Easy elimination of the drug (stable embolization is not ensured)</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Высокая стоимость процедуры.</li> <li>2. Радиационная нагрузка на организм.</li> <li>3. Лейкопения, тромбоцитопения</li> <li>3-й степени.</li> <li>4. Утомляемость.</li> <li>5. Диспептические явления — тошнота, рвота, анорексия, дискомфорт в животе</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>High cost of the procedure.</i></li> <li>2. <i>Radiation load on the body.</i></li> <li>3. <i>Leukopenia, stage 3 thrombocytopenia.</i></li> <li>4. <i>Fatigue.</i></li> <li>5. <i>Dyspeptic symptoms — nausea, vomiting, anorexia, abdominal discomfort</i></li> </ol>

Окончание таблицы 4.  
End of Table 4.

Общая выживаемость Overall survival	16,5 мес.* 16.5 months*	18,36 мес.** 18.36 months**	16,6 мес.*** 16.6 months***	14,5 мес.**** 14.5 months****
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	8,15 мес.* 8.5 months*	11,2 мес.** 11.2 months**	10,25 мес.*** 10.25 months***	9,75 мес.**** 9.75 months****
Стоимость (за цикл, в долларах) Cost (per cycle, USD)	1850	2100	2100	7000

**Примечание:** ХИПА — химиоинфузия в печеночную артерию; ХЭПА-ЛНМ — химиоэмболизация лекарственно-насыщенными микросферами; М-ХЭПА — масляная химиоэмболизация печеночной артерии; \* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [24, 37–41]; \*\*\* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [22–24, 32, 40, 41]; \*\*\*\* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [30, 34, 42–44].

**Note:** TACI — transarterial chemoinfusion; debTACE — drug-eluting beads-TACE; cTACE — conventional transarterial chemoembolization; \* median values are calculated based on data from studies [11, 22, 35, 36]; \*\* median values are calculated based on data from studies [24, 37–41]; \*\*\* median values are calculated based on data from studies [22–24, 32, 40, 41]; \*\*\*\* median values are calculated based on data from studies [30, 34, 42–44].

рандомизированными. Таким образом, пациенты были случайно распределены на группы получающих химиоэмболизацию (контрольная группа) и получающих радиоэмболизацию (экспериментальная группа). Время наблюдения в группе «М-ХЭПА» составило 15,7 мес., а в группе «РЭ» — 21 мес. Результаты выявили наилучшие показатели времени до прогрессирования в группе «РЭ» — в группе «М-ХЭПА» оно составило 6,8 мес., в группе «РЭ» — не было достигнуто (т.е. составило более 21 мес.). Общая выживаемость составила 17,7 и 18,6 мес. для групп «М-ХЭПА» и «РЭ» соответственно. Таким образом, согласно результатам сравнительного исследования можно сделать вывод о том, что РЭ может позволить осуществлять качественный контроль над опухолью и увеличивать выживаемость (табл. 3).

В настоящее время также проводятся исследования, направленные на изучение качества жизни пациентов, эффективности и безопасности применения РЭ с использованием стеклянных микросфер TheraSphere <sup>90</sup>Y. Так, крупное мультицентровое проспективное французское исследование PROACTIF [34] в настоящий момент насчитывает более 1000 пациентов-участников из более чем 30 центров. Конечные точки исследования: показатель общей выживаемости, реакция опухоли, оценка нежелательных явлений. Окончательные результаты ожидаются в 2025 г.

Таким образом, в результате изучения различных данных мировой литературы на предмет сравнения внутриартериальных методов лечения ГЦР была составлена итоговая таблица (табл. 4), в которой приведены основные характеристики каждого из методов. Методы имеют свои преимущества и недостатки, однако по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования лидирует метод ХЭПА-ЛНМ. Самый недорогостоящий метод из представленных — ХИПА (1850 долларов США за цикл), однако в аспекте экономической эффективности метод не является приоритетным, так как лечение данным методом предусматривает большее количество циклов по сравнению, к примеру, с методиками ХЭПА. С наиболее низким риском нежелательных явлений сопряжена методика радиоэмболизации.

## Закключение

Эндоваскулярные методы лечения — это безопасные методы, за короткий период времени показавшие высокую эффективность при лечении первичного рака печени.

Применение внутриартериальных опций в различных алгоритмах терапии ГЦР позволяет улучшить показатели выживаемости у больных данной категории. Большинство из данных методов на сегодняшний день находятся в стадии клинического изучения, в связи с чем остается много вопросов, на которые предстоит ответить. В частности,

это касается оптимальных схем сочетания внутриаартериальных методов лечения с системной терапией, а также сочетания эндоваскулярных методов с аблятивными технологиями. Кроме того, несмотря на огромные шаги в изучении вопроса отбора пациентов на ту или иную методику

эндоваскулярной хирургии (что довольно четко определено в классификации BCLC), на сегодняшний день данный вопрос остается открытым для дальнейшего изучения и улучшения показателей выживаемости больных с гепатоцеллюлярным раком.

## Литература / References

1. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество рентгенологов и радиологов. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак печени (гепатоцеллюлярный), 2022. [Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Radiologists and Radiologists. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Liver cancer (hepatocellular), 2022. (In Russ.)]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pecheni-gepatocellyulyarnyj.pdf>
2. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A., et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
3. Туманова У.Н., Шеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(7):121–8. [Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Staging systems for hepatocellular cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(7):121–8. (In Russ.)].
4. Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003;38(3):207–15. DOI: 10.1007/s005350300038
5. Liu J., Zhang J., Wang Y., Shu G., Lou C., Du Z., et al. HAIC versus TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(51):e32390. DOI: 10.1097/MD.00000000000032390
6. Xiang H., Xiong B., Li H., Zhao C., Zhang Z., Ma C., et al. Comparison of liver function and safety in hepatocellular cancer patients treated with DEB-TACE and cTACE: A multi-center, retrospective cohort study. *Transl Cancer Res.* 2019;8(5):1950–64. DOI: 10.21037/tcr.2019.09.15
7. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
8. Niizeki T., Sumie S., Torimura T. Clinical importance of regimens in hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):44–50. DOI: 10.3390/cancers13174450
9. Obi S., Sato S., Kawai T. Current status of hepatic arterial infusion chemotherapy. *Liver Cancer.* 2015;4(3):188–99. DOI: 10.1159/000367746
10. Yamasaki T., Saeki I., Kotoh-Yamauchi Y., Sasaki R., Tanabe N., Oono T., et al. Clinical benefits of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Appl Sci.* 2021;11(4):1882. DOI: 10.3390/app11041882
11. Lyu N., Wang X., Li J.B., Lai J.F., Chen Q.F., Li S., et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: A biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1). *J Clin Oncol.* 2022;40(5):468–80. DOI: 10.1200/JCO.21.01963
12. He M.K., Li Q.J., Fang Y.W., Chen H.W., Zhou Y.M., Xu L., et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):953–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250
13. Ikeda M., Shimizu S., Sato T., Morimoto M., Kojima Y., Inaba Y., et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: Randomized phase II trial. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2090–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw323
14. Ikeda M., Arai Y., Inaba Y., Tanaka T., Sugawara S., Kodama Y., et al. Conventional or drug-eluting beads? Randomized controlled study of chemoembolization for hepatocellular carcinoma: JIVROSG-1302. *Liver Cancer.* 2022;11(5):440–50. DOI: 10.1159/000525500
15. Chen H., Xie C.S., Li Y.S., Deng Z.Q., Lv Y.F., Bi Q.C., et al. Evaluation of the safety and efficacy of transarterial sevelamer embolization in a rabbit liver cancer model: A challenge on the size rule for vascular occlusion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:1058042. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1058042
16. Lewis A.L., Taylor R.R., Hall B., Gonzalez M.V., Willis S.L., Stratford P.W. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(8):1335–43. DOI: 10.1097/01.RVI.0000228416.21560.7F
17. Nicolini D., Svegliati-Baroni G., Candelari R., Mincarelli C., Mandolesi A., Bearzi I., et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5622–32. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5622
18. Kim H., Choi B., Mouli S.K., Choi H., Harris K.R., Kulik L.M., et al. Preclinical development and validation of translational temperature sensitive iodized oil emulsion mediated transcatheter arterial chemo-immuno-embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(3):2300906. DOI: 10.1002/adhm.202300906
19. de Baere T., Arai Y., Lencioni R., Geschwind J.F., Rilling W., Salem R., et al. Treatment of liver tumors with lipiodol TACE: Technical recommendations from experts opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(3):334–43. DOI: 10.1007/s00270-015-1208-y
20. Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени. *Практическая онкология.* 2008;9(4):210. [Tarazov P.G. A review of the current literature and our own data indicate the important role of X-ray endovascular. *Practical Oncology.* 2008;9(4):210. (In Russ.)].
21. Van Breugel J.M.M., Geschwind J.F., Mirpour S., Savic L.J., Zhang X., Duran R., et al. Theranostic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model. *Theranostics.* 2019;9(13):3674–88. DOI: 10.7150/thno.32943
22. Li Q.J., He M.K., Chen H.W., Fang W.Q., Zhou Y.M., Xu L., et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):150–60. DOI: 10.1200/JCO.21.00608
23. Li B., Qiu J., Zheng Y., Shi Y., Zou R., He W., et al. Conversion to resectability using transarterial chemoem-

- bolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Open*. 2021;2(2):e057. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000057
24. Shi Q., Liu J., Li T., Zhou C., Wang Y., Huang S., et al. Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria: A single-center propensity score matching analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(5):101893. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101893
  25. Sangro B., Iñarrairaegui M., Bilbao J.I. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(2):464–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.012
  26. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., Петросян А.П., Майоров К.В., Марков Н.В. и др. Радиоэмболизация печени: исторические очерки и первые отечественные результаты. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(5):5–12. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Kucherov V.V., Petrosyan A.P., Mayorov K.V., Markov N.V., et al. Radioembolization of the liver: Historical essays and the first domestic results. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(5):5–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog2021100515
  27. Miller F.H., Lopes Vendrami C., Gabr A., Horowitz J.M., Kelahan L.C., Riaz A., et al. Evolution of radioembolization in treatment of hepatocellular carcinoma: A pictorial review. *Radiographics*. 2021;41(6):1802–18. DOI: 10.1148/rg.2021210014
  28. Choi J.W., Kim H.C. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: What clinicians need to know. *J Liver Cancer*. 2022;22(1):4–13. DOI: 10.17998/jlc.2022.01.16
  29. Kolligs F., Arnold D., Golfieri R., Pech M., Peynircioglu B., Pfammatter T., et al. Factors impacting survival after transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Results from the prospective CIRT study. *JHEP Rep*. 2023;5(2):100633. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100633
  30. Salem R., Johnson G.E., Kim E., Riaz A., Bishay V., Boucher E., et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: The LEGACY study. *Hepatology*. 2021;74(5):2342–52. DOI: 10.1002/hep.31819
  31. Dhondt E., Lambert B., Hermie L., Huyck L., Vanlangenhove P., Geerts A., et al. 90Y radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from the TRACE phase II randomized controlled trial. *Radiology*. 2022;303(3):699–710. DOI: 10.1148/radiol.211806
  32. Brown A.M., Kassab I., Massani M., Townsend W., Singal A.G., Parikh N.D., et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta-analysis. *Cancer Med*. 2023;12(3):2590–9. DOI: 10.1002/cam4.5125
  33. Duran R., Deltenre P., Denys A. Re: Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1625–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.069
  34. Garin E., Pinaquy J.B., Bailly C., Sengel C., Mariano-Goulart D., Edeline J., et al. Evaluating the effectiveness of yttrium-90 glass microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, and metastatic colorectal cancer in practice: Protocol for the prospective PROACTIF phase IV registry study in France. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45(1):1–11. DOI: 10.1007/s00270-021-03002-0
  35. Jeong S.W., Jang J.Y., Lee J.E., Lee S.H., Kim S.G., Cha S.W., et al. The efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy as an alternative to sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8(2):164–71. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01543.x
  36. Fukubayashi K., Tanaka M., Izumi K., Watanabe T., Fujie S., Kawasaki T., et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med*. 2015;4(8):1214–23. DOI: 10.1002/cam4.476
  37. Kudo M., Ueshima K., Ikeda M., Torimura T., Tanabe N., Aikata H., et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2020;69(8):1492–501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934
  38. Полежаев А.С., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне выраженного цирроза печени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2019;178(6):29–35. [Polekhin A.S., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Granov D.A. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma on advanced liver cirrhosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(6):29–35. (In Russ.)].
  39. Duan X., Liu J., Han X., Ren J., Li H., Li F., et al. Comparison of treatment response, survival profiles, as well as safety profiles between Callispheres® microsphere transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in huge hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2022;11:793581. DOI: 10.3389/fonc.2021.793581
  40. Wen P., Chen S.D., Wang J.R., Zeng Y.H. Comparison of treatment response and survival profiles between drug-eluting bead transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients: A prospective cohort study. *Oncol Res*. 2019;27(5):583–90. DOI: 10.3727/096504018X15368325811545
  41. Zhao C., Ma S., Chen Y.L. Comparison of treatment response, survival and safety between drug-eluting bead transarterial chemoembolization with Callispheres® microspheres versus conventional transarterial chemoembolization in treating hepatocellular carcinoma. *J BUON*. 2019;24(3):1150–66.
  42. Ali R., Gabr A., Abouchaleh N., Al Asadi A., Mora R.A., Kulik L., et al. Survival analysis of advanced HCC treated with radioembolization: Comparing impact of clinical performance status versus vascular invasion/metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(2):260–9. DOI: 10.1007/s00270-017-1791-1
  43. Abdallah M.A., Wongjarupong N., Hassan M.A., Taha W., Abdalla A., Bampoh S., et al. The efficacy, safety, and predictors of outcomes of transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: A retrospective study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):619–29. DOI: 10.1080/17474124.2020.1777856
  44. Frantz S., Matsuoka L., Vaheesan K., Petroziello M., Golzarian J., Wang E., et al. Multicenter evaluation of survival and toxicities of hepatocellular carcinoma following radioembolization: Analysis of the RESiN registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32(6):845–52. DOI: 10.1016/j.jvir.2021.03.535

### Сведения об авторах

**Петросян Артур Павлович\*** — научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Information about the authors

**Artur P. Petrosyan\*** — Researcher, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: 79533162464@yandex.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-3995>

**Кучеров Валерий Владимирович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v.v.kuchеров@gmail.com;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6615>

**Емельянова Юлия Алексеевна** — студентка, ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского».

Контактная информация: emelyan.yulia15@gmail.com;  
248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, 26.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-3390>

**Каприн Андрей Дмитриевич** — доктор медицинских наук, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kaprin@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Иванов Сергей Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: onkourolog@gmail.com;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

**Петров Леонид Олегович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: leonid\_petrov@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>

**Фалалеева Наталья Александровна** — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, заведующий отделением противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: falaleeva-n@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

**Исаева Аиша Гасановна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mrrc@mrrc.obninsk.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

Contact information: 79533162464@yandex.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-3995>

**Valery V. Kuchеров** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiosurgical Diagnosis and Treatment Methods, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: v.v.kuchеров@gmail.com;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6615>

**Yulia A. Emelyanova** — student, Kaluga State University named after K. E. Tsiolkovski.

Contact information: emelyan.yulia15@gmail.com;  
248023, Kaluga, Stepana Razina str., 26.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-3390>

**Andrey D. Kaprin** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: kaprin@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Sergey A. Ivanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: onkourolog@gmail.com;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

**Leonid O. Petrov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: leonid\_petrov@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>

**Natalia A. Falaleeva** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, Head of the Department of Antitumor Drug Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: falaleeva-n@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

**Aisha H. Isaeva** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: mrrc@mrrc.obninsk.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

**Дикова Ангелина Сергеевна** — врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lina.dikova@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8947-9072>

**Стехова Арменуи Тиграновна** — врач-онколог консультативно-поликлинического отделения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: armina.doc@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3921-5944>

**Воличева Елена Алексеевна** — аспирант, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lenochka.volicheva@yandex.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

**Angelina S. Dikova** — Oncologist, Department of Antitumor Drug Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: lina.dikova@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8947-9072>

**Armenui T. Stekhova** — Oncologist, Consultative and Polyclinic Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: armina.doc@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3921-5944>

**Elena A. Volicheva** — Postgraduate, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: lenochka.volicheva@yandex.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн:** Петросян А.П., Кучеров В.В., Емельянова Ю.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А.

**Сбор и обработка материалов:** Петросян А.П., Емельянова Ю.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А.

**Написание текста:** Петросян А.П., Емельянова Ю.А.

**Редактирование:** Кучеров В.В., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Петросян А.П.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Petrosyan A.P., Kucherov V.V., Emelyanova Yu.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A.

**Collection and processing of the material:** Petrosyan A.P., Emelyanova Yu.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A.

**Writing of the text:** Petrosyan A.P., Emelyanova Yu.A.

**Editing:** Kucherov V.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A.,

**Proof checking and approval with authors:** Petrosyan A.P.

Поступила: 07.08.2024 Принята: 30.12.2024 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 07.08.2024 Accepted: 30.12.2024 Published: 30.04.2025



# Comparative Evaluation of Intraarterial Therapy Methods for Hepatocellular Cancer

Artur P. Petrosyan<sup>1\*</sup>, Valery V. Kuchеров<sup>1</sup>, Yulia A. Emelyanova<sup>2</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>1</sup>, Sergey A. Ivanov<sup>1</sup>, Leonid O. Petrov<sup>1</sup>, Natalia A. Falaleeva<sup>1</sup>, Aisha H. Isaeva<sup>1</sup>, Angelina S. Dikova<sup>1</sup>, Armenui T. Stekhova<sup>1</sup>, Elena A. Volicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski, Kaluga, Russian Federation

**Aim:** to compare various methods of intraarterial therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) in terms of survival, adverse events, and cost-effectiveness.

**Key points.** Hepatocellular carcinoma is a malignant liver tumor that originates from hepatocytes. This form of liver cancer is the most common and accounts for 85 % of cases. HCC is the seventh most common cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. Unfortunately, the majority of patients with HCC are diagnosed at an advanced stage, when surgical treatment is impossible. Thus, new methods of therapy (including intraarterial) appear, which allow saving the lives of these patients. At present, new intraarterial methods of treatment include transarterial chemoinfusion (TACI), conventional transarterial chemoembolization (cTACE), drug-eluting-beads-TACE (debTACE) and radioembolization (RE).

**Conclusion.** As a result of studying various sources of world literature about comparing intraarterial methods of HCC treatment, a final table was compiled, which presents the main characteristics of each method. The methods have their advantages and disadvantages, however, according to the criteria of overall survival and progression-free survival, debTACE is in the lead. The most inexpensive method of those presented is TACI, however, in terms of economic efficiency, the method is not a priority, because for treatment with this method, a greater number of cycles is required, compared, for example, with TACE. The radioembolization is associated with the lowest risk of adverse events.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, chemoembolization, conventional transarterial chemoembolization, radioembolization, transarterial chemoinfusion

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

**For citation:** Petrosyan A.P., Kuchеров V.V., Emelyanova Yu.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A. Comparative Evaluation of Intraarterial Therapy Methods for Hepatocellular Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):45–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-45-60>

## Сравнительная оценка методов внутриартериальной терапии при гепатоцеллюлярном раке

А.П. Петросян<sup>1\*</sup>, В.В. Кучеров<sup>1</sup>, Ю.А. Емельянова<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>, Л.О. Петров<sup>1</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>1</sup>, А.Г. Исаева<sup>1</sup>, А.С. Дикова<sup>1</sup>, А.Т. Стехова<sup>1</sup>, Е.А. Воличева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Российская Федерация

**Цель:** сравнение различных методик внутриартериальной терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) по показателям выживаемости, нежелательных явлений и экономической эффективности.

**Основные положения.** Гепатоцеллюлярный рак — злокачественная опухоль печени, которая исходит из гепатоцитов. Данная форма рака печени является наиболее частой и составляет 85 % случаев. ГЦР находится на седьмом месте по распространенности среди всех видов рака и является третьим по причинам смертности среди онкологических заболеваний во всем мире. К сожалению, у подавляющего большинства пациентов ГЦР диагностируется уже на прогрессирующей стадии, когда хирургическое лечение невозможно. Появляются новые методы терапии (в том числе внутриартериальной), которые позволяют спасти жизни данных пациентов. На настоящий момент к новым внутриартериальным методам лечения относят химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), масляную химиоэмболизацию (М-ХЭПА), химиоэмболизацию лекарственно-насыщенными микросферами (ХЭПА-ЛНМ) и радиоэмболизацию (РЭ).

**Заключение.** В результате изучения различных источников мировой литературы на предмет сравнения внутриартериальных методов лечения ГЦР была составлена итоговая таблица, в которой приведены основные

характеристики каждого из методов. Методы имеют свои преимущества и недостатки, однако по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования лидирует метод ХЭПА-ЛНМ. Самый недорогостоящий метод из представленных — ХИПА, однако в аспекте экономической эффективности метод не является приоритетным, так как лечение данным методом предусматривает большее количество циклов по сравнению, к примеру, с методиками ХЭПА. С наиболее низким риском нежелательных явлений сопряжена методика радиоэмболизации.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, химиоэмболизация, масляная химиоэмболизация, радиоэмболизация, химиоинфузия в печеночную артерию

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Петросян А.П., Кучеров В.В., Емельянова Ю.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А. Сравнительная оценка методов внутриартериальной терапии при гепатоцеллюлярном раке. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):45–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-45-60>

## Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant liver tumor that originates from hepatocytes. This form of liver cancer is the most common and accounts for 85 % of cases [1].

HCC is the seventh most common cancer and the third leading cause of death among cancer diseases worldwide. Men are susceptible to the disease two to three times more often than women [2].

The diagnosis of HCC is established in patients at risk (suffering from viral hepatitis or liver cirrhosis of various etiologies) based on specific pathognomonic signs of laboratory (aimed at assessing liver function), instrumental (aimed at assessing the prevalence of the tumor process) studies, as well as on the basis of the results of pathological examination of biopsy or surgical material [1, 2]. The most commonly used staging system for HCC is the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification (Fig.). The BCLC classification not only determines the stage of the cancer process but also links it to optimal treatment options and prognosis [3].

Treatment and strategy selection are based on the clinical staging system for cancer patients [4] and determined by a special multidisciplinary HCC team.

Intraarterial therapy methods include transarterial chemoinfusion (TACI), conventional transarterial chemoembolization (cTACE), drug-eluting-beads-TACE (debTACE) and radioembolization (RE). Absolute contraindications to transarterial treatment include decompensated liver cirrhosis, high tumor load, impaired portal blood flow, intractable ascites, severe coagulation disorders, presence of portal shunt, gastrointestinal bleeding in the last three months, and renal failure (creatinine clearance 30 mL/min). Radical treatment includes liver resection, orthotopic liver transplantation, as well as the use of radiofrequency,

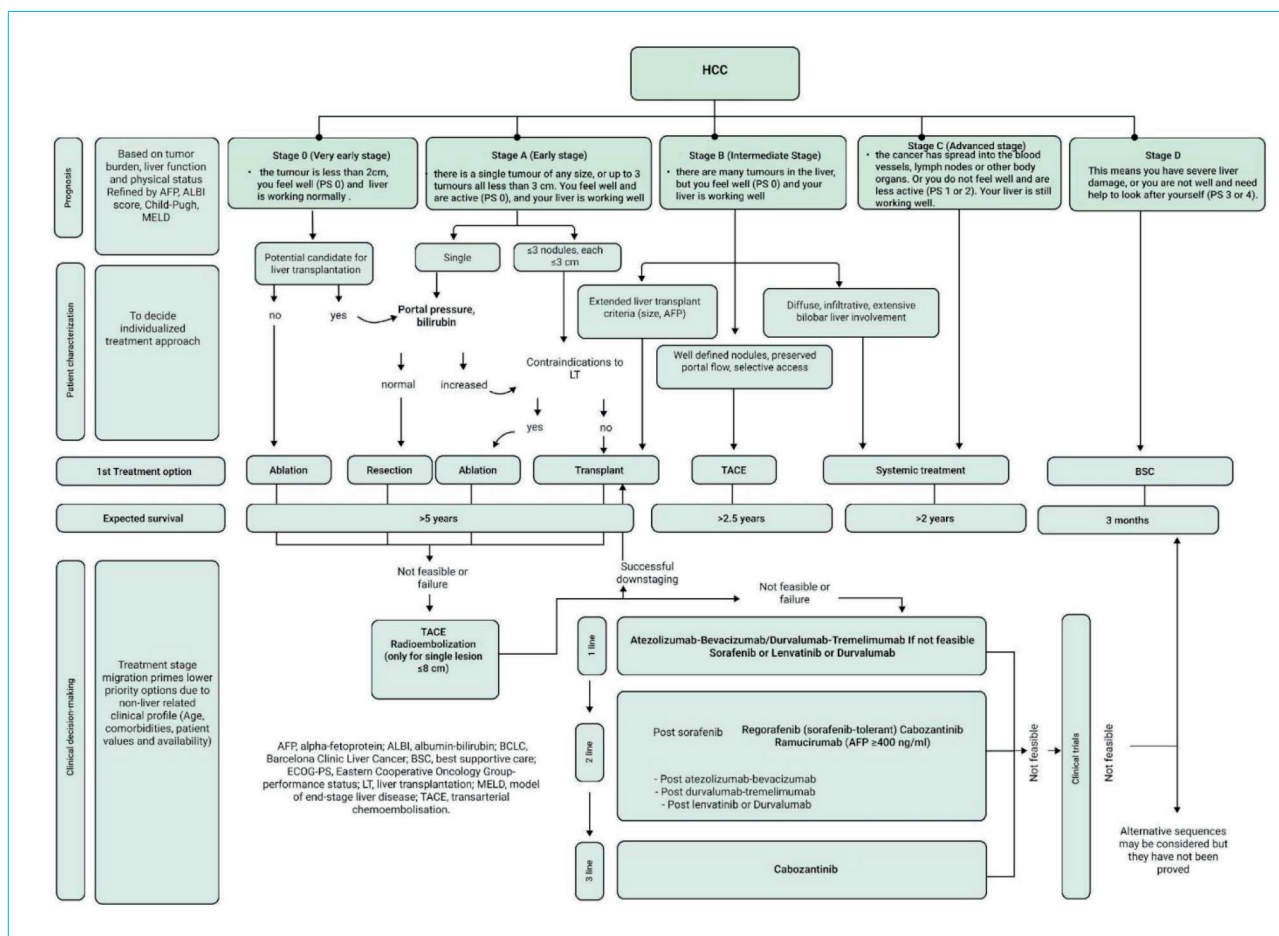
microwave ablation and other locally destructive ablative methods [1].

Palliative treatment is aimed at improving the quality and increasing the life expectancy. It includes various methods of embolization and systemic chemotherapy [1].

Unfortunately, the majority of patients with HCC are diagnosed at a progressive stage, when the tumor is inoperable. Thus, new methods of intraarterial tumor therapy are emerging, which allow saving the lives of these patients [5–7]. The relevance of the problem allows us to formulate the **aim of the study** — to highlight the data of world literature on the possibilities of endovascular surgery in the treatment of patients with HCC, analysis and comparison of various methods of intraarterial therapy for HCC.

### Application of endovascular techniques in HCC Transarterial chemoinfusion (TACI)

Since the 1990s, an alternative treatment for HCC, transarterial chemoinfusion (TACI), has become widespread in Japan. The technique involves intraarterial administration of chemotherapy drugs through a port implanted under the skin. This procedure provides direct delivery of the chemotherapy drug through the arteries feeding the tumor and minimizes the toxic effect on the liver, while providing a higher response rate (22–48 %) than with systemic chemotherapy (8–21 %) [8–10]. There are several TACI regimens. The most common ones include cisplatin monotherapy (CDDP); low doses of cisplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU or LFP); interferons in combination with 5-fluorouracil (FAIT) [9]. The antitumor effect of cisplatin is due to the formation of inter- and intra-strand covalent bonds with DNA by direct interaction with guanine or adenine. The response rate from cisplatin administration in advanced HCC varies from 14 to 42 %.



**Figure.** Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification

**Рисунок.** Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)

Low-dose cisplatin (CDDP) in combination with 5-fluorouracil is a regimen in which a small amount of cisplatin (10 mg/m<sup>2</sup> per day, days 1–5) reverses the effects of 5-FU (250 mg/m<sup>2</sup> per day, days 1–5) administered continuously.

In the FAIT regimen, interferons enhance their antitumor effect by directly inhibiting tumor cell proliferation and indirectly affecting angiogenesis [10].

One of the most common drugs for the systemic treatment of HCC is sorafenib. However, treatment with this drug alone has a disappointing prognosis, and the median survival is from 5.5 to 7.2 months [8].

The clinical advantages of TACI include the following points: the ability to perform TACI on patients with class B on the Child – Pugh scale; Child – Pugh scores practically do not decrease as a result of TACI treatment; TACI is a much more effective technique for patients with vascular invasion; TACI has a less systemic effect on non-tumor cells, acting locally. The disadvantages

include technical difficulties in installing a catheter with a reservoir; control techniques for checking the catheters; adverse events associated with port migration, catheter dislocation, arterial occlusion, occlusion of the reservoir system, subcutaneous hematomas or infection [10].

In an open randomized phase 3 study, N. Lyu et al. (2022) analyzed and compared TACI treatment with sorafenib [11]. Between May 2017 and May 2020, patients were randomly assigned to either the TACI treatment group ( $n = 130$ ) or the sorafenib treatment group ( $n = 132$ ) in a 1 : 1 ratio. Patients in the TACI group underwent arterial biopsy and catheterization before treatment. One cycle was three weeks long, and FOLFOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200mg/m<sup>2</sup>, fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup>, and fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup>) was administered each cycle. A total of 406 treatment cycles were completed, with an average of three cycles per patient. The median duration of therapy was 11 weeks. Approximately 13 % of patients had their FOLFOX dose reduced,

and 7 % had their treatment interrupted due to drug toxicity. The main complication during oxaliplatin infusion was acute abdominal pain (in 40.6 % of patients), which was relieved by reducing the rate of drug administration or symptomatic therapy. No patient discontinued treatment due to infusion complications. Non-acute catheter-related complications were observed in 4.7 % of cases.

The average duration of treatment in the sorafenib group was 3.5 months. The average dose of the drug was 614.0 mg. Treatment was interrupted in 93 % of patients for various reasons. Of these, 52.7 % were due to disease progression, 19.4 % were due to adverse drug effects, 9.3 % were due to worsening liver function, 6.2 % were due to worsening ECOG-PS, and 5.4 % were due to the patient's unwillingness to undergo treatment.

The median follow-up time in the TACI group was 17.1 months, while in the sorafenib group it was 19.8 months. The analysis showed longer survival of patients receiving TACI (overall survival — 13.9 months) compared to sorafenib treatment (8.2 months). The median progression-free survival in the TACI group was 7.8 months compared to 4.3 months in the sorafenib group.

Thus, in this study, the TACI technique showed longer overall survival and progression-free survival of patients compared to sorafenib therapy.

The first studies on TACI demonstrated that the technique leads to uniform distribution of the chemotherapy drug in the capillary network of both the tumor location and the regional metastasis zones, but researchers needed to improve treatment results. In this regard, ideas about a combination of intraarterial and systemic chemotherapy began to appear.

Currently, there is evidence that TACI in combination with sorafenib gives the most favorable results, which are demonstrated by various clinical studies. In 2019, a randomized open-label phase 3 study by M.K. He et al. was conducted, which involved 247 patients [12]. The observation was carried out for 10 months. Patients were randomly assigned to two groups: a group receiving sorafenib ( $n = 122$ ) and a group receiving sorafenib in combination with TACI (sorafenib + TACI) ( $n = 125$ ). Treatment was divided into 3-week cycles. Patients in both groups received sorafenib 400 mg orally twice a day from day 1 to day 21, TACI was performed every 3 weeks. In the sorafenib + TACI group, femoral artery puncture and catheterization were performed on the first day of each cycle. The TACI regimen was as follows: oxaliplatin 80 mg/m<sup>2</sup> (hours 0 to 2 on day 1), leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (hours 2–3 on day 1), fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> bolus on the third hour and 2400 mg/m<sup>2</sup> over 48 hours on days 1 and 2. Before each new TACI cycle, a new

catheterization was performed. On average, there were four TACI cycles per patient. The duration of sorafenib treatment was longer in patients in the group receiving sorafenib with TACI, but the doses were the same. The median survival in the group of patients receiving sorafenib with TACI was 13.37 months, in contrast to the group receiving sorafenib only (7.13 months).

The median progression-free survival in the sorafenib + TACI group was 7.03 months, in the sorafenib group — 2.6 months.

Adverse events from treatment occurred in 10 % of the total sample and were approximately equal in each of the groups (118 in the sorafenib + TACI group and 109 in the sorafenib group). Adverse events of grade 3–4 were most common in patients in the sorafenib + TACI group. Also, abdominal pain was noted in 34 patients in the sorafenib + TACI group, which was relieved by reducing the infusion rate or stopping TACI. Thirty days after stopping the study treatment, 3 deaths related to treatment and not dependent on disease progression occurred (two in the sorafenib + TACI group and one in the sorafenib group) [8]. Thus, this study showed the advantages of sorafenib therapy in combination with TACI in terms of overall survival and progression-free survival, and the percentage of adverse events remained approximately equal for both groups.

The number of studies devoted to the analysis of the efficacy and safety of combined intraarterial and systemic chemotherapy also included an open-label randomized multicenter study by M. Ikeda et al. (2016), which assessed and compared the treatment of patients with sorafenib and a combination of sorafenib with TACI [13]. From June 2011 to December 2013, 108 patients took part in the study, who were randomly distributed into two groups with 1 : 2 ratio: group 1 — patients receiving sorafenib ( $n = 42$ ), group 2 — patients receiving sorafenib + TACI with cisplatin ( $n = 66$ ). Patients in both groups were administered sorafenib orally at a dose of 400 mg twice daily. Patients in the sorafenib + TACI group received cisplatin at a dose of 65 mg/m<sup>2</sup> throughout the cycle through a catheter placed in the native left or right hepatic artery or another feeding artery for 4–6 weeks. The average number of cisplatin administrations was 2 times, and the average drug concentration was 222 mg. The dose intensity of sorafenib was 488 mg/day in the sorafenib only group and 540 mg/day in the sorafenib + TACI group. Over time, the dose of sorafenib was required to be reduced by 49.2 % and 63.4 % in groups 1 and 2, respectively. For patients in the sorafenib group, treatment lasted 86 days on average (range: 6–449 days), and for patients in

the sorafenib + TACI group — 75 days (range: 4–881 days).

According to the results of the study, 37 and 49 patients died in the sorafenib group and the sorafenib + TACI group, respectively. The median survival in each group was 8.7 months in group 1 and 10.2 months in group 2.

HCC progression was observed in 39 patients in group 1 and in 61 patients in group 2, and the average progression time was 2.8 months and 3.1 months, respectively.

Adverse events from treatment (neutropenia, leukopenia, hypohemoglobinemia, hyponatremia, thrombocytopenia, nausea) were more common in patients in the sorafenib + TACI group. However, these adverse events were not serious, and this therapy can be considered well tolerated.

From an economic point of view, this combination with TACI in treatment is relatively advantageous and amounted to approximately 2000 USD per procedure [13]. Thus, the study showed the advantage of the sorafenib + TACI group over the sorafenib group in terms of overall survival. At the same time, the percentage of cases of HCC progression in the sorafenib + TACI group was

almost twice as high as the number of cases in the sorafenib group.

Thus, it can be said that the TACI gives relatively good survival results, compared with classical methods of systemic chemotherapy. The combination of systemic chemotherapy and TACI also has an advantage in survival over classical systemic chemotherapy. The summary data of the studies presented are contained in Table 1.

#### **Transarterial chemoembolization (TACE)**

Transarterial chemoembolization is a standard method of treating inoperable hepatocellular carcinoma [14].

#### **Drug-eluting-beads-TACE (debTACE) and conventional transarterial chemoembolization (cTACE)**

The debTACE technique involves the introduction of spherical microspheres into the hepatic artery that release drugs with an antitumor agent [15].

The exact size of the microparticles plays a decisive role in the effectiveness of vascular embolization. Thus, there is evidence that for occlusion of the distal branches of the hepatic artery, the optimal size of the microspheres should be

**Table 1.** Comparison of the results of the TACI studies

**Таблица 1.** Сравнение результатов исследований ХИПА

Authors Авторы	Aim of the study Цель исследования	Subject groups Группы пациентов	Results Результаты
Lyu N. et al. [11]	Comparison of TACI and sorafenib Сравнение ХИПА с сорафенибом	TACI / ХИПА n = 130	OS — 13.9 months PFS — 7.8 months ОВ — 13,9 мес. ВБП — 7,8 мес.
		Sorafenib / Сорафениб n = 132	OS — 8.2 months PFS — 4.3 months ОВ — 8,2 мес. ВБП — 4,3 мес.
He M.K. et al. [12]	Comparison of sorafenib + TACI combination and sorafenib Сравнение комбинации «Сорафениб + ХИПА» с сорафенибом	Sorafenib + TACI Сорафениб + ХИПА n = 125	OS — 13.37 months PFS — 7.03 months ОВ — 13,37 мес. ВБП — 7,03 мес.
		Sorafenib / Сорафениб n = 122	OS — 7.13 months PFS — 2.6 months ОВ — 7,13 мес. ВБП — 2,6 мес.
Ikeda M., Shimizu S., Sato T., et al. [13]	Comparison of sorafenib + TACI combination and sorafenib Сравнение комбинации «Сорафениб + ХИПА» с сорафенибом	Sorafenib + TACI Сорафениб + ХИПА n = 66	OS — 10.2 months Progression — 61 patients ОВ — 10,2 мес. Прогрессирование — 61 чел.
		Sorafenib / Сорафениб n = 42	OS — 8.7 months Progression — 39 patients PT — 2.8 months ОВ — 8,7 мес. Прогрессирование — 39 чел. ВБП — 2,8 мес.

**Note:** TACI — transarterial chemoinfusion; OS — overall survival; PFS — progression-free survival; PT — progression time.

**Примечание:** ХИПА — химиоинфузия в печеночную артерию; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВП — время прогрессирования.

40–100  $\mu\text{m}$ , and for embolization of the proximal branches of the hepatic artery, the optimal size is 300  $\mu\text{m}$  [16].

One of the advantages of debTACE is the creation of a comparatively high concentration of the drug within the tumor with a relatively lower systemic concentration than cTACE [17]. However, due to the fact that the antitumor agent penetrates and blocks the sinusoids, portal vein, and hepatic arterial microanastomoses, ischemia may also affect non-tumor surrounding tissues. Thus, the treatment may cause liver damage [14].

cTACE was developed in the 1980s and is the standard of treatment for intermediate-stage HCC and remains one of the most widely used intraarterial methods for the treatment of HCC [16,18,19]. This procedure is performed by administering a mixture of epirubicin and lipiodol to concentrate the drug within the tumor. This is achieved using a gelatin sponge, which creates occlusion of the tumor-feeding arteries in order to lead to infarction and necrosis of tumor tissue. cTACE is widely used due to the high penetration of embolic agents into capillaries and good diffusion capacity [20]. However, due to tissue clearance and blood purification, the drug can be easily excreted without providing stable embolization. Disadvantages also include a high risk of adverse events, such as pulmonary and cerebral embolism, hypersensitivity reaction, and decompensation of chronic liver failure [16, 19]. The oil suspension enters both tumor and healthy tissues. However, the muscular layer of arteries of tissue unaffected by the tumor removes the oil drug, and tumor vessels, which do not have a muscular apparatus, retain the chemoembolizate in the tumor for a long time [21]. A number of studies have been devoted to the issue of the effectiveness of the cTACE technique in comparison with other methods of HCC therapy. Thus, a randomized phase 3 study by Q.J. Li et al. (2022) was devoted to a similar goal, where the effectiveness of cTACE and TACI techniques was analyzed and compared [22]. From October 2016 to November 2018, 315 patients were selected and randomly assigned to the TACE group ( $n = 156$ ) and the TACI group ( $n = 159$ ). Eight patients from the TACI group transferred to the TACE group, while 20 people from the TACE group transferred to the TACI group.

For chemoembolization, 50 mg of epirubicin and 50 mg of lobaplatin in a mixture with lipiodol were used. Then, embolization was performed with the introduction of polyvinyl alcohol particles. In this case, the TACE cycles were repeated every 6 weeks.

For the implementation of TACE, oxaliplatin 130 mg/ $\text{m}^2$  from hours 0 to 2 on day 1, leucovorin

400 mg/ $\text{m}^2$  from hours 2 to 3 on day 1, and fluorouracil 400 mg/ $\text{m}^2$  continuously for 3 hours on day 1, 400 mg/ $\text{m}^2$  for 24 hours were used. TACE cycles were repeated every 3 weeks up to 6 cycles.

The median overall survival in the TACE group was 23.1 months, which is longer than in the TACE group (16.1 months). The median progression-free survival was 17.9 months in the TACI group and 10.4 months in the TACE group. The frequency of increased aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and hyperbilirubinemia was recorded more often in the TACE group. Abdominal pain was the most common adverse event in the TACI group (37 patients). Catheter displacement occurred in 12 patients in the TACI group; gastric ulcers were observed in 4 patients in this group, and one patient developed gastrointestinal bleeding. In the TACI group, 16 % of patients received a dose reduction of oxaliplatin due to specific abdominal pain.

Thus, in this study, TACI showed the highest overall survival and progression-free survival compared to the TACE group. At the same time, adverse events in the form of abdominal pain became the most common in the TACI group. The possibility of effectively combining intraarterial methods of HCC therapy has also been actively studied by researchers. Thus, in a randomized study by B. Li et al. (2021), the effectiveness of cTACE in combination with transarterial chemoinfusion was studied in comparison with cTACE without chemoinfusion [23]. A total of 83 patients were included in the study, who were randomly divided into cTACE ( $n = 42$ ) and cTACE + TACI ( $n = 41$ ) groups. The cTACE included 30 mg/ $\text{m}^2$  epirubicin, 200 mg/ $\text{m}^2$  carboplatin and 4 mg/ $\text{m}^2$  mitomycin C mixed with 2–5 mL lipiodol. After that, 20 mL of additional lipiodol was injected into the target artery to stasis of blood flow in the artery feeding the tumor. Repeated TACE sessions were performed at intervals of 4 weeks.

Chemoembolization in the cTACE + TACI group was performed with 30 mg/ $\text{m}^2$  of epirubicin with 2–5 mL of lipiodol, then lipiodol was administered without the mixture. Then, a catheter was inserted into the target artery for FOLFOX TACI: 85 mg/ $\text{m}^2$  oxaliplatin infusion for 2 hours, 400 mg/ $\text{m}^2$  leucovorin infusion for 2 hours, and 400 mg/ $\text{m}^2$  5-FU bolus and 2400 mg/ $\text{m}^2$  continuous infusion for 48 hours (high-dose 5-FU, received by 24 patients, from August 2017 to November 2018) or 1200 mg/ $\text{m}^2$  continuous infusion for 23 hours (low-dose 5-FU, received by 17 patients, from December 2018 to June 2019).

The cTACE + TACI procedure was performed every 4 weeks. The average follow-up period was 27.6 months (cTACE – 47.8 months, cTACE +

TACI — 19.6 months). Overall survival was 13.5 months in the cTACE group and was unknown in the cTACE + TACI group. Median survival to progression was 9.2 months in the cTACE group and was not available for analysis for the cTACE + TACI group. It turned out that 48.8 % received conversion resection in the cTACE + TACI group, while this figure was only 9.5 % of patients in the cTACE group.

Thus, within the limits of this study, it can be concluded that combination therapy allowed to obtain conversion liver resection to a significantly higher extent than cTACE. The optimal criteria for choosing between cTACE and debTACE are not completely clear, so there are currently a relatively large number of studies analyzing and comparing the effectiveness of debTACE with cTACE [14]. Thus, according to a multicenter prospective randomized controlled study by M. Ikeda et al. (2022), the effectiveness of debTACE and cTACE was compared in patients with inoperable HCC [14]. All subjects (199 patients) were randomly divided into two groups with 1 : 1 ratio, receiving debTACE ( $n = 98$ ) and cTACE ( $n = 101$ ), respectively. debTACE was performed using microspheres saturated with epirubicin (75 mg) mixed with a non-ionic contrast agent. Particles of 100–300  $\mu\text{m}$  were used, no more than two injections per TACE session. The maximum dose of epirubicin was no more than 150 mg per session. The TACE procedure was successful in both groups. The concentration of epirubicin was approximately the same in both groups (22.5 mg in the debTACE group, 25 mg in the cTACE group). Seven patients in the debTACE group received additional microspheres unloaded with the drug.

One month after treatment, tumor response was assessed using CT and MRI. According to the results, after one month, the tumor response rate was 35.7 % in patients in the debTACE group and 84.2 % in patients in the cTACE group, and after three months — 27.6 and 75.2 %, respectively. Adverse events associated with post-embolization syndrome (fever, fatigue, nausea, abdominal pain, increased liver enzymes) were observed more often in the cTACE group: loss of appetite — 28.7 % in the cTACE group, 12.2 % in the debTACE group; abdominal pain — 23.8 % in the cTACE group, 8.2 % in the debTACE group; hypoalbuminemia — 69.4 and 4.4 %, respectively; increased aspartate aminotransferase — 81.2 and 35.7 %, respectively; increased alanine aminotransferase — 77.2 and 35.7 %, respectively.

Thus, cTACE has proven to be the most effective method: a higher tumor response rate was observed within the study. However, at the same time, adverse events in the form of post-embolization

syndrome were observed significantly more often in the cTACE groups than in the debTACE group.

The issue of comparing TACE methods was also addressed in the work of Q. Shi et al. (2022). A retrospective study was conducted to evaluate the clinical results of cTACE and debTACE [24].

The sample included 312 patients (140 in the debTACE group and 172 patients in the cTACE group). The groups were compared according to the criteria of overall survival (OS), progression-free survival (PFS). Thus, according to the results of the analysis, the PFS rate in the debTACE group was 11.5 months vs. 9 months for cTACE, and the OS rate in the debTACE group was 24 months vs. 19.2 months in the cTACE group.

Thus, the analysis of the methods according to survival criteria showed that debTACE can be an effective method for the treatment of inoperable HCC (Table 2).

### Radioembolization

Radioembolization (RE) of the hepatic artery involves the introduction of radioactive microspheres into the artery feeding the tumor for subsequent irradiation [25]. Thus, unlike chemoembolization, which is based on ischemia due to vascular occlusion and the delivery of chemotherapy drugs, in radioembolization the key role in antitumor effectiveness is played by selective irradiation of tumor cells using isotopes. Also, microparticles for radioembolization have a much smaller diameter compared to microspheres used in TACE (35  $\mu\text{m}$  compared to 300  $\mu\text{m}$ ). As a rule, yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) is used for radioembolization, which is a high-energy source with a short half-life (64.1 hours) and a sufficient range to penetrate tissue (2.5 mm). At the same time, such a range allows for a decrease in the radiation load on tissues [26]. The mechanism of action of microspheres for RE is the generation of free radicals due to the ionization of water molecules. Thus, free radicals irreversibly disrupt the structure of DNA and cause apoptosis of tumor cells. Within two weeks after injection, more than 95 % of the radiation passes into the tissues surrounding the vessels embolized with microparticles [25].

The advantages of this technique include minimal post-embolization syndrome, delivery of high doses of radiation without relative harm to healthy liver parenchyma [25, 27]. One of the disadvantages of the technique is the high cost of the procedure [28].

A number of studies have been devoted to the research of factors affecting the survival of patients with HCC. One of such works is the study of F. Kolligs et al. (2023), which analyzed 422 patients with HCC who received RE with  $^{90}\text{Y}$  microspheres

**Table 2.** Comparison of the results of TACE studies  
**Таблица 2.** Сравнение результатов исследований ХЭПА

Authors Авторы	Aim of the study Цель исследования	Subject groups Группы пациентов	Results Результаты
Li Q.J. et al. [22]	Comparison of cTACE and TACI Сравнение методик М-ХЭПА и ХИПА	cTACE / М-ХЭПА n = 156	OS — 16.1 months PFS — 10.4 months ОВ — 16,1 мес. ВБП — 10,4 мес.
		TACI / ХИПА n = 159	OS — 23.1 months PFS — 17.9 months ОВ — 23,1 мес. ВБП — 17,9 мес.
Li B. et al. [23]	Comparison of cTACE + TACI and cTACE Сравнение комбинации М-ХЭПА + ХИПА и М-ХЭПА	cTACE + TACI М-ХЭПА + ХИПА n = 41	OS — unknown PFS — unknown Conversion resection — 48.8 % ОВ — неизвестна ВБП — неизвестна Конверсионная резекция — 48,8 %
		cTACE / М-ХЭПА n = 42	OS — 13.5 months PFS — 9.2 months Conversion resection — 9.5 % ОВ — 13,5 мес. ВБП — 9,2 мес. Конверсионная резекция — 9,5 %
Ikeda M. et al. [14]	Comparison of cTACE and debTACE Сравнение методик М-ХЭПА и ХЭПА-ЛНМ	debTACE ХЭПА-ЛНМ n = 98	Tumor response rate: after 1 months — 35.7 % after 3 months — 27.6 % Adverse events: loss of appetite — 1.2 % abdominal pain — 8.2 % hypoalbuminemia — 4.4 % Уровень ответа опухоли: через 1 мес. — 35,7 % через 3 мес. — 27,6 %. Нежелательные явления: потеря аппетита — 1,2 % боли в животе — 8,2 % гипоальбуминемия — 4,4 %
		cTACE / М-ХЭПА n = 101	Tumor response rate: after 1 months — 84.2 % after 3 months — 75.2 % Adverse events: loss of appetite — 28.7 % abdominal pain — 23.8 % hypoalbuminemia — 69.8 % Уровень ответа опухоли: через 1 мес. — 84,2 % через 3 мес. — 75,2 %. Нежелательные явления: потеря аппетита — 28,7 % боли в животе — 23,8 % гипоальбуминемия — 69,8 %
Shi Q. et al. [24]	Comparison of cTACE and debTACE Сравнение методик М-ХЭПА и ХЭПА-ЛНМ	debTACE ХЭПА-ЛНМ n = 140	OS — 24 months PFS — 11.5 months ОВ — 24 мес. ВБП — 11,5 мес.
		cTACE / М-ХЭПА n = 172	OS — 19.2 months PFS — 9 months ОВ — 19,2 мес. ВБП — 9 мес.

**Note:** cTACE — conventional transarterial chemoembolization; TACI — transarterial chemoinfusion; debTACE — drug-eluting-beads-TACE; OS — overall survival; PFS — progression-free survival.

**Примечание:** М-ХЭПА — масляная химиоэмболизация печеночной артерии; ХИПА — химиоинфузия в печеночную артерию; ХЭПА-ЛНМ — химиоэмболизация лекарственно-насыщенными микросферами; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

in the period from January 2015 to December 2017 [29]. The mean follow-up time was 11.1 months, and the mean age of patients was 67 years. The statistical analysis showed that the median overall survival for HCC treatment was 16.5 months, and the progression-free time was 6.1 months. A total of 36.7 % of patients experienced one or more adverse events. Based on the relatively good survival data and adverse event rate in this study, it can be concluded that RE is an effective treatment for HCC.

To determine the duration of response and objective response rate among patients with solitary inoperable HCC, a multicenter, single-case retrospective study was conducted [30]. The study included 162 patients who received radioembolization with TheraSphere glass microspheres from January 2014 to December 2017. As a result of statistical analysis, the best and confirmed objective response rates were 88 and 72 %, respectively. The average time to achieve the best confirmed response was 3.9 months. The average duration of response was 11.8 months. Overall survival of the entire sample was 94.8 % at 24 months and 86.6 % at 36 months. Thus, the observed indicators suggest that tumors respond well to yttrium-90 radioembolization.

To compare the efficacy and safety of the TACE and RE techniques, E. Dhondt et al. (2022) conducted a prospective, single-center, randomized, controlled study [31]. From September 2011 to March 2018, 487 patients were examined, and 72 of them were included in the study. Of the total sample, 38 patients were included in the radioembolization (RE) group and 34 in the debTACE group. Six patients from the RE group did not undergo the prescribed treatment.

debTACE was performed using microspheres of 100–300  $\mu\text{m}$ , 300–500  $\mu\text{m}$  in size using doxorubicin. Blood test monitoring was performed two weeks after each treatment and three months later. Liver MRI or CT was performed at three-month intervals. Thus, the participants were followed for 2 years. The median time to tumor progression was 17.1 months in the RE group and 9.5 months in the debTACE group, with a subgroup analysis of BCLC stage B HCC showing a median time to progression of 12.8 months in the RE group and 9.6 months in the debTACE group. 41 % of participants in the RE group and 53 % of participants in the debTACE group underwent postoperative treatment.

Adverse events of grade 3 or higher were observed in 39 % of patients in the RE group and in 53 % of the debTACE group. Within 6 months after the last treatment, 6 deaths occurred (5 in the debTACE group and 1 in the RE group).

A meta-analysis of studies aimed at comparing the efficacy and safety of TACE and RE [32] included 17 studies involving 2465 patients. Twelve of the studies were retrospective cohort studies, one randomized and four prospective cohort studies. BCLC stage B was the most common (42.1 %), the second most common was stage A (30 %), and stage C was 29.0 %.

Eight of the 17 studies used cTACE. Five studies used debTACE and three studies used both. One study used DSM, a microsphere composed of hydrolyzed starch.

In terms of overall survival, no significant differences were found between TACE and RE. However, in two studies, the time to progression was significantly higher in the RE group than in TACE (17.5 months and 9.8 months, respectively).

The individual meta-analysis included 311 patients. The TACE group included 143 patients and 168 patients in the RE group. Cohort characteristics did not differ significantly between the two groups, but the proportion of patients with BCLC stage A was higher in the TACE group. The analysis of overall survival did not show significant differences between the two groups. Adverse events according to different studies were observed in 10–73 % of TACE patients and in 10–44 % of RE patients, and the incidence of grade 3–4 complications was approximately equal in both groups (around 4–30 %). The incidence of complications such as nausea and vomiting in one study was 55 % in the RE group compared to 16.5 % in the TACE group. In two studies, severe abdominal pain was noted as an adverse event in 73–83 % of patients in the TACE group and in 5–33 % of patients in the RE group. Diarrhea was observed in 21 % of the TACE group compared to 0 % in the RE group in one study.

Thus, data from various studies show that radioembolization can be a fairly effective and safe method for the treatment of HCC.

Comparison of intraarterial techniques with radioembolization has also found a place in other studies. Thus, in an open randomized prospective single-center phase 2 study, cTACE techniques were compared with RE [33]. Of 179 patients, only 45 agreed to be randomized. Thus, patients were randomly assigned to groups receiving chemoembolization (control group) and radioembolization (experimental group). The observation time in the cTACE group was 15.7 months, and in the RE group — 21 months. The results revealed the best indicators of time to progression in the RE group: in the cTACE group it was 6.8 months, in the RE group it was not reached (i. e., more than 21 months). The overall survival was 17.7 months and 18.6 months for the cTACE and RE groups,

**Table 3.** Comparison of the results of RE studies**Таблица 3.** Сравнение результатов исследований РЭ

Authors Авторы	Aim of the study Цель исследования	Subject groups Группы пациентов	Results Результаты
Kolligs F. et al. [29]	Study of factors influencing survival after RE Изучение факторов, влияющих на выживаемость после РЭ	$n = 422$	OS — 16.5 months PFS — 6.1 months AE — 36.7 % ОВ — 16,5 мес. ВБП — 6,1 мес. НЯ — 36,7 %
Salem R. et al. [30]	Study of RE as a treatment option for inoperable HCC Изучение РЭ как способа лечения неоперабельного ГЦР	$n = 162$	OS: 24 months — 94.8 % 36 months — 86.6 % Average response time — 11.8 months ОВ: 24 мес. — 94,8 % 36 мес. — 86,6 % Среднее время продолжительности ответа — 11,8 мес.
Dhondt E. et al. [31]	Comparison of debTACE and RE Сравнение методик ХЭПА-ЛНМ и РЭ	debTACE ХЭПА-ЛНМ $n = 34$	Average time to progression — 9.5 months 3rd degree AE — 53 % Среднее время прогрессирования — 9,5 мес. НЯ 3-й степени — 53 %
		RE / РЭ $n = 388$	Average time to progression — 17.1 months 3rd degree AE — 39 % Среднее время прогрессирования — 17,1 мес. НЯ 3-й степени — 39 %
Duran R. et al. [33]	Comparison of cTACE and RE Сравнение методик М-ХЭПА и РЭ	$n = 179$	cTACE: Average time to progression — 6.8 months OS — 17.7 months М-ХЭПА: Время до прогрессирования — 6,8 мес. ОВ — 17,7 мес.
			RE: Time to progression — not reached (> 21 months) OS — 18.6 months РЭ: Время до прогрессирования — не достигнуто (> 21 мес.) ОВ — 18,6 мес.

**Note:** RE — radioembolization; HCC — hepatocellular cancer; debTACE — drug-eluting-beads-TACE; cTACE — conventional transarterial chemoembolization; OS — overall survival; PFS — progression-free survival; AE — adverse events.

**Примечание:** РЭ — радиоэмболизация; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ХЭПА-ЛНМ — химиоэмболизация лекарственно-насыщенными микросферами; М-ХЭПА — масляная химиоэмболизация печеночной артерии; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; НЯ — нежелательные явления.

**Table 4.** Comparison of intraarterial methods of treating HCC  
**Таблица 4.** Основные характеристики методик внутриартериальной терапии для пациентов с ЦР

Characteristics Характеристики	TACI ХИПА	debTACE ХЭПА-ЛНМ	cTACE М-ХЭПА	Radioembolization Радиоэмболизация
Advantages Преимущества	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Possibility of performing TACI in patients with class B according to the Child – Pugh scale.</li> <li>2. Child – Pugh indices practically do not decrease as a result of TACI treatment.</li> <li>3. Effective for patients with vascular invasion.</li> <li>4. Anticancer agents act more locally, low systemic toxicity</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Возможность проводить ХИПА пациентам класса В по шкале Чайлда – Пью.</i></li> <li>2. <i>Показатели по шкале Чайлда – Пью практически не снижаются вследствие лечения ХИПА.</i></li> <li>3. <i>Эффективна для пациентов с сосудистой инвазией.</i></li> <li>4. <i>Противораковые агенты действуют более локально, низкая системная токсичность</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comparatively higher concentration of the drug within the tumor with a relatively low systemic concentration than cTACE.</li> <li>2. Low systemic toxicity</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Сравнительно высокая концентрация препарата в пределах опухоли с относительно низкой системной концентрацией, по сравнению с М-ХЭПА.</i></li> <li>2. <i>Низкая системная токсичность</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. High penetration of embolic agents into capillaries.</li> <li>2. Good diffusion capacity</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Высокая степень проникновения эмболических агентов в капилляры.</i></li> <li>2. <i>Хорошая способность к диффузии</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Minimal post-embolization syndrome.</li> <li>2. Delivery of high doses of radiation without causing relative harm to healthy liver parenchyma</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Минимальный постэмболизационный синдром.</i></li> <li>2. <i>Доставка высоких доз радиации без относительного причинения вреда здоровой паренхиме печени</i></li> </ol>
Disadvantages Недостатки	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Technical difficulties with placement of a reservoir catheter.</li> <li>2. Control procedures for checking catheters.</li> <li>3. Adverse events associated with port migration, catheter dislocation.</li> <li>4. Arterial occlusion, occlusion of the reservoir system.</li> <li>5. Subcutaneous hematoma or infection</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Технические трудности установки катетера с резервуаром.</i></li> <li>2. <i>Контрольные приемы для проверки катетеров.</i></li> <li>3. <i>Нежелательные явления, связанные с миграцией порта, дислокацией катетера.</i></li> <li>4. <i>Артериальная окклюзия, окклюзия резервуарной системы.</i></li> <li>5. <i>Подкожные гематомы или инфекция</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Possible ischemia of healthy tissues around the tumor.</li> <li>2. Post-embolization syndrome</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Возможная ишемия здоровых тканей вокруг опухоли.</i></li> <li>2. <i>Постэмболизационный синдром</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. High risk of adverse events: pulmonary and cerebral embolism, hypersensitivity reaction, and decompensation of chronic liver failure.</li> <li>2. Easy elimination of the drug (stable embolization is not ensured)</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Высокий риск нежелательных явлений: легочной и церебральной эмболии, реакции гиперчувствительности, а также декомпенсации хронической печеночной недостаточности.</i></li> <li>2. <i>Легкое выведение препарата (не обеспечивается стойкая эмболизация)</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. High cost of the procedure.</li> <li>2. Radiation load on the body.</li> <li>3. Leukopenia, stage 3 thrombocytopenia.</li> <li>4. Fatigue.</li> <li>5. Dyspeptic symptoms — nausea, vomiting, anorexia, abdominal discomfort</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Высокая стоимость процедуры.</i></li> <li>2. <i>Радиационная нагрузка на организм.</i></li> <li>3. <i>Лейкопения, тромбоцитопения 3-й степени.</i></li> <li>4. <i>Утомляемость.</i></li> <li>5. <i>Диспептические явления — тошнота, рвота, анорексия, дискомфорт в животе</i></li> </ol>

**End of Table 4.**  
**Окончание таблицы 4.**

Overall survival Общая выживаемость	16.5 months* 16,5 мес.*	18.36 months** 18,36 мес.**	16.6 months*** 16,6 мес.***	14.5 months**** 14,5 мес.****
Progression-free survival Выживаемость без прогрессирования	8.5 months* 8,5 мес.*	11.2 months** 11,2 мес.**	10.25 months*** 10,25 мес.***	9.75 months**** 9,75 мес.****
Cost (per cycle, USD) Стоимость (за цикл, в долларах)	1850	2100	2100	7000

**Note:** TACI – transarterial chemoinfusion; debTACE – drug-eluting beads-TACE; cTACE – conventional transarterial chemoembolization; \* median values are calculated based on data from studies [11, 22, 35, 36]; \*\* median values are calculated based on data from studies [24, 37–41]; \*\*\* median values are calculated based on data from studies [22–24, 32, 40, 41]; \*\*\*\* median values are calculated based on data from studies [30, 34, 42–44].

**Примечание:** ХИПА – химиоинфузия в печеночную артерию; ХЭПА-ЛНМ – химиоэмболизация лекарственно-насыщенными микросферами; М-ХЭПА – масляная химиоэмболизация печеночной артерии; \* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [11, 22, 35, 36]; \*\* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [24, 37–41]; \*\*\* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [22–24, 32, 40, 41]; \*\*\*\* медианные значения рассчитаны на основании данных исследований [30, 34, 42–44].

respectively. Thus, according to the results of the comparative study, it can be concluded that RE can provide high-quality tumor control and increase survival (Table 3).

Currently, studies are also being conducted to study the quality of life of patients, the efficacy and safety of RE using TheraSphere <sup>90</sup>Y glass microspheres. Thus, the large multicenter prospective French study PROACTIF [34] currently includes more than 1000 patient participants from more than 30 centers. The endpoints of the study are the overall survival rate, tumor response, and assessment of adverse events. The results are expected in 2025.

Thus, as a result of studying various data from the world literature on the comparison of intraarterial methods of treating HCC, a final table was compiled, which presents the main characteristics of each method (Table 4). The methods have their advantages and disadvantages, but according to the criteria of overall survival and survival without progression, the debTACE method is in the lead. The least expensive method of those presented is TACI (\$1850 per cycle), but in terms of economic efficiency, the method is not a priority, since treatment with this method requires a larger number of cycles, compared, for example, with TACE methods. The radioembolization is associated with the lowest risk of adverse events.

## Conclusion

Endovascular treatment methods are safe methods that have shown high efficiency in primary liver cancer in a short period of time.

The use of intraarterial options in various algorithms for the treatment of HCC can improve survival rates in patients of this category. Most of these methods are currently in the clinical study stage, and therefore there are still many questions that we have to answer. In particular, the optimal schemes for combining intraarterial treatment methods with systemic therapy, as well as the combination of endovascular methods with ablative technologies. In addition, despite the huge steps in studying the issue of selecting patients for a particular method of endovascular surgery (which is quite clearly defined in the BCLC classification), today this issue remains open for further study and improvement of survival rates in patients with hepatocellular carcinoma.

## References / Литература

1. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество рентгенологов и радиологов. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак печени (гепатоцеллюлярный), 2022. [Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Radiologists and Radiologists. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Liver cancer (hepatocellular), 2022. (In Russ.)]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pecheni-gepatocellyulyarnyj.pdf>
2. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado A., et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
3. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(7):121–8. [Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Staging systems for hepatocellular cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(7):121–8. (In Russ.)].
4. Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003;38(3):207–15. DOI: 10.1007/s005350300038
5. Liu J., Zhang J., Wang Y., Shu G., Lou C., Du Z., et al. HAIC versus TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(51):e32390. DOI: 10.1097/MD.00000000000032390
6. Xiang H., Xiong B., Li H., Zhao C., Zhang Z., Ma C., et al. Comparison of liver function and safety in hepatocellular cancer patients treated with DEB-TACE and cTACE: A multi-center, retrospective cohort study. *Transl Cancer Res.* 2019;8(5):1950–64. DOI: 10.21037/tcr.2019.09.15
7. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
8. Niizeki T., Sumie S., Torimura T. Clinical importance of regimens in hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):44–50. DOI: 10.3390/cancers13174450
9. Obi S., Sato S., Kawai T. Current status of hepatic arterial infusion chemotherapy. *Liver Cancer.* 2015;4(3):188–99. DOI: 10.1159/000367746
10. Yamasaki T., Saeki I., Kotoh-Yamauchi Y., Sasaki R., Tanabe N., Oono T., et al. Clinical benefits of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Appl Sci.* 2021;11(4):1882. DOI: 10.3390/app11041882
11. Lyu N., Wang X., Li J.B., Lai J.F., Chen Q.F., Li S., et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: A biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1). *J Clin Oncol.* 2022;40(5):468–80. DOI: 10.1200/JCO.21.01963
12. He M.K., Li Q.J., Fang Y.W., Chen H.W., Zhou Y.M., Xu L., et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):953–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250
13. Ikeda M., Shimizu S., Sato T., Morimoto M., Kojima Y., Inaba Y., et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: Randomized phase II trial. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2090–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw323
14. Ikeda M., Arai Y., Inaba Y., Tanaka T., Sugawara S., Kodama Y., et al. Conventional or drug-eluting beads? Randomized controlled study of chemoembolization for hepatocellular carcinoma: JIVROSG-1302. *Liver Cancer.* 2022;11(5):440–50. DOI: 10.1159/000525500
15. Chen H., Xie C.S., Li Y.S., Deng Z.Q., Lv Y.F., Bi Q.C., et al. Evaluation of the safety and efficacy of transarterial sevelamer embolization in a rabbit liver cancer model: A challenge on the size rule for vascular occlusion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:1058042. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1058042
16. Lewis A.L., Taylor R.R., Hall B., Gonzalez M.V., Willis S.L., Stratford P.W. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(8):1335–43. DOI: 10.1097/01.RVI.0000228416.21560.7F
17. Nicolini D., Svegliati-Baroni G., Candelari R., Mincarelli C., Mandolesi A., Bearzi I., et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5622–32. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5622
18. Kim H., Choi B., Mouli S.K., Choi H., Harris K.R., Kulik L.M., et al. Preclinical development and validation of translational temperature sensitive iodized oil emulsion mediated transcatheter arterial chemo-immuno-embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(3):2300906. DOI: 10.1002/adhm.202300906
19. de Baere T., Arai Y., Lencioni R., Geschwind J.F., Rilling W., Salem R., et al. Treatment of liver tumors with lipiodol TACE: Technical recommendations from experts opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(3):334–43. DOI: 10.1007/s00270-015-1208-y
20. Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени. *Практическая онкология.* 2008;9(4):210. [Tarazov P.G. A review of the current literature and our own data indicate the important role of X-ray endovascular. *Practical Oncology.* 2008;9(4):210. (In Russ.)].
21. Van Breugel J.M.M., Geschwind J.F., Mirpour S., Savic L.J., Zhang X., Duran R., et al. Theranostic application of lipiodol for transarterial chemoembolization in a VX2 rabbit liver tumor model. *Theranostics.* 2019;9(13):3674–88. DOI: 10.7150/thno.32943
22. Li Q.J., He M.K., Chen H.W., Fang W.Q., Zhou Y.M., Xu L., et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):150–60. DOI: 10.1200/JCO.21.00608
23. Li B., Qiu J., Zheng Y., Shi Y., Zou R., He W., et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Open.* 2021;2(2):e057. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000057
24. Shi Q., Liu J., Li T., Zhou C., Wang Y., Huang S., et al. Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria: A single-center propensity score matching analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(5):101893. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101893
25. Sangro B., Iñarrairaegui M., Bilbao J.I. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(2):464–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.012
26. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., Петросян А.П., Майоров К.В., Марков Н.В. и др. Радиоэмболизация печени: исторические очерки и первые отечественные результаты. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021;10(5):5–12. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Kucherov V.V., Petrosyan A.P., Mayorov K.V., Markov N.V., et al. Radioembolization of the liver: His-

- torical essays and the first domestic results. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(5):5–12. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2021100515
27. Miller F.H., Lopes Vendrami C., Gabr A., Horowitz J.M., Kelahan L.C., Riaz A., et al. Evolution of radioembolization in treatment of hepatocellular carcinoma: A pictorial review. *Radiographics*. 2021;41(6):1802–18. DOI: 10.1148/rg.202110014
  28. Choi J.W., Kim H.C. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: What clinicians need to know. *J Liver Cancer*. 2022;22(1):4–13. DOI: 10.17998/jlc.2022.01.16
  29. Kolligs F., Arnold D., Golfieri R., Pech M., Peynircioglu B., Pfammatter T., et al. Factors impacting survival after transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Results from the prospective CIRT study. *JHEP Rep*. 2023;5(2):100633. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100633
  30. Salem R., Johnson G.E., Kim E., Riaz A., Bishay V., Boucher E., et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: The LEGACY study. *Hepatology*. 2021;74(5):2342–52. DOI: 10.1002/hep.31819
  31. Dhondt E., Lambert B., Hermie L., Huyck L., Vanlangenhove P., Geerts A., et al. 90Y radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from the TRACE phase II randomized controlled trial. *Radiology*. 2022;303(3):699–710. DOI: 10.1148/radiol.211806
  32. Brown A.M., Kassab I., Massani M., Townsend W., Singal A.G., Parikh N.D., et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta-analysis. *Cancer Med*. 2023;12(3):2590–9. DOI: 10.1002/cam4.5125
  33. Duran R., Deltenre P., Denys A. Re: Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1625–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.069
  34. Garin E., Pinaquy J.B., Bailly C., Sengel C., Mariano-Goulart D., Edeline J., et al. Evaluating the effectiveness of yttrium-90 glass microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, and metastatic colorectal cancer in practice: Protocol for the prospective PROACTIF phase IV registry study in France. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45(1):1–11. DOI: 10.1007/s00270-021-03002-0
  35. Jeong S.W., Jang J.Y., Lee J.E., Lee S.H., Kim S.G., Cha S.W., et al. The efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy as an alternative to sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8(2):164–71. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01543.x
  36. Fukubayashi K., Tanaka M., Izumi K., Watanabe T., Fujie S., Kawasaki T., et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med*. 2015;4(8):1214–23. DOI: 10.1002/cam4.476
  37. Kudo M., Ueshima K., Ikeda M., Torimura T., Tanabe N., Aikata H., et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2020;69(8):1492–501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934
  38. Полехин А.С., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне выраженного цирроза печени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2019;178(6):29–35. [Polekhin A.S., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Granov D.A. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma on advanced liver cirrhosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(6):29–35. (In Russ.)].
  39. Duan X., Liu J., Han X., Ren J., Li H., Li F., et al. Comparison of treatment response, survival profiles, as well as safety profiles between Callispheres® microsphere transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in huge hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2022;11:793581. DOI: 10.3389/fonc.2021.793581
  40. Wen P., Chen S.D., Wang J.R., Zeng Y.H. Comparison of treatment response and survival profiles between drug-eluting bead transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients: A prospective cohort study. *Oncol Res*. 2019;27(5):583–90. DOI: 10.3727/096504018X15368325811545
  41. Zhao C., Ma S., Chen Y.L. Comparison of treatment response, survival and safety between drug-eluting bead transarterial chemoembolization with CalliSpheres® microspheres versus conventional transarterial chemoembolization in treating hepatocellular carcinoma. *J BUON*. 2019;24(3):1150–66.
  42. Ali R., Gabr A., Abouchaleh N., Al Asadi A., Mora R.A., Kulik L., et al. Survival analysis of advanced HCC treated with radioembolization: Comparing impact of clinical performance status versus vascular invasion/metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(2):260–9. DOI: 10.1007/s00270-017-1791-1
  43. Abdallah M.A., Wongjarupong N., Hassan M.A., Taha W., Abdalla A., Bampoh S., et al. The efficacy, safety, and predictors of outcomes of transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: A retrospective study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):619–29. DOI: 10.1080/17474124.2020.1777856
  44. Frantz S., Matsuoka L., Vaheesan K., Petroziello M., Golzarian J., Wang E., et al. Multicenter evaluation of survival and toxicities of hepatocellular carcinoma following radioembolization: Analysis of the RESIn registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32(6):845–52. DOI: 10.1016/j.jvir.2021.03.535

### Information about the authors

**Artur P. Petrosyan\*** — Researcher, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre. Contact information: 79533162464@yandex.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-3995>

**Valery V. Kucherov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiosurgical Diagnosis and Treatment Methods, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

### Сведения об авторах

**Петросян Артур Павлович\*** — научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 79533162464@yandex.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-3995>

**Кучеров Валерий Владимирович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: v.v.kuchеров@gmail.com;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6615>

**Yulia A. Emelyanova** — student, Kaluga State University named after K. E. Tsiolkovski.

Contact information: emelyan.yulia15@gmail.com;  
248023, Kaluga, Stepana Razina str., 26.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-3390>

**Andrey D. Kaprin** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: kaprin@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Sergey A. Ivanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: onkourolog@gmail.com;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

**Leonid O. Petrov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: leonid\_petrov@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>

**Natalia A. Falaleeva** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, Head of the Department of Antitumor Drug Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: falaleeva-n@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

**Aisha H. Isaeva** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: mrrc@mrrc.obninsk.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

**Angelina S. Dikova** — Oncologist, Department of Antitumor Drug Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: lina.dikova@mail.ru;  
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8947-9072>

Контактная информация: v.v.kuchеров@gmail.com;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6615>

**Емельянова Юлия Алексеевна** — студентка, ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского».

Контактная информация: emelyan.yulia15@gmail.com;  
248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, 26.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0767-3390>

**Каприн Андрей Дмитриевич** — доктор медицинских наук, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kaprin@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Иванов Сергей Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: onkourolog@gmail.com;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

**Петров Леонид Олегович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: leonid\_petrov@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>

**Фалалеева Наталья Александровна** — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, заведующий отделением противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: falaleeva-n@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

**Исаева Аиша Гасановна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mrrc@mrrc.obninsk.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>

**Дикова Ангелина Сергеевна** — врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lina.dikova@mail.ru;  
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8947-9072>

**Armenui T. Stekhova** — Oncologist, Consultative and Polyclinic Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: armina.doc@mail.ru;

249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3921-5944>

**Elena A. Volicheva** — Postgraduate, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Contact information: lenochka.volicheva@yandex.ru;

249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Стехова Арменуи Тиграновна** — врач-онколог консультативно-поликлинического отделения, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: armina.doc@mail.ru;

249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3921-5944>

**Воличева Елена Алексеевна** — аспирант, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lenochka.volicheva@yandex.ru;

249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Petrosyan A.P., Kuchеров V.V., Emelyanova Yu.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A.

**Collection and processing of the material:** Petrosyan A.P., Emelyanova Yu.A., Isaeva A.G., Dikova A.S., Stekhova A.T., Volicheva E.A.

**Writing of the text:** Petrosyan A.P., Emelyanova Yu.A.

**Editing:** Kuchеров V.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov L.O., Falaleeva N.A.,

**Proof checking and approval with authors:** Petrosyan A.P.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн:** Петросян А.П., Кучеров В.В., Емельянова Ю.А., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А.

**Сбор и обработка материалов:** Петросян А.П., Емельянова Ю.А., Исаева А.Г., Дикова А.С., Стехова А.Т., Воличева Е.А.

**Написание текста:** Петросян А.П., Емельянова Ю.А.

**Редактирование:** Кучеров В.В., Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., Фалалеева Н.А.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Петросян А.П.

Submitted: 07.08.2024 Accepted: 30.12.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 07.08.2024 Принята: 30.12.2024 Опубликовано: 30.04.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1536-408>  
УДК 616.351-007.43-089



# Хирургическое лечение выпадения прямой кишки (история вопроса и современный взгляд)

О.М. Бирюков<sup>1</sup>, А.А. Мудров<sup>1,2</sup>, А.Ю. Титов<sup>1</sup>, И.В. Костарев<sup>1,2</sup>, А.С. Лукьянов<sup>1\*</sup>,  
Е.Е. Жарков<sup>1</sup>, Т.Ю. Шаврина<sup>1</sup>, С.И. Ачкасов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** проанализировать данные по наиболее распространенным хирургическим вмешательствам по поводу выпадения прямой кишки.

**Основные положения.** В настоящее время существует более 100 способов хирургической коррекции выпадения прямой кишки, которые выполняются с использованием промежностного либо трансабдоминального доступа. Операции промежностным доступом чаще всего применяются у пациентов старшей возрастной группы с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также при рецидиве выпадения прямой кишки. В остальных случаях преимущественным является трансабдоминальный доступ хирургических вмешательств. В настоящее время наиболее популярной операцией является лапароскопическая ректо(кольпо)-сакропексия.

**Заключение.** Важно учитывать, что синдром опущения промежности сопровождается разнообразной клинической симптоматикой, в связи с этим пациенты с выпадением прямой кишки требуют индивидуального подхода. Недооценка указанных обстоятельств может привести к неблагоприятному функциональному результату лечения и рецидиву выпадения прямой кишки.

**Ключевые слова:** выпадение прямой кишки, тазовый пролапс, синдром опущения тазового дна

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бирюков О.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Костарев И.В., Лукьянов А.С., Жарков Е.Е., Шаврина Т.Ю., Ачкасов С.И. Хирургическое лечение выпадения прямой кишки (история вопроса и современный взгляд). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1536-408>

## Surgical Treatment of Rectal Prolapse (History of the Issue and Modern Perspective — Literature Review)

Oleg M. Biryukov<sup>1</sup>, Andrey A. Mudrov<sup>1,2</sup>, Alexander Yu. Titov<sup>1</sup>, Ivan V. Kostarev<sup>1,2</sup>, Anton S. Lukianov<sup>1\*</sup>,  
Evgeny E. Zharkov<sup>1</sup>, Tatyana Yu. Shavrina<sup>1</sup>, Sergey I. Achkasov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to assess the data on the most common surgical interventions for rectal prolapse.

**Key points.** At present, there are more than 100 methods of surgical correction of rectal prolapse that are carried out by means of the perineal or abdominal approach. Perineal surgical approaches are mostly performed in elderly patients who suffer from severe concomitant diseases, as well as in cases of recurrent rectal prolapse. In other cases, the abdominal approach is preferred for surgical interventions. Currently, the most popular surgery is laparoscopic recto(colpo)sacropexy.

**Conclusion.** It is important to consider that the descending perineum syndrome is accompanied by a variety of clinical symptoms; therefore, patients with rectal prolapse require a personalized approach. Underestimation of these factors may lead to an unfavorable outcome of functional treatment and recurrence of rectal prolapse.

**Keywords:** rectal prolapse, pelvic prolapse, pelvic floor prolapse syndrome

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

**For citation:** Biryukov O.M., Mudrov A.A., Titov A.Yu., Kostarev I.V., Lukianov A.S., Zharkov E.E., Shavrina T.Yu., Achkasov S.I. Surgical Treatment of Rectal Prolapse (History of the Issue and Modern Perspective — Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1536-408>

## Введение

Выпадение прямой кишки является наиболее демонстративным проявлением синдрома опущения промежности, когда связочно-мышечные структуры теряют свою способность удерживать кишку в полости малого таза.

Алан Паркс, предложивший в 1966 г. определение синдрома опущения промежности, описал его на примере выпадения прямой кишки, подчеркнув, что именно на фоне ослабления функции мышц тазового дна происходит смещение стенки прямой кишки в анальный канал с последующим ее выпадением за пределы ануса. Таким образом, он дополнил существовавшие к тому времени и не исключавшие друг друга грыжевую и инвагинационную теории выпадения кишки и внес недостающее звено в последовательную цепочку развития ректального пролапса, которая приобрела логическую последовательность: формирование глубокого дугласова кармана вследствие слабости мышц тазового дна (грыжевая теория) — дислокация тазовой брюшины и стенки прямой кишки в дистальном направлении под действием повышающих внутрибрюшное давление факторов (инвагинационная теория) — полное выпадение стенок прямой кишки вследствие декомпенсации фиксирующего аппарата.

Это состояние сопровождается мучительным дискомфортом, что в значительной мере нарушает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации.

## Хирургическое лечение

История лечения выпадения прямой кишки началась еще до современного летоисчисления. Упоминание об этом недуге было обнаружено в папирусах Эберса, созданных в 1500 г. до н. э. [1].

В XIX в. были предложены многочисленные клеенчатые и липкопластырные повязки, особые бандажи, пелоты, гуттаперчевые баллоны, резиновые мячи и ряд других приспособлений, удерживающих прямую кишку [2–4].

С приходом эры антисептиков и анестезии в практику стали внедряться хирургические методы лечения, заключающиеся в фиксации или резекции выпадающей кишки. К настоящему времени существует более 100 способов хирургической коррекции, которые выполняются либо с использованием промежностного доступа, либо трансабдоминально. Среди промежностных наиболее популярными являются операции Микулича, Альтмейера и Делорма.

Промежностная резекция выпавшего участка прямой кишки впервые была выполнена J. Mikulicz в 1889 г. и с тех пор стала широко применяться как на родине автора, так и за рубежом [5–7]. Однако в скором времени появились сообщения о таких осложнениях операции, как кровотечение и несостоятельность анастомоза, а также связанной с ними летальности, достигавшей 11 % [8].

Кроме этого, анализ результатов лечения, проведенный в госпитале Святого Марка (Лондон), показал, что частоты развития рецидива выпадения и недостаточности анального жома после операции Микулича достигали 58 и 76 % соответственно, что заставило хирургов на длительное время отказаться от этой методики [9].

W.A. Altemeier в 1952 г. модифицировал операцию Микулича, дополнив промежностную резекцию выпадающей кишки пластикой мышц тазового дна. Автор отметил рецидив выпадения кишки только у 3 из 106 пациентов, оперированных по его методике [10]. Другие исследователи, использовавшие операцию Альтмейера в своей практике, указали на частоту рецидива выпадения от 0 до 44 % [11, 12]. Также в 12 % случаев отмечалось развитие таких осложнений, как кровотечение, несостоятельность анастомоза, параректальный абсцесс, стриктура прямой кишки [11].

С появлением сшивающих аппаратов некоторые хирурги стали формировать анастомоз с помощью механического шва, отмечая при этом его большую надежность по сравнению с ручным [13–15].

Операция Делорма, предложенная в 1900 г., считается менее инвазивным методом лечения выпадения прямой кишки [16]. Этот метод применяется при выпадении слизистой или короткого полностенного сегмента прямой кишки, а также при ректальном пролапсе, осложненном солитарной язвой [17].

Суть операции состоит в иссечении слизистой оболочки выпавшей части прямой кишки с последующим гофрированием мышечного слоя с образованием валика, локализующегося у проксимального края анального канала [16]. Некоторые авторы сообщают, что после операции Делорма достоверно возрастают показатели давления покоя и волевого сокращения анальных сфинктеров [17, 18]. По данным литературы, у 50 % пациентов, ранее страдавших запорами, после операции Делорма улучшилась функция толстой кишки и не было отмечено возникновения вновь появившихся запоров [19, 20]. Согласно другим источникам, запоры, наряду с воспалительными осложнениями в зоне операции, задержкой мочеиспускания, кровотечением из линии швов, встречаются в послеоперационном периоде в 4–12 % случаев [21, 22]. Летальность после операции Делорма колеблется от 0 до 4 %, а частота рецидивов — от 4 до 38 % [17, 18, 21–23].

Описанные методы коррекции ректального пролапса применяются преимущественно у пациентов пожилого возраста и у больных, которым вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний противопоказаны полостные операции [24–28].

Абдоминальным доступом выполняются в основном фиксирующие операции с использованием протезирующих материалов. В 1952 г. американский хирург C.B. Ripstein впервые применил

методику, при которой ректопексия осуществлялась с помощью тefлоновой сетки, расположенной спереди от кишки в виде петли, фиксированной свободными краями к крестцу. Для предупреждения стриктуры сетка подшивается таким образом, чтобы между задней стенкой кишки и крестцом оставалось свободное пространство [29]. По данным литературы, частота рецидивов выпадения прямой кишки после операции Рипштейна колеблется от 0 до 13 %, однако часто возникают симптомы нарушения ее эвакуаторной функции [30–34]. Улучшение анального держания после передней петлевой ректопексии отмечается у 20–60 % пациентов, улучшение опорожнения прямой кишки — у 32 %, но, с другой стороны, прогрессирование запоров — у 48 % больных [35].

Следует отметить, что фиксация кишки к крестцу расположенной спереди от нее сеткой не исключает развития стриктуры, которая в 17 % наблюдений может потребовать повторного оперативного лечения [36–39].

Устранение недостатков операции Рипштейна и достижение лучших результатов в лечении ректального пролапса предполагал другой метод фиксации кишки, предложенный Е.Н. Wells в 1959 г. Он использовал имплантат прямоугольной формы, изготовленный из ивалоновой губки, который в поперечном направлении прикреплялся к мысу крестца нерассасывающимися швами. После мобилизации и подтягивания кишки края имплантата подшивались к боковым полукружностям прямой кишки [40].

Анализируя результаты заднепетлевой ректопексии, авторы указывают на рецидивы ректального пролапса у 3–15 % пациентов [40–44]. Улучшение анального держания в послеоперационном периоде происходит у 3–40 % пациентов [30, 43, 45–47]. Данные о запорах, развивающихся после операции Уэллса, неоднозначны, однако в отдельных сообщениях их показатель достигает 75 % [47, 48].

С течением времени для заднепетлевой ректопексии вместо ивалоновой губки стали применяться синтетические сетки, а с недавних пор — биологические имплантаты. Исследования результатов использования разных по своей структуре материалов не показали существенных различий, однако применение биологических имплантатов, близких по своей структуре к естественным тканям организма, признается авторами более предпочтительным [30, 31, 48–51].

У части пациентов фиксация сочетается с резекцией удлинённой сигмовидной кишки. Этот метод лечения выпадения прямой кишки впервые описал Н.М. Frykman в 1955 г. [52]. Время показало, что данный вид оперативного вмешательства не оказывает существенного влияния на частоту рецидивов заболевания. Однако некоторые исследователи сообщают о том, что у пациентов, перенесших наряду с ректопексией резекцию сигмовидной кишки, значительно реже развивались запоры в послеоперационном периоде [48, 53–55].

Передняя резекция прямой кишки, предложенная как метод лечения ректального пролапса, также не привела к заметному улучшению результатов [56]. Опыт лечения 113 пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки по поводу выпадения, был обобщен в клинике Мейо. Рецидивы выпадения были зарегистрированы в 9 % случаев. Кроме этого, был отмечен рост частоты рецидивов на протяжении наблюдения за больными через 2,5 и 10 лет, частота их составляла 3, 6 и 12 % соответственно. Послеоперационные осложнения, в том числе несостоятельность анастомоза у 3 больных, были выявлены в 29 % [57]. По другим данным, рецидив выпадения развивался у 7 % больных в период наблюдения до 6 лет после операции [58]. Неблагоприятным моментом передней резекции у пациентов с инконтиненцией, часто сопутствующей выпадению прямой кишки, является вероятность полной потери контроля над дефекацией, которая может развиться после формирования низкого анастомоза [58, 59].

Таким образом, несмотря на такое многообразие методов хирургического лечения выпадения прямой кишки, до настоящего времени не существует оперативного пособия, способного гарантировать результат, равно как и нет достаточно убедительных исследований, доказывающих превосходство и надежность того или иного метода. Вероятно, причиной этому является относительная редкость заболевания. Так, по результатам опроса 50 % членов Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии (The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, ACPGBI), все они выполняют в среднем 6 операций по поводу выпадения прямой кишки в год [60]. Большинство литературных данных о результатах лечения основаны на небольшом количестве наблюдений, поэтому лишены убедительности. Для получения более точных данных были увеличены объемы выборки путем проведения мультицентровых исследований. Одно из них, включившее 643 пациентов, пролеченных на базе 15 центров, было проведено в США [61]. В его рамках изучались показатели рецидивов после применения различных техник, доступов и способов фиксации прямой кишки. В результате значимых различий в показателях рецидивов после применения изучаемых методов выявлено не было. Однако был отмечен рост рецидивов во всех группах, увеличивающийся с продолжительностью периода наблюдения. Так, если через год после оперативного лечения, независимо от метода, частота рецидива не превышала 3 %, то через 10 лет этот показатель варьировался от 15 до 30 % [61].

Позднее под эгидой Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии было проведено наиболее крупное в Европе мультицентровое исследование — PROSPER (Prolaps Surgery Perineal or Rectorexy) [60]. Оно включило в себя 293 пациента, пролеченных в 34 центрах, расположенных не только в Великобритании, но и за ее пределами.

Рандомизация производилась между абдоминальным и перинеальным доступами, резекционным и шовным способом ректопексии, а среди пациентов, оперированных перинеальным доступом, между операциями Альтмейера и Делорма. Результаты исследования показали достаточно высокую частоту рецидивов в сроки от 6 недель до 3 лет после операции без существенных различий между группами пациентов. В то же время было отмечено равномерное улучшение функции толстой кишки и анального держания во всех группах. Таким образом, и это исследование не показало очевидного преимущества того или иного способа коррекции выпадения прямой кишки.

И все же за те 10 лет, в течение которых проводилось это крупнейшее исследование, подходы к лечению выпадения прямой кишки значительно изменились. По результатам опроса членов Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии, за это время значительно увеличилась частота абдоминальных операций, при этом в разы уменьшилось число резекционной ректопексии, в два раза реже стала применяться заднепетлевая ректопексия. А самой популярной из абдоминальных методов стала вентральная ректопексия, предложенная A. D'Hoore et al. в 2004 г. [62]. В 97 % случаев операция выполняется лапароскопическим способом или с использованием роботической техники [63].

Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы о преимуществе данного метода перед другими, хирурги стали чаще применять его вследствие таких особенностей, как ограниченная мобилизация прямой кишки только по передней и правой полуокружности с сохранением латеральных связок, что в значительной мере снижает риск развития послеоперационных запоров, возможность использования этой операции для коррекции сопутствующих проявлений синдрома опущения тазового дна — ректоцеле или энтероцеле, а также небольшим числом рецидивов, декларируемым приверженцами этого метода.

На основании метаанализа двенадцати нерандомизированных исследований, включивших 728 пациентов, рецидивы выпадения прямой кишки после вентральной ректо(кольпо)сакропексии отмечались в 3,4 %, а послеоперационные осложнения в 23 % наблюдений [64]. В структуру осложнений входят протрузия сетки во влагалище или в прямую кишку, стриктура прямой кишки, формирование ректовагинального свища [65, 66]. Как следствие лапароскопической фиксирующей операции может возникнуть порт-ассоциированная грыжа и более редкое осложнение — люмбосакральный дисцит [67, 68]. По результатам мультицентрового исследования, включившего 508 человек, было установлено, что в отдаленном послеоперационном периоде положительный функциональный эффект от данной операции отмечали 86 % пациентов с полным выпадением [69].

Достаточно трудной и не решенной до настоящего времени задачей является коррекция анальной инконтиненции, которая встречается у 11–81 % больных с выпадением прямой кишки [12, 70–72]. Слабость анального сфинктера у них обусловлена не только механическим растяжением выпадающей прямой кишкой, но и тазовой нейропатией, которая часто возникает на фоне синдрома опущения тазового дна [71, 73, 74]. Недостаточность сфинктера может также усугублять увеличение аноректального угла, отмечающееся у пациенток с длительно существующими симптомами опущения тазового дна [75–77].

По литературным данным, само эффективное устранение выпадения прямой кишки улучшает функцию анального держания практически у половины пациентов. Так, P.T. Aitola et al. (1999) установили, что улучшение анального держания происходит у 40 % пациентов после заднепетлевой ректопексии [78]. A. D'Hoore et al. (2004) зарегистрировали значительное функциональное улучшение у 29 из 31 пациента с признаками анальной инконтиненции после выполнения у них вентральной ректопексии по поводу ректального пролапса [62].

### Закключение

Выпадение прямой кишки, являясь одним из проявлений синдрома опущения промежности, в большинстве случаев возникает на фоне развивающейся в течение длительного времени несостоятельности связочно-мышечного аппарата тазового дна. Вследствие выраженных структурных изменений в тканях и утраты их функциональных свойств у данной категории пациентов патогенетически оправданы фиксирующие операции с использованием протезирующих материалов. Наиболее распространенным методом в настоящее время является лапароскопическая ректо(кольпо)сакропексия, позволяющая достигнуть приемлемых анатомических и функциональных результатов лечения. У пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, представляющими высокий риск проведения эндотрахеального наркоза, показано использование промежностных методов лечения. Кроме этого, операции промежностным доступом обоснованы при рецидиве выпадения прямой кишки, а также у молодых пациентов во избежание осложнений, связанных с нарушением половой функции.

Необходимо учитывать, что синдромом опущения промежности сопровождается весьма разнообразной клинической симптоматикой, обусловленной наличием у пациентов сопутствующих функциональных и психоэмоциональных нарушений. Эти особенности требуют индивидуального подхода с предварительной коррекцией выявленных расстройств. Недооценка указанных обстоятельств может привести к неблагоприятному функциональному результату лечения и рецидиву выпадения прямой кишки.

## Литература / References

- Mann C.V. Rectal prolapse. In: Morson B.S. *Diseases of the colon, rectum and anus*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1969:238–50.
- Ежов К.А. Бандаж для лечения полного выпадения прямой кишки у детей. *Русская медицина*. 1893;46:760. [Ezhov K.A. Bandage for treatment of complete prolapse of rectum in children. *Russian Medicine*. 1893;46:760. (In Russ.)].
- Карпинский И.Г. Руководство к изучению и лечению болезней прямой кишки и заднего прохода. СПб., 1870:338. [Karpinsky I.G. A guide to the study and treatment of diseases of the rectum and anus. Saint Petersburg, 1870:338. (In Russ.)].
- Basevi S. Contribution to the therapy of prolapsus recti in children. *Wien: Med. Press*, 1878:153–1155.
- Gabriel W.B. The principles and practice of rectal surgery. London: HK Lewis, 1945.
- Mikulicz J. For the surgical treatment of prolapsus recti et coli invaginati. *Arch F Kiln Chir*. 1889;38:74–97.
- Miles W.E. Recto-sigmoidectomy as a method of treatment for procidentia recti. *Proc R Soc Med*. 1933;26(11):1445–8. DOI: 10.1177/003591573302601106
- Даниель-Бек К.В. Выпадение прямой кишки и его лечение. М.: Медгиз, 1958. [Daniel-Beck K.V. Prolapse of the rectum and its treatment. Moscow: Medgiz, 1958. (In Russ.)].
- Ripstein C.B., Lanter B. Etiology and surgical therapy of massive prolapse of the rectum. *Ann Surg*. 1963;157(2):259–64. DOI: 10.1097/0000658-196302000-00012
- Altemeier W.A., Culbertson W.R., Schowengerdt C., Hunt J. Nineteen years' experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapse. *Ann Surg*. 1971;173(6):993–1006. DOI: 10.1097/0000658-197106010-00018
- Gregorczyk S.G. Perineal proctosigmoidectomy: The procedure of choice for rectal prolapsed. *Clin Colon Rectal Surg*. 2003;16(4):263–9. DOI: 10.1055/s-2004-815619
- Madiba T.E., Baig M.K., Wexner S.D. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg*. 2005;140(1):63–73. DOI: 10.1001/archsurg.140.1.63
- Hida J., Yasutomi M., Maruyama T., Nakajima A., Uchida T., Wakano T., et al. Coloanal anastomosis using a circular stapling device following perineal rectosigmoidectomy for rectal prolapse. *Surg Today*. 1999;29(1):93–4. DOI: 10.1007/BF02482980
- Schwandner O. Conversion in transanal stapling techniques for haemorrhoids and anorectal prolapse. *Colorectal Dis*. 2011;13(1):87–93. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02062.x
- Vermeulen F.D., Nivatvongs S., Fang D.T., Balcos E.G., Goldberg S.M. A technique for perineal rectosigmoidectomy using autosuture devices. *Surg Gynecol Obstet*. 1983;156(1):84–6.
- Delorme E. On the treatment of large rectal prolapses by excision of the rectal or rectocolic mucosa. *Bull Acad Med*. 1900:526–39.
- Pescatori M., Boffi F., Russo A., Zbar A.P. Complications and recurrence after excision of rectal internal mucosal prolapse for obstructed defaecation. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(2):160–5. DOI: 10.1007/s00384-005-0758-x
- Tsunoda A., Yasuda N., Yokoyama N., Kamiyama G., Kusano M. Delorme's procedure for rectal prolapse: Clinical and physiological analysis. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(9):1260–5. DOI: 10.1007/s10350-004-6724-9
- Poole G.V. Jr., Pennell T.C., Myers R.T., Hightower F. Modified Thiersch operation for rectal prolapse. Technique and results. *Am Surg*. 1985;51(4):226–9.
- Sileri P., Franceschilli L., de Luca E., Lazzaro S., Angelucci G.P., Fiaschetti V., et al. Laparoscopic ventral rectopexy for internal rectal prolapse using biological mesh: Postoperative and short-term functional results. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):622–8. DOI: 10.1007/s11605-011-1793-2
- Lieberth M., Kondylis L.A., Reilly J.C., Kondylis P.D. The Delorme repair for full-thickness rectal prolapse: A retrospective review. *Am J Surg*. 2009;197(3):418–23. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.012
- Watkins B.P., Landercasper J., Belzer G.E., Rechner P., Knudson R., Bintz M., et al. Long-term follow-up of the modified Delorme procedure for rectal prolapse. *Arch Surg*. 2003;138(5):498–502. DOI: 10.1001/archsurg.138.5.498
- van Geluwe B., Wolthuis A., Penninckx F., D'Hoore A. Lessons learned after more than 400 laparoscopic ventral rectopexies. *Acta Chir Belg*. 2013;113(2):103–6.
- Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М.: МИА, 2006:193–208. [Vorobyev G.I. Fundamentals of coloproctology. Moscow: MIA Publ., 2006:193–208. (In Russ.)].
- Attaluri A., Donahoe R., Velestin J., Brown K., Rao S.S. Randomised clinical trial: Dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):822–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04594.x
- Soare C., Lasithiotakis K., Dearden H., Singh S., McNaught C. The surgical management of rectal prolapse. *Indian J Surg*. 2021;83:694–700. DOI: 10.1007/s12262-019-02058-0
- Mazzocconi G., Zechini F., Nigita G., Anselmi D., Terenzi A., Rossi Lemeni A., et al. Surgical treatment of total rectal prolapse: Delorme's technique. *G Chir*. 2000;21(5):248–52.
- O'Brien D.P. 4th. Rectal prolapse. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(2):125–32. DOI: 10.1055/s-2007-977491
- Ripstein C.B. Procidentia: Definitive corrective surgery. *Dis Colon Rectum*. 1972;15(5):334–6. DOI: 10.1007/BF02587406
- Hoel A.T., Skarstein A., Ovrebø K.K. Prolapse of the rectum, long-term results of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(2):201–7. DOI: 10.1007/s00384-008-0581-2
- Athanasiadis S., Weyand G., Heiligers J., Heumüller L., Barthelmes L. The risk of infection of three synthetic materials used in rectopexy with or without colonic resection for rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(1):42–4. DOI: 10.1007/BF00418855
- Raftopoulos Y., Senagore A.J., Di Giuro G., Bergamaschi R.; Rectal Prolapse Recurrence Study Group. Recurrence rates after abdominal surgery for complete rectal prolapse: A multicenter pooled analysis of 643 individual patient data. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(6):1200–6. DOI: 10.1007/s10350-004-0948-6
- Schütz G. Extracorporeal resection of the rectum in the treatment of complete rectal prolapse using a circular stapling device. *Dig Surg*. 2001;18(4):274–7. DOI: 10.1159/000050150
- Tjandra J.J., Fazio V.W., Church J.M., Milsom J.W., Oakley J.R., Lavery I.C. Ripstein procedure is an effective treatment for rectal prolapse without constipation. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(5):501–7. DOI: 10.1007/BF02050018
- Fleshman J.W., Kodner I.J., Fry R.D. Internal intussusception of the rectum: A changing perspective. *Neth J Surg*. 1989;41(6):145–8.
- Lalwani N., El Sayed R.F., Kamath A., Lewis S., Arif H., Chernyak V. Imaging and clinical assessment of functional defecatory disorders with emphasis on defecography. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1323–33. DOI: 10.1007/s00261-019-02142-9
- Gordon P.H., Hoexter B. Complications of the Ripstein procedure. *Dis Colon Rectum*. 1978;21(4):277–80. DOI: 10.1007/BF02586703
- Keighley M.R., Fielding J.W., Alexander-Williams J. Results of Marlex mesh abdominal rectopexy for rectal prolapse in 100 consecutive patients. *Br J Surg*. 1983;70(4):229–32. DOI: 10.1002/bjs.1800700415
- Roberts I. Note on a method, probably new, of operating for complete prolapse of the rectum. *Ann Surg*. 1890;11:255–7.
- Cerdán Santacruz C., Gancedo Quintana Á., Cerdán Miguel J. Delorme's procedure for rectal prolapse. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(10):e956–7. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002482
- Graf W., Karlhom U., Pählman L., Nilsson S., Ejerblad S. Functional results after abdominal suture recto-

- pepy for rectal prolapse or intussusception. *Eur J Surg.* 1996;162(11):905–11.
42. Khanna A.K., Misra M.K., Kumar K. Simplified sutured sacral rectopexy for complete rectal prolapse in adults. *Eur J Surg.* 1996;162(2):143–6.
  43. Mann C.V., Hoffman C. Complete rectal prolapse: The anatomical and functional results of treatment by an extended abdominal rectopexy. *Br J Surg.* 1988;75(1):34–7. DOI: 10.1002/bjs.1800750113
  44. Novell J.R., Osborne M.J., Winslet M.C., Lewis A.A. Prospective randomized trial of Ivalon sponge versus sutured rectopexy for full-thickness rectal prolapse. *Br J Surg.* 1994;81(6):904–6. DOI: 10.1002/bjs.1800810638
  45. Benoist S., Taffinder N., Gould S., Chang A., Darzi A. Functional results two years after laparoscopic rectopexy. *Am J Surg.* 2001;182(2):168–73. DOI: 10.1016/s0002-9610(01)00672-9
  46. Mollen R.M., Kuipers J.H., van Hoek F. Effects of rectal mobilization and lateral ligaments division on colonic and anorectal function. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(9):1283–7. DOI: 10.1007/BF02237437
  47. Scaglia M., Fasth S., Hallgren T., Nordgren S., Oresland T., Hultén L. Abdominal rectopexy for rectal prolapse. Influence of surgical technique on functional outcome. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(8):805–13. DOI: 10.1007/BF02050146
  48. Luukkainen P., Mikkonen U., Järvinen H. Abdominal rectopexy with sigmoidectomy vs. rectopexy alone for rectal prolapse: A prospective, randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7(4):219–22. DOI: 10.1007/BF00341225
  49. Galili Y., Rabau M. Comparison of polyglycolic acid and polypropylene mesh for rectopexy in the treatment of rectal prolapse. *Eur J Surg.* 1997;163(6):445–8.
  50. Gourgiotis S., Baratsis S. Rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(3):231–43. DOI: 10.1007/s00384-006-0198-2
  51. Xynos E. Functional results after surgery for obstructed defecation. *Acta Chir Iugosl.* 2012;59(2):25–9. DOI: 10.2298/aci1202025x
  52. Frykman H.M. Abdominal proctopexy and primary sigmoid resection for rectal procidentia. *Am J Surg.* 1955;90(5):780–9. DOI: 10.1016/0002-9610(55)90700-5
  53. Jacobs L.K., Lin Y.J., Orkin B.A. The best operation for rectal prolapse. *Surg Clin North Am.* 1997;77(1):49–70. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70532-6
  54. McKee R.F., Lauder J.C., Poon F.W., Aitchison M.A., Finlay I.G. A prospective randomized study of abdominal rectopexy with and without sigmoidectomy in rectal prolapse. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(2):145–8.
  55. Solla J.A., Rothenberger D.A., Goldberg S.M. Colonic resection in the treatment of complete rectal prolapse. *Neth J Surg.* 1989;41(6):132–5.
  56. Muir E.G. Rectal prolapse. *Proc R Soc Med.* 1955;48(1):33–44. DOI: 10.1177/003591575504800113
  57. Schultz I., Mellgren A., Dolk A., Johansson C., Holmström B. Long-term results and functional outcome after Ripstein rectopexy. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(1):35–43. DOI: 10.1007/BF02237241
  58. Cirocco W.C., Brown A.C. Anterior resection for the treatment of rectal prolapse: A 20-year experience. *Am Surg.* 1993;59(4):265–9.
  59. Hull T.L. Rectal prolapse: Abdominal approach. *Clin Colon Rectal Surg.* 2003;16(4):259–62.
  60. Senapati A., Gray R.G., Middleton L.J., Harding J., Hills R.K., Armitage N.C., et al.; PROSPER Collaborative Group. PROSPER: A randomised comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):858–68. DOI: 10.1111/codi.12177
  61. Raftopoulos Y., Senagore A.J., Di Giuro G., Bergamaschi R.; Rectal Prolapse Recurrence Study Group. Recurrence rates after abdominal surgery for complete rectal prolapse: A multicenter pooled analysis of 643 individual patient data. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(6):1200–6. DOI: 10.1007/s10350-004-0948-6
  62. D'Hoore A., Cadoni R., Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. *Br J Surg.* 2004;91(11):1500–5. DOI: 10.1002/bjs.4779
  63. Gunner C.K., Senapati A., Northover J.M., Brown S.R. Life after PROSPER. What do people do for external rectal prolapse? *Colorectal Dis.* 2016;18(8):811–4. DOI: 10.1111/codi.13255
  64. Sayfan J., Pinho M., Alexander-Williams J., Keighley M.R. Sutured posterior abdominal rectopexy with sigmoidectomy compared with Marlex rectopexy for rectal prolapse. *Br J Surg.* 1990;77(2):143–5. DOI: 10.1002/bjs.1800770209
  65. Mathew M.J., Parmar A.K., Reddy P.K. Mesh erosion after laparoscopic posterior rectopexy: A rare complication. *J Minim Access Surg.* 2014;10(1):40–1. DOI: 10.4103/0972-9941.124473
  66. Tranchart H., Valverde A., Goasguen N., Gravié J.F., Mosnier H. Conservative treatment of intrarectal mesh migration after ventral laparoscopic rectopexy for rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(11):1563–6. DOI: 10.1007/s00384-013-1740-7
  67. Lammers K., Lince S.L., Spath M.A., van Kempen L.C., Hendriks J.C., Vierhout M.E., et al. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. *Int Urogynecol J.* 2012;23(3):313–9. DOI: 10.1007/s00192-011-1532-y
  68. Vujovic Z., Cuarana E., Campbell K.L., Valentine N., Koch S., Ziyaie D. Lumbosacral discitis following laparoscopic ventral mesh rectopexy: A rare but potentially serious complication. *Tech Coloproctol.* 2015;19(4):263–5. DOI: 10.1007/s10151-015-1279-4
  69. Mäkelä-Kaikkonen J., Rautio T., Ohinmaa A., Koivurova S., Ohtonen P., Sintonen H., et al. Cost-analysis and quality of life after laparoscopic and robotic ventral mesh rectopexy for posterior compartment prolapse: A randomized trial. *Tech Coloproctol.* 2019;23(5):461–70. DOI: 10.1007/s10151-019-01991-2
  70. Friedman R., Muggia-Sulam M., Freund H.R. Experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(12):789–91. DOI: 10.1007/BF02554750
  71. Madoff R.D., Williams J.G., Wong W.D., Rothenberger D.A., Goldberg S.M. Long-term functional results of colon resection and rectopexy for overt rectal prolapse. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(1):101–4.
  72. Snooks S.J., Henry M.M., Swash M. Anorectal incontinence and rectal prolapse: Differential assessment of the innervation to puborectalis and external anal sphincter muscles. *Gut.* 1985;26(5):470–6. DOI: 10.1136/gut.26.5.470
  73. Penfold J.C., Hawley P.R. Experiences of Ivalon-sponge implant for complete rectal prolapse at St. Mark's Hospital, 1960–70. *Br J Surg.* 1972;59(11):846–8. DOI: 10.1002/bjs.1800591103
  74. O'Brien C.P. Pelvic floor and sphincter neuropathy after childbirth. *Pelvic floor, perineal, and anal sphincter trauma during childbirth: Diagnosis, management and prevention.* Cham: Springer International Publishing, 2024:293–316.
  75. Bouret J.M., De Meeus J.B., Kalfon A., Cancel J. Associated rectal and genital prolapse: Value of Delorme's operation. A case report. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1992;87(4):231–7.
  76. Launer D.P., Fazio V.W., Weakley F.L., Turnhull R.B.Jr., Jagelman D.G., Lavery I.C. The Ripstein procedure: A 16-year experience. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(1):41–5. DOI: 10.1007/BF02553547
  77. McCue J.L., Thomson J.P. Clinical and functional results of abdominal rectopexy for complete rectal prolapse. *Br J Surg.* 1991;78(8):921–3. DOI: 10.1002/bjs.1800780808
  78. Aitola P.T., Hiltunen K.M., Matikainen M.J. Functional results of operative treatment of rectal prolapse over an 11-year period: Emphasis on transabdominal approach. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(5):655–60. DOI: 10.1007/BF02234145

### Сведения об авторах

**Бирюков Олег Михайлович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: birol2009@yandex.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1081-1793>

**Мудров Андрей Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aa-mudrov@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

**Титов Александр Юрьевич** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: titov\_ay@gncr.ru;

123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

**Костарев Иван Васильевич** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: djovani\_80@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

**Лукьянов Антон Сергеевич\*** — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lookmed@yandex.ru;

123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-382X>

**Жарков Евгений Евгеньевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zee@gncr.ru;

123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

### Information about the authors

**Oleg M. Biryukov** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: birol2009@yandex.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1081-1793>

**Andrey A. Mudrov** — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: aa-mudrov@mail.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

**Alexander Yu. Titov** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: titov\_ay@gncr.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

**Ivan V. Kostarev** — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: djovani\_80@mail.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

**Anton S. Lukianov\*** — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: lookmed@yandex.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-382X>

**Evgeny E. Zharkov** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: zee@gncr.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Шаврина Татьяна Юрьевна** — врач-ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tania.2100@yandex.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1155-3048>

**Ачкасов Сергей Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: achkasovy@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

**Tatyana Yu. Shavrina** — Attending Physician, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: tania.2100@yandex.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1155-3048>

**Sergey I. Achkasov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: achkasovy@mail.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн:** Бирюков О.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Костарев И.В.

**Сбор и обработка материалов:** Бирюков О.М., Лукьянов А.С., Шаврина Т.Ю.

**Написание текста:** Бирюков О.М., Лукьянов А.С.

**Редактирование:** Костарев И.В., Жарков Е.Е., Ачкасов С.И.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Лукьянов А.С.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Biryukov O.M., Mudrov A.A., Titov A.Yu., Kostarev I.V.

**Collection and processing of the material:** Biryukov O.M., Lukianov A.S., Shavrina T.Yu.

**Writing of the text:** Biryukov O.M., Lukianov A.S.

**Editing:** Kostarev I.V., Zharkov E.E., Achkasov S.I.

**Proof checking and approval with authors:** Lukianov A.S.

Поступила: 23.10.2024 Принята: 28.02.2024 Опубликовано: 30.04.2025

Submitted: 23.10.2024 Accepted: 28.02.2024 Published: 30.04.2025



# Surgical Treatment of Rectal Prolapse (History of the Issue and Modern Perspective — Literature Review)

Oleg M. Biryukov<sup>1</sup>, Andrey A. Mudrov<sup>1,2</sup>, Alexander Yu. Titov<sup>1</sup>, Ivan V. Kostarev<sup>1,2</sup>,  
Anton S. Lukianov<sup>1\*</sup>, Evgeny E. Zharkov<sup>1</sup>, Tatyana Yu. Shavrina<sup>1</sup>, Sergey I. Achkasov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to assess the data on the most common surgical interventions for rectal prolapse.

**Key points.** At present, there are more than 100 methods of surgical correction of rectal prolapse that are carried out by means of the perineal or abdominal approach. Perineal surgical approaches are mostly performed in elderly patients who suffer from severe concomitant diseases, as well as in cases of recurrent rectal prolapse. In other cases, the abdominal approach is preferred for surgical interventions. Currently, the most popular surgery is laparoscopic recto(colpo)sacropexy.

**Conclusion.** It is important to consider that the descending perineum syndrome is accompanied by a variety of clinical symptoms; therefore, patients with rectal prolapse require a personalized approach. Underestimation of these factors may lead to an unfavorable outcome of functional treatment and recurrence of rectal prolapse.

**Keywords:** rectal prolapse, pelvic prolapse, pelvic floor prolapse syndrome

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

**For citation:** Biryukov O.M., Mudrov A.A., Titov A.Yu., Kostarev I.V., Lukianov A.S., Zharkov E.E., Shavrina T.Yu., Achkasov S.I. Surgical Treatment of Rectal Prolapse (History of the Issue and Modern Perspective — Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1536-408>

## Хирургическое лечение выпадения прямой кишки (история вопроса и современный взгляд)

О.М. Бирюков<sup>1</sup>, А.А. Мудров<sup>1,2</sup>, А.Ю. Титов<sup>1</sup>, И.В. Костарев<sup>1,2</sup>, А.С. Лукьянов<sup>1\*</sup>, Е.Е. Жарков<sup>1</sup>,  
Т.Ю. Шаврина<sup>1</sup>, С.И. Ачкасов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** проанализировать данные по наиболее распространенным хирургическим вмешательствам по поводу выпадения прямой кишки.

**Основные положения.** В настоящее время существует более 100 способов хирургической коррекции выпадения прямой кишки, которые выполняются с использованием промежностного либо трансабдоминального доступа. Операции промежностным доступом чаще всего применяются у пациентов старшей возрастной группы с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также при рецидиве выпадения прямой кишки. В остальных случаях преимущественным является трансабдоминальный доступ хирургических вмешательств. В настоящее время наиболее популярной операцией является лапароскопическая ректо(кольпо)-сакропексия.

**Заключение.** Важно учитывать, что синдром опущения промежности сопровождается разнообразной клинической симптоматикой, в связи с этим пациенты с выпадением прямой кишки требуют индивидуального подхода. Недооценка указанных обстоятельств может привести к неблагоприятному функциональному результату лечения и рецидиву выпадения прямой кишки.

**Ключевые слова:** выпадение прямой кишки, тазовый пролапс, синдром опущения тазового дна

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бирюков О.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Костарев И.В., Лукьянов А.С., Жарков Е.Е., Шаврина Т.Ю., Ачкасов С.И. Хирургическое лечение выпадения прямой кишки (история вопроса и современный взгляд). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1536-408>

## Introduction

The rectal prolapse is the most demonstrative manifestation of the descending perineum syndrome, when the muscular-ligamentous structures lose their ability to support the rectum within the pelvic cavity.

Alan Parks, who proposed the definition of descending perineum syndrome in 1966, exemplified it by the rectal prolapse, emphasizing that it is the weakening of the pelvic floor muscles that leads to displacement of the rectal wall into the anal canal, followed by its prolapse beyond the anus. Thus, he complemented the existing, mutually non-exclusive, hernia and invagination theories of bowel prolapse and added the missing link to the sequential chain of rectal prolapse development, which now follows a logical progression: formation of a deep Douglas pouch due to weakness of the pelvic floor muscles (hernia theory) — displacement of the pelvic peritoneum and the rectal wall in a distal direction under the influence of factors that increase intra-abdominal pressure (invagination theory) — a complete prolapse of the rectal walls due to decompensation of the fixing apparatus.

This condition is accompanied by severe discomfort, which significantly impairs the quality of life and leads to social maladjustment.

## Surgical treatment

The history of rectal prolapse treatment dates back to the time before the modern era. Mentions of this ailment have been found in the Ebers papyrus created in 1500 BC [1].

In the 19th century, numerous devices such as tarpaulin and adhesive dressings, special bandages, pelottes, gutta-percha balloons, rubber balls, and other devices to hold the rectum in place were proposed [2–4].

With the advent of antiseptic and anesthetic practices, surgical methods began to be introduced, involving the fixation or resection of the prolapsed bowel. To date, there are more than 100 methods of surgical correction, which are carried out by means of the perineal or abdominal approach. Among the perineal approaches, the most popular are the Mikulicz, Altemeier, and Delorme surgeries.

Perineal resection of the prolapsed rectal segment was first performed by J. Mikulicz in 1889 and has since become widely used both in the author's native land and abroad [5–7]. However, in a short time, reports emerged of complications associated with the surgery, such as bleeding and anastomotic leakage, as well as related mortality rates reaching 11 % [8]. Additionally,

an analysis of treatment outcomes conducted at St. Mark's Hospital (London) revealed that the recurrence rate of prolapse and anal sphincter insufficiency after the Mikulicz surgery reached 58 and 76 %, respectively, which led surgeons to abandon this method for an extended period [9].

In 1952, W.A. Altemeier modified the Mikulicz surgery by supplementing perineal resection of the prolapsed rectum with pelvic floor muscle repair. The author reported a recurrence of rectal prolapse in only 3 out of 106 patients operated on using his technique [10]. Other researchers who applied the Altemeier surgery in their practice noted a recurrence rate ranging from 0 to 44 % [11, 12]. In addition, in 12 % of cases the development of complications, such as bleeding, anastomotic leakage, pararectal abscess, and rectal stricture, was noted [11].

With the advent of stapling devices, some surgeons began forming anastomoses using mechanical sutures, noting their greater reliability compared to handmade sutures [13–15].

The Delorme surgery, proposed in 1900, is considered to be a less invasive method for treating rectal prolapse [16]. This method is applied in cases of prolapse of the mucosa or a short full-wall segment of the rectum, as well as rectal prolapse complicated by a solitary ulcer [17].

The essence of the surgery involves excising the mucous membrane of the prolapsed portion of the rectum, followed by plication of the muscle layer to form a ridge located at the proximal edge of the anal canal [16]. Some authors report that after the Delorme surgery, there is a significant increase in resting pressure and voluntary contraction pressure of anal sphincters [17, 18]. Based on the reference literature, 50 % of patients who previously had suffered from constipation experienced improved colon function after the Delorme surgery, with no newly developed constipation reported [19, 20]. According to other sources, constipation, along with inflammatory complications in the surgical area, urinary retention and bleeding from the suture line, occur in the postoperative period in 4–12 % of cases [21, 22]. Mortality following the Delorme surgery ranges from 0 to 4 %, while the recurrence rate varies from 4 to 38 % [17, 18, 21–23].

The above methods of rectal prolapse treatment are mainly applied in elderly patients and those who suffer from severe concomitant diseases, for whom abdominal surgeries are contraindicated [24–28].

The abdominal approach is mainly used for fixation surgeries involving prosthetic materials.

In 1952, an American surgeon C.B. Ripstein first implemented a technique, in which rectopexy was performed using a Teflon mesh placed anterior to the rectum in the form of a loop, with the free edges fixed to the sacrum. To prevent stricture, the mesh is attached in such a way that a free space remains between the posterior rectal wall and the sacrum [29]. According to the literature, the recurrence rate of rectal prolapse after the Ripstein surgery ranges from 0 to 13 %; however, symptoms of impaired rectal evacuation function are common [30–34]. An improvement in anal continence following anterior loop rectopexy is observed in 20–60 % of patients, while improved rectal evacuation is reported in 32 %; on the other hand, constipation progression occurs in 48 % of patients [35].

It should be noted that fixation of the rectum to the sacrum using a mesh placed in the anterior position does not eliminate the risk of stricture development, which may require recurrent surgery in 17 % of cases [36–39].

To eliminate the shortcomings of the Ripstein surgery and achieve better outcomes in treating rectal prolapse, another fixation method was proposed by E.H. Wells in 1959. He used a rectangular implant made of Ivalon sponge, which was transversely attached to the sacral promontory with non-absorbable sutures. After mobilizing and pulling up the rectum, the edges of the implant were sutured to the lateral semicircles of the rectum [40].

After assessing the results of posterior loop rectopexy, authors report rectal prolapse recurrence rates ranging from 3 to 15 % [40–44]. An improvement in anal continence during the postoperative period occurs in 3 to 40 % of patients [30, 43, 45–47]. Data on the development of constipation after the Wells surgery are inconsistent, but some reports indicate rates reaching 75 % [47, 48].

Over time, synthetic meshes have been used instead of Ivalon sponge for posterior loop rectopexy, and more recently, biological implants have been introduced. Studies comparing the results of using materials with different structures have not shown significant differences; however, the use of biological implants, which are structurally similar to natural body tissues, is generally considered preferable by authors [30, 31, 48–51].

In some patients, fixation is combined with resection of the elongated sigmoid colon. This method of treating rectal prolapse was first described by H.M. Frykman in 1955 [52]. Time has shown that this type of surgery does not significantly affect the frequency of disease recurrence. However, some researchers report that patients who underwent sigmoid colon resection along with rectopexy experienced postoperative constipation much less frequently [48, 53–55].

Anterior rectal resection proposed as a treatment method for rectal prolapse also did not lead to a significant improvement in outcomes [56]. The experience of treating 113 patients who underwent anterior rectal resection for prolapse was summarized at the Mayo Clinic. Recurrence of prolapse was reported in 9 % of cases. Additionally, an increase in recurrence rates was noted over time, with frequencies of 3 %, 6 %, and 12 % at 2, 5, and 10 years of follow-up, respectively. Postoperative complications, including anastomotic leakage in 3 patients, were identified in 29 % of cases [57]. According to other sources, a recurrence of prolapse occurred in 7 % of patients during follow-up periods of up to 6 years after the surgery [58]. An unfavorable aspect of anterior resection in patients with incontinence, often associated with rectal prolapse, is the possibility of complete loss of bowel control, which may develop after the formation of a low anastomosis [58, 59].

Therefore, despite a wide variety of surgical methods for treating rectal prolapse, there is still no procedure capable of guaranteeing consistent results, just as there is no sufficient convincing research proving the superiority and reliability of any particular method. This is likely due to the relative rarity of the disease. According to a survey of 50 % of the members of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI), each surgeon performs an average of 6 surgeries for rectal prolapse per year [60]. Most of the published data on treatment outcomes are based on a small number of observations and, therefore, lack reliability. To obtain more accurate data, sample sizes were increased through multicenter studies. One of these studies, involving 643 patients treated at 15 centers, was conducted in the USA [61]. This study examined recurrence rates following the use of various techniques, approaches and fixation methods for rectal prolapse. The results showed no significant differences in recurrence rates between the methods studied. However, an increase in recurrences was observed across all groups as the follow-up period lengthened. While the recurrence rate did not exceed 3 % within a year after surgery, regardless of the method used, it varied from 15 to 30 % after 10 years [61].

Later, the largest multicenter study in Europe under the auspices of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland was conducted — the PROSPER (Prolapse Surgery Perineal or Rectopexy) study [60]. It included 293 patients treated at 34 centers located not only in the United Kingdom but also abroad. Randomization was performed between the abdominal and perineal approaches, resectional and suture rectopexy, and among patients operated on

by the perineal approach, between the Altemeier and Delorme surgeries. The results of the study showed a relatively high frequency of recurrences ranging from 6 weeks to 3 years post-surgery, with no significant differences between patient groups. At the same time, consistent improvement in bowel function and anal continence was noted across all groups. Thus, this study also failed to demonstrate a clear advantage of any particular method for correcting rectal prolapse.

And yet, during the 10 years over which this largest study was conducted, approaches to the treatment of rectal prolapse have changed significantly. According to a survey of members of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, the frequency of abdominal surgeries has significantly increased, while the number of resection rectopexy cases has dramatically decreased, while the posterior loop rectopexy is now performed half as often. The ventral rectopexy proposed by A. D'Hoore et al. in 2004 has become the most popular abdominal method [62]. In 97 % of cases, the surgery is performed laparoscopically or using robotic techniques [63].

Despite the lack of convincing evidence demonstrating this method's advantage over others, surgeons increasingly prefer it due to such features as limited mobilization of the rectum only along the anterior and right semicircle while preserving the lateral ligaments, significantly reducing the risk of postoperative constipation, the ability to use this surgery to correct associated manifestations of pelvic floor descent syndrome, such as rectocele or enterocele, as well as a relatively low number of recurrences reported by proponents of this method. According to a meta-analysis of twelve non-randomized studies involving 728 patients, recurrences of rectal prolapse after ventral recto(colpo)sacropexy were noted in 3.4 % of cases, while postoperative complications occurred in 23 % of cases [64]. The complications include mesh protrusion into the vagina or rectum, rectal stricture, formation of a rectovaginal fistula [65, 66]. As a consequence of laparoscopic fixation surgeries, port-associated hernia and a rarer complication, lumbosacral discitis, may also occur [67, 68]. According to a multicenter study involving 508 patients, a positive functional outcome was noted by 86 % of patients with complete prolapse in the long-term postoperative period [69].

A rather difficult and unresolved issue remains the correction of anal incontinence, which is observed in 11–81 % of patients with rectal prolapse

[12, 70–72]. Weakness of the anal sphincter in these patients is caused not only by the mechanical stretching of the prolapsed rectum but also by pelvic neuropathy, which often develops on the background of pelvic floor descent syndrome [71, 73, 74]. Sphincter insufficiency can also be exacerbated by an increase in the anorectal angle observed in patients with long-standing symptoms of pelvic floor descent [75–77].

According to the literature, effectively eliminating rectal prolapse significantly improves anal continence in almost half of the patients. For example, P.T. Aitola et al. (1999) found that 40 % of patients experienced improved anal continence following posterior loop rectopexy [78]. Meanwhile, A. D'Hoore et al. (2004) reported significant functional improvement in 29 out of 31 patients with signs of anal incontinence after undergoing ventral rectopexy for rectal prolapse [62].

## Conclusion

Rectal prolapse, as one of the manifestations of descending perineum syndrome, most often occurs on the background of a long-term developing failure of the muscular-ligamentous apparatus of the pelvic floor. Due to pronounced structural changes in the tissues and the loss of their functional properties, fixation surgeries using prosthetic materials are pathogenetically justified for this category of patients. Currently, the most common method is laparoscopic recto(colpo)sacropexy, which allows achieving acceptable anatomical and functional treatment outcomes. In elderly patients with severe concomitant diseases posing a high risk for endotracheal anesthesia, perineal methods of treatment are recommended. Additionally, surgeries by the perineal approach are justified in cases of recurrent rectal prolapse and for young patients to avoid complications associated with sexual dysfunction.

It is important to consider that the descending perineum syndrome is accompanied by a wide variety of clinical symptoms caused by associated functional and psycho-emotional disorders. These features require a personalized approach with preliminary correction of identified disorders. Underestimation of these factors may lead to an unfavorable functional treatment outcome and recurrence of the rectal prolapse.

## References / Литература

- Mann C.V. Rectal prolapse. In: Morson B.S. *Diseases of the colon, rectum and anus*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1969:238–50.
- Ежов К.А. Бандаж для лечения полного выпадения прямой кишки у детей. *Русская медицина*. 1893;46:760. [Ezhov K.A. Bandage for treatment of complete prolapse of rectum in children. *Russian Medicine*. 1893;46:760. (In Russ.)].
- Карпинский И.Г. Руководство к изучению и лечению болезней прямой кишки и заднего прохода. СПб., 1870:338. [Karpinsky I.G. A guide to the study and treatment of diseases of the rectum and anus. Saint Petersburg, 1870:338. (In Russ.)].
- Basevi S. Contribution to the therapy of prolapsus recti in children. *Wien: Med. Press*, 1878:153–1155.
- Gabriel W.B. The principles and practice of rectal surgery. London: HK Lewis, 1945.
- Mikulicz J. For the surgical treatment of prolapsus recti et coli invaginati. *Arch F Kiln Chir*. 1889;38:74–97.
- Miles W.E. Recto-sigmoidectomy as a method of treatment for procidentia recti. *Proc R Soc Med*. 1933;26(11):1445–8. DOI: 10.1177/003591573302601106
- Даниель-Бек К.В. Выпадение прямой кишки и его лечение. М.: Медгиз, 1958. [Daniel-Beck K.V. Prolapse of the rectum and its treatment. Moscow: Medgiz, 1958. (In Russ.)].
- Ripstein C.B., Lanter B. Etiology and surgical therapy of massive prolapse of the rectum. *Ann Surg*. 1963;157(2):259–64. DOI: 10.1097/0000658-196302000-00012
- Altemeier W.A., Culbertson W.R., Schowengerdt C., Hunt J. Nineteen years' experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapse. *Ann Surg*. 1971;173(6):993–1006. DOI: 10.1097/0000658-197106010-00018
- Gregorczyk S.G. Perineal proctosigmoidectomy: The procedure of choice for rectal prolapsed. *Clin Colon Rectal Surg*. 2003;16(4):263–9. DOI: 10.1055/s-2004-815619
- Madiba T.E., Baig M.K., Wexner S.D. Surgical management of rectal prolapse. *Arch Surg*. 2005;140(1):63–73. DOI: 10.1001/archsurg.140.1.63
- Hida J., Yasutomi M., Maruyama T., Nakajima A., Uchida T., Wakano T., et al. Coloanal anastomosis using a circular stapling device following perineal rectosigmoidectomy for rectal prolapse. *Surg Today*. 1999;29(1):93–4. DOI: 10.1007/BF02482980
- Schwandner O. Conversion in transanal stapling techniques for haemorrhoids and anorectal prolapse. *Colorectal Dis*. 2011;13(1):87–93. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02062.x
- Vermeulen F.D., Nivatvongs S., Fang D.T., Balcos E.G., Goldberg S.M. A technique for perineal rectosigmoidectomy using autosuture devices. *Surg Gynecol Obstet*. 1983;156(1):84–6.
- Delorme E. On the treatment of large rectal prolapses by excision of the rectal or rectocolic mucosa. *Bull Acad Med*. 1900:526–39.
- Pescatori M., Boffi F., Russo A., Zbar A.P. Complications and recurrence after excision of rectal internal mucosal prolapse for obstructed defaecation. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(2):160–5. DOI: 10.1007/s00384-005-0758-x
- Tsunoda A., Yasuda N., Yokoyama N., Kamiyama G., Kusano M. Delorme's procedure for rectal prolapse: Clinical and physiological analysis. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(9):1260–5. DOI: 10.1007/s10350-004-6724-9
- Poole G.V. Jr., Pennell T.C., Myers R.T., Hightower F. Modified Thiersch operation for rectal prolapse. Technique and results. *Am Surg*. 1985;51(4):226–9.
- Sileri P., Franceschilli L., de Luca E., Lazzaro S., Angelucci G.P., Fiaschetti V., et al. Laparoscopic ventral rectopexy for internal rectal prolapse using biological mesh: Postoperative and short-term functional results. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):622–8. DOI: 10.1007/s11605-011-1793-2
- Lieberth M., Kondylis L.A., Reilly J.C., Kondylis P.D. The Delorme repair for full-thickness rectal prolapse: A retrospective review. *Am J Surg*. 2009;197(3):418–23. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.012
- Watkins B.P., Landercasper J., Belzer G.E., Rechner P., Knudson R., Bintz M., et al. Long-term follow-up of the modified Delorme procedure for rectal prolapse. *Arch Surg*. 2003;138(5):498–502. DOI: 10.1001/archsurg.138.5.498
- van Geluwe B., Wolthuis A., Penninckx F., D'Hoore A. Lessons learned after more than 400 laparoscopic ventral rectopexies. *Acta Chir Belg*. 2013;113(2):103–6.
- Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М.: МИА, 2006:193–208. [Vorobyev G.I. Fundamentals of coloproctology. Moscow: MIA Publ., 2006:193–208. (In Russ.)].
- Attaluri A., Donahoe R., Velestin J., Brown K., Rao S.S. Randomised clinical trial: Dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):822–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04594.x
- Soare C., Lasithiotakis K., Dearden H., Singh S., McNaught C. The surgical management of rectal prolapse. *Indian J Surg*. 2021;83:694–700. DOI: 10.1007/s12262-019-02058-0
- Mazzocconi G., Zechini F., Nigita G., Anselmi D., Terenzi A., Rossi Lemeni A., et al. Surgical treatment of total rectal prolapse: Delorme's technique. *G Chir*. 2000;21(5):248–52.
- O'Brien D.P. 4th. Rectal prolapse. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(2):125–32. DOI: 10.1055/s-2007-977491
- Ripstein C.B. Procidentia: Definitive corrective surgery. *Dis Colon Rectum*. 1972;15(5):334–6. DOI: 10.1007/BF02587406
- Hoel A.T., Skarstein A., Ovrebø K.K. Prolapse of the rectum, long-term results of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(2):201–7. DOI: 10.1007/s00384-008-0581-2
- Athanasiadis S., Weyand G., Heiligers J., Heumüller L., Barthelmes L. The risk of infection of three synthetic materials used in rectopexy with or without colonic resection for rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(1):42–4. DOI: 10.1007/BF00418855
- Raftopoulos Y., Senagore A.J., Di Giuro G., Bergamaschi R.; Rectal Prolapse Recurrence Study Group. Recurrence rates after abdominal surgery for complete rectal prolapse: A multicenter pooled analysis of 643 individual patient data. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(6):1200–6. DOI: 10.1007/s10350-004-0948-6
- Schütz G. Extracorporeal resection of the rectum in the treatment of complete rectal prolapse using a circular stapling device. *Dig Surg*. 2001;18(4):274–7. DOI: 10.1159/000050150
- Tjandra J.J., Fazio V.W., Church J.M., Milsom J.W., Oakley J.R., Lavery I.C. Ripstein procedure is an effective treatment for rectal prolapse without constipation. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(5):501–7. DOI: 10.1007/BF02050018
- Fleshman J.W., Kodner I.J., Fry R.D. Internal intussusception of the rectum: A changing perspective. *Neth J Surg*. 1989;41(6):145–8.
- Lalwani N., El Sayed R.F., Kamath A., Lewis S., Arif H., Chernyak V. Imaging and clinical assessment of functional defecatory disorders with emphasis on defecography. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1323–33. DOI: 10.1007/s00261-019-02142-9
- Gordon P.H., Hoexter B. Complications of the Ripstein procedure. *Dis Colon Rectum*. 1978;21(4):277–80. DOI: 10.1007/BF02586703
- Keighley M.R., Fielding J.W., Alexander-Williams J. Results of Marlex mesh abdominal rectopexy for rectal prolapse in 100 consecutive patients. *Br J Surg*. 1983;70(4):229–32. DOI: 10.1002/bjs.1800700415
- Roberts I. Note on a method, probably new, of operating for complete prolapse of the rectum. *Ann Surg*. 1890;11:255–7.
- Cerdán Santacruz C., Gancedo Quintana Á., Cerdán Miguel J. Delorme's procedure for rectal prolapse. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(10):e956–7. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002482
- Graf W., Karlbom U., Pählman L., Nilsson S., Ejerblad S. Functional results after abdominal suture recto-

- pepy for rectal prolapse or intussusception. *Eur J Surg.* 1996;162(11):905–11.
42. Khanna A.K., Misra M.K., Kumar K. Simplified sutured sacral rectopexy for complete rectal prolapse in adults. *Eur J Surg.* 1996;162(2):143–6.
  43. Mann C.V., Hoffman C. Complete rectal prolapse: The anatomical and functional results of treatment by an extended abdominal rectopexy. *Br J Surg.* 1988;75(1):34–7. DOI: 10.1002/bjs.1800750113
  44. Novell J.R., Osborne M.J., Winslet M.C., Lewis A.A. Prospective randomized trial of Ivalon sponge versus sutured rectopexy for full-thickness rectal prolapse. *Br J Surg.* 1994;81(6):904–6. DOI: 10.1002/bjs.1800810638
  45. Benoist S., Taffinder N., Gould S., Chang A., Darzi A. Functional results two years after laparoscopic rectopexy. *Am J Surg.* 2001;182(2):168–73. DOI: 10.1016/s0002-9610(01)00672-9
  46. Mollen R.M., Kuijpers J.H., van Hoek F. Effects of rectal mobilization and lateral ligaments division on colonic and anorectal function. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(9):1283–7. DOI: 10.1007/BF02237437
  47. Scaglia M., Fasth S., Hallgren T., Nordgren S., Oresland T., Hultén L. Abdominal rectopexy for rectal prolapse. Influence of surgical technique on functional outcome. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(8):805–13. DOI: 10.1007/BF02050146
  48. Luukkainen P., Mikkonen U., Järvinen H. Abdominal rectopexy with sigmoidectomy vs. rectopexy alone for rectal prolapse: A prospective, randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7(4):219–22. DOI: 10.1007/BF00341225
  49. Galili Y., Rabau M. Comparison of polyglycolic acid and polypropylene mesh for rectopexy in the treatment of rectal prolapse. *Eur J Surg.* 1997;163(6):445–8.
  50. Gourgiotis S., Baratsis S. Rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(3):231–43. DOI: 10.1007/s00384-006-0198-2
  51. Xynos E. Functional results after surgery for obstructed defecation. *Acta Chir Iugosl.* 2012;59(2):25–9. DOI: 10.2298/aci1202025x
  52. Frykman H.M. Abdominal proctopexy and primary sigmoid resection for rectal procidentia. *Am J Surg.* 1955;90(5):780–9. DOI: 10.1016/0002-9610(55)90700-5
  53. Jacobs L.K., Lin Y.J., Orkin B.A. The best operation for rectal prolapse. *Surg Clin North Am.* 1997;77(1):49–70. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70532-6
  54. McKee R.F., Lauder J.C., Poon F.W., Aitchison M.A., Finlay I.G. A prospective randomized study of abdominal rectopexy with and without sigmoidectomy in rectal prolapse. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(2):145–8.
  55. Solla J.A., Rothenberger D.A., Goldberg S.M. Colonic resection in the treatment of complete rectal prolapse. *Neth J Surg.* 1989;41(6):132–5.
  56. Muir E.G. Rectal prolapse. *Proc R Soc Med.* 1955;48(1):33–44. DOI: 10.1177/003591575504800113
  57. Schultz I., Mellgren A., Dolk A., Johansson C., Holmström B. Long-term results and functional outcome after Ripstein rectopexy. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(1):35–43. DOI: 10.1007/BF02237241
  58. Cirocco W.C., Brown A.C. Anterior resection for the treatment of rectal prolapse: A 20-year experience. *Am Surg.* 1993;59(4):265–9.
  59. Hull T.L. Rectal prolapse: Abdominal approach. *Clin Colon Rectal Surg.* 2003;16(4):259–62.
  60. Senapati A., Gray R.G., Middleton L.J., Harding J., Hills R.K., Armitage N.C., et al.; PROSPER Collaborative Group. PROSPER: A randomised comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):858–68. DOI: 10.1111/codi.12177
  61. Raftopoulos Y., Senagore A.J., Di Giuro G., Bergamaschi R.; Rectal Prolapse Recurrence Study Group. Recurrence rates after abdominal surgery for complete rectal prolapse: A multicenter pooled analysis of 643 individual patient data. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(6):1200–6. DOI: 10.1007/s10350-004-0948-6
  62. D'Hoore A., Cadoni R., Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. *Br J Surg.* 2004;91(11):1500–5. DOI: 10.1002/bjs.4779
  63. Gunner C.K., Senapati A., Northover J.M., Brown S.R. Life after PROSPER. What do people do for external rectal prolapse? *Colorectal Dis.* 2016;18(8):811–4. DOI: 10.1111/codi.13255
  64. Sayfan J., Pinho M., Alexander-Williams J., Keighley M.R. Sutured posterior abdominal rectopexy with sigmoidectomy compared with Marlex rectopexy for rectal prolapse. *Br J Surg.* 1990;77(2):143–5. DOI: 10.1002/bjs.1800770209
  65. Mathew M.J., Parmar A.K., Reddy P.K. Mesh erosion after laparoscopic posterior rectopexy: A rare complication. *J Minim Access Surg.* 2014;10(1):40–1. DOI: 10.4103/0972-9941.124473
  66. Tranchart H., Valverde A., Goasguen N., Gravié J.F., Mosnier H. Conservative treatment of intrarectal mesh migration after ventral laparoscopic rectopexy for rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(11):1563–6. DOI: 10.1007/s00384-013-1740-7
  67. Lammers K., Lince S.L., Spath M.A., van Kempen L.C., Hendriks J.C., Vierhout M.E., et al. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. *Int Urogynecol J.* 2012;23(3):313–9. DOI: 10.1007/s00192-011-1532-y
  68. Vujovic Z., Cuarana E., Campbell K.L., Valentine N., Koch S., Ziyaie D. Lumbosacral discitis following laparoscopic ventral mesh rectopexy: A rare but potentially serious complication. *Tech Coloproctol.* 2015;19(4):263–5. DOI: 10.1007/s10151-015-1279-4
  69. Mäkelä-Kaikkonen J., Rautio T., Ohinmaa A., Koivurova S., Ohtonen P., Sintonen H., et al. Cost-analysis and quality of life after laparoscopic and robotic ventral mesh rectopexy for posterior compartment prolapse: A randomized trial. *Tech Coloproctol.* 2019;23(5):461–70. DOI: 10.1007/s10151-019-01991-2
  70. Friedman R., Muggia-Sulam M., Freund H.R. Experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(12):789–91. DOI: 10.1007/BF02554750
  71. Madoff R.D., Williams J.G., Wong W.D., Rothenberger D.A., Goldberg S.M. Long-term functional results of colon resection and rectopexy for overt rectal prolapse. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(1):101–4.
  72. Snooks S.J., Henry M.M., Swash M. Anorectal incontinence and rectal prolapse: Differential assessment of the innervation to puborectalis and external anal sphincter muscles. *Gut.* 1985;26(5):470–6. DOI: 10.1136/gut.26.5.470
  73. Penfold J.C., Hawley P.R. Experiences of Ivalon-sponge implant for complete rectal prolapse at St. Mark's Hospital, 1960–70. *Br J Surg.* 1972;59(11):846–8. DOI: 10.1002/bjs.1800591103
  74. O'Brien C.P. Pelvic floor and sphincter neuropathy after childbirth. *Pelvic floor, perineal, and anal sphincter trauma during childbirth: Diagnosis, management and prevention.* Cham: Springer International Publishing, 2024:293–316.
  75. Bouret J.M., De Meeus J.B., Kalfon A., Cancel J. Associated rectal and genital prolapse: Value of Delorme's operation. A case report. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1992;87(4):231–7.
  76. Launer D.P., Fazio V.W., Weakley F.L., Turnhull R.B. Jr., Jagelman D.G., Lavery I.C. The Ripstein procedure: A 16-year experience. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(1):41–5. DOI: 10.1007/BF02553547
  77. McCue J.L., Thomson J.P. Clinical and functional results of abdominal rectopexy for complete rectal prolapse. *Br J Surg.* 1991;78(8):921–3. DOI: 10.1002/bjs.1800780808
  78. Aitola P.T., Hiltunen K.M., Matikainen M.J. Functional results of operative treatment of rectal prolapse over an 11-year period: Emphasis on transabdominal approach. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(5):655–60. DOI: 10.1007/BF02234145

### Information about the authors

**Oleg M. Biryukov** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: birol2009@yandex.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1081-1793>

**Andrey A. Mudrov** — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: aa-mudrov@mail.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

**Alexander Yu. Titov** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: titov\_ay@gnck.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

**Ivan V. Kostarev** — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: djovani\_80@mail.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

**Anton S. Lukianov\*** — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: lookmed@yandex.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-382X>

**Evgeny E. Zharkov** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.

Contact information: zee@gnck.ru;

123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

### Сведения об авторах

**Бирюков Олег Михайлович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: birol2009@yandex.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1081-1793>

**Мудров Андрей Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aa-mudrov@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

**Титов Александр Юрьевич** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: titov\_ay@gnck.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

**Костарев Иван Васильевич** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: djovani\_80@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1778-0571>

**Лукьянов Антон Сергеевич\*** — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lookmed@yandex.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0627-382X>

**Жарков Евгений Евгеньевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zee@gnck.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9731>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Tatyana Yu. Shavrina** — Attending Physician, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology.  
Contact information: tania.2100@yandex.ru;  
123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1155-3048>

**Sergey I. Achkasov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology; Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: achkasovy@mail.ru;  
123423, Moscow, Salyama Adilia str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

**Шаврина Татьяна Юрьевна** — врач-ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tania.2100@yandex.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адиля, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1155-3048>

**Ачкасов Сергей Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: achkasovy@mail.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адиля, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Biryukov O.M., Mudrov A.A., Titov A.Yu., Kostarev I.V.

**Collection and processing of the material:** Biryukov O.M., Lukianov A.S., Shavrina T.Yu.

**Writing of the text:** Biryukov O.M., Lukianov A.S.

**Editing:** Kostarev I.V., Zharkov E.E., Achkasov S.I.

**Proof checking and approval with authors:** Lukianov A.S.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн:** Бирюков О.М., Мудров А.А., Титов А.Ю., Костарев И.В.

**Сбор и обработка материалов:** Бирюков О.М., Лукьянов А.С., Шаврина Т.Ю.

**Написание текста:** Бирюков О.М., Лукьянов А.С.

**Редактирование:** Костарев И.В., Жарков Е.Е., Ачкасов С.И.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Лукьянов А.С.

Submitted: 23.10.2024 Accepted: 28.02.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 23.10.2024 Принята: 28.02.2024 Опубликовано: 30.04.2025



# Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

А.А. Макушина\*, А.С. Трухманов, А.Б. Пономарев, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, П.Г. Ермишина, В.А. Миронова, В.Т. Ивашкин

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

**Цель исследования:** оценить влияние комплексной терапии (ингибитор протонной помпы + ребамипид) на морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода и клинические проявления у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 39 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, которые были рандомизированы на две группы: основную, получавшую комплексную терапию ингибитором протонной помпы омепразолом (20 мг в сутки) в сочетании с ребамипидом (300 мг в сутки); и группу сравнения, которая получала монотерапию омепразолом (20 мг в сутки). Продолжительность курса терапии составила 4 недели. Все методы обследования проводились до и после лечения. Для оценки морфофункциональных показателей слизистой оболочки пищевода было проведено стандартное гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода путем окраски гематоксилином и эозином, межклеточные пространства оценивались при помощи морфометрии. Изменения плотных контактов оценивались по экспрессии белков плотных контактов — клаудина-1, -4 и окклюдина методом иммуногистохимии. Наличие и выраженность симптомов оценивались с применением балльной шкалы Лайкерта.

**Результаты.** В группе комплексной терапии после лечения отмечалось снижение выраженности изжоги ( $p < 0,001$ ) и отрыжки ( $p = 0,004$ ). Симптомы изжоги отсутствовали или были слабо выражены у 63,7 % пациентов, отрыжки — у 72,4 %. В группе сравнения было выявлено статистически значимое уменьшение изжоги ( $p < 0,001$ ), однако у 53 % пациентов сохранялась умеренная или значительно выраженная изжога. При анализе морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода в группе комбинированной терапии после лечения отмечалось значительное снижение эозинофильной инфильтрации ( $p = 0,030$ ). При оценке экспрессии белков плотных контактов после лечения отмечено повышение экспрессии окклюдина в обеих группах, имеющее достоверное отличие в группе монотерапии ингибитором протонной помпы ( $p = 0,046$ ).

**Заключение.** Применение комбинированной терапии в составе ингибитора протонной помпы и ребамипида является безопасным лечебным подходом, способным приводить к значительному улучшению симптомов у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Комплексная терапия привела к значительному уменьшению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода. В обеих группах выявлено повышение экспрессии окклюдина, отвечающего за целостность межклеточных контактов. Для окончательного подтверждения клинической эффективности комбинированной терапии необходимы дополнительные клинические исследования с увеличенной выборкой и длительным периодом наблюдения.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, неэрозивная рефлюксная болезнь, эпителиопротективная терапия, белки плотных контактов

**Для цитирования:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А., Ивашкин В.Т. Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>

## The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease

Anastasiia A. Makushina\*, Alexander S. Trukhmanov, Andrey B. Ponomarev, Olga A. Storonova, Anna V. Paraskevoval, Polina G. Ermishina, Victoria A. Mironova, Vladimir T. Ivashkin

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

**Aim:** to evaluate the effect of combined therapy with a proton pump inhibitor and rebamipide on clinical manifestations and morphofunctional changes in the esophageal mucosa in patients with non-erosive reflux disease.

**Materials and methods.** The study included 39 patients with non-erosive reflux disease randomized into the main group (omeprazole 20 mg/day + rebamipide 300 mg/day) and the comparison group (omeprazole 20 mg/day). The duration of treatment was 4 weeks. Histological examination of esophageal mucosa biopsies (hematoxylin-eosin staining), morphometry of intercellular spaces, and immunohistochemical assessment of tight junction protein expression (claudin-1, -4, occludin) were performed. Symptoms were evaluated using the Likert scale.

**Results.** The combined therapy group showed significant reductions in heartburn severity ( $p < 0.001$ ) and belching ( $p = 0.004$ ), with absent/mild symptoms in 63.7 and 72.4 % of patients, respectively. In the proton pump inhibitor monotherapy group, 53 % of patients retained moderate or severe heartburn. Morphologically, the combined group demonstrated reduced eosinophilic infiltration ( $p = 0.030$ ). Occludin expression increased in both groups but reached statistical significance only in the monotherapy group ( $p = 0.046$ ).

**Conclusion.** The combined therapy with proton pump inhibitor and rebamipide improves symptoms and morphological outcomes in non-erosive reflux disease. Increased occludin expression suggests restored integrity of intercellular junctions. Further studies with larger cohorts and extended follow-up are needed to confirm these findings.

**Keywords:** proton pump inhibitors, non-erosive reflux disease, epithelial protective therapy, tight junction proteins

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

**For citation:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevoval A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A., Ivashkin V.T. The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>

### Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищевода-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса [1]. Современные данные указывают, что распространенность ГЭРБ в мире достигает 13,98 % [2], при этом большинство случаев приходится на неэрозивную форму заболевания, которая характеризуется симптомами, снижающими качество жизни, при отсутствии эрозий в пищеводе на фоне отмены антисекреторной терапии [3]. Помимо высокой заболеваемости, актуальность проблемы ГЭРБ в клинической практике обусловлена ростом рефрактерных к проводимой антисекреторной терапии случаев заболевания [4, 5].

Слизисто-эпителиальный барьер служит основным защитным фактором слизистой оболочки (СО) пищевода от повреждающего воздействия рефлюктата. Ключевым элементом эпителиального барьера являются плотные контакты апикальной части цитоплазматической мембраны. Обеспечивая прочную механическую связь клеток и осуществляя контроль транспортировки веществ по межклеточным пространствам, они регулируют целостность и проницаемость СО. К белкам плотных контактов относятся клаудины, окклюдин, молекулы адгезии и белок

запирающей зоны (*zonula occludens*) [6, 7]. В ряде исследований было показано, что патологическое воздействие рефлюктата на СО пищевода вызывает расширение межклеточных пространств и снижение экспрессии белков плотных контактов на мембране эпителиоцитов. Данные изменения приводят к повышению проницаемости СО пищевода и, как следствие, к проникновению желудочного содержимого в более глубокие слои пищевода, где происходит развитие и поддержание хронического воспалительного процесса, а также активация афферентных ноцирецепторов, что приводит к возникновению симптомов [8–14]. Таким образом, повышение эпителиальной проницаемости лежит в основе развития и прогрессирования заболевания, а также возникновения симптомов у пациентов с ГЭРБ [15].

Ревамипид — эпителиопротективный препарат, который широко применяется в лечении и предотвращении повреждений желудка, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами и инфекцией *Helicobacter pylori* [16, 17]. Основные механизмы противовоспалительного и цитопротективного действия ревамипида включают стимуляцию синтеза простагландинов через экспрессию циклооксигеназы-2, индукцию секреции слизи, нейтрализацию свободных радикалов, ингибирование активации нейтрофилов, а также подавление продукции цитокинов лейкоцитами и клетками

эпителии желудка [18–21]. Ряд работ посвящен изучению эпителиопротективного эффекта ребамипида на СО пищевода. В исследовании T.G. Gweon et al. [8] изучалось влияние комплексной терапии, состоящей из ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ребамипида, на экспрессию белков плотных контактов в СО пищевода у крыс с индуцированной ГЭРБ. Результаты показали, что уровни экспрессии клаудина-3 и клаудина-4 были значительно выше в группе животных, получавших комбинацию ИПП и ребамипида, по сравнению с группой, получавшей только ИПП, и контрольной группой.

В исследовании S.M. Yoon et al. [22] принимали участие 139 пациентов с ГЭРБ, в том числе 50 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), которые были разделены на две группы. Одна группа на протяжении 8 недель получала комбинированную терапию с ИПП и ребамипидом, вторая — ИПП и плацебо. Согласно полученным результатам, через 8 недель лечения у пациентов с НЭРБ, получавших комплексную терапию, наблюдалось статистически значимое снижение количества лимфоцитов, а также уменьшение размеров межклеточных пространств в эпителии пищевода по сравнению с группой, принимавшей ИПП и плацебо. Таким образом, повышение барьерной функции эпителиальных клеток через регуляцию экспрессии и локализации белков плотных контактов является потенциальной мишенью для достижения длительной ремиссии у пациентов с НЭРБ.

Комбинированная эпителиопротективная и кислотоснижающая терапия представляет собой перспективный подход для улучшения барьерной функции СО пищевода, облегчения симптомов и достижения длительной ремиссии за счет воздействия на основные звенья патогенеза заболевания.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Данное рандомизированное проспективное однокцентровое исследование проводилось на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Участие в исследовании предлагалось пациентам от 18 до 75 лет с диагнозом «неэрозивная рефлюксная болезнь». Диагнозы были подтверждены при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточной рН-импедансометрии.

Критериями, не позволяющими включить пациента в исследование, являлись: возраст < 18 лет, беременность, осложненные формы ГЭРБ, сопутствующие заболевания пищевода (эозинофильный эзофагит, инфекционный эзофагит, ахалазия кардии и кардиоспазм, склеродермия), тяжелые сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек 4–5-й ст.; хроническая сердечная недостаточность выше III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

(New York Heart Association, NYHA); хроническая обструктивная болезнь легких выше 3-й ст. по классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD); психиатрические заболевания, онкологические заболевания.

Пациенты исключались из исследования в случае: добровольного подписанного пациентом отзыва согласия на участие в исследовании; беременности; нежелательного явления, связь которого с приемом исследуемого препарата классифицирована как определенная, вероятная или возможная; если пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое может повлиять на исследуемые параметры эффективности; нарушения протокола, которое, по мнению исследователя, является значимым для результатов клинического исследования.

Методом простой рандомизации (с помощью генератора случайных чисел) пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В основной группе пациенты получали комбинированную терапию: 20 мг омепразола (ОМЕЗ®; «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) и 300 мг ребамипида (Ребагит®; PRO.MED.CS Praha, a.s., Чешская Республика) в сутки в течение 4 недель. Участники контрольной группы получали монотерапию омепразолом (ОМЕЗ®; «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) в дозировке 20 мг ежедневно в течение 4 недель.

Для оценки влияния терапии на морфофункциональное состояние пищевода в представленных группах пациентов до начала терапии и после окончания лечения была проведена ЭГДС с прицельным забором материала для гистологического исследования из СО дистального отдела пищевода на 2 см выше кардиоэзофагеального перехода. Была проведена четырехквadrантная биопсия (по передней, задней, правой и левой стенкам пищевода). Образцы биоптатов размещены в 10%-ном нейтральном формалине и залиты в парафин. С каждого блока готовились серийные парафиновые срезы (в количестве не менее 22) толщиной 4–5 микрон. Срезы фиксировали на предметные стекла, покрытые адгезивом. Степень микроскопического поражения оценивалась в биоптате с наиболее выраженными воспалительными изменениями с использованием стандарта применения гистологических маркеров при оценке микроскопических повреждений СО пищевода пациентов с ГЭРБ — «The Esohisto project», опубликованного в 2009 г. и дополненного в 2011 г. международно независимой группой врачей-патологов [23, 24].

Иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводились на депарафинированных срезах толщиной 4–5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES-слоем. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к клаудину-1, -4 и окклюдину (Servicebio Technology Ltd., Бельгия). Для визуализации места связывания антитела с антигеном использовали пероксидазу

хрена, в присутствии субстрата — перекиси водорода — и колориметрического реактива с 3,3-диаминобензидином. Результаты ИГХ-исследования оценивались по общепринятой методике в баллах полуколичественным методом в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции проводилась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20 % окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40 % окрашенных клеток; 6 баллов — более 40 % окрашенных клеток. Экспрессия белков плотных контактов оценивалась по мембранному окрашиванию.

Оценка жалоб проводилась с применением балльной шкалы Лайкерта, чтобы обеспечить стандартизированный подход оценки имеющихся жалоб. Пациенту было предложено оценить частоту и тяжесть каждого из симптомов ГЭРБ (изжога, боль за грудиной, регургитация, отрыжка) с градацией

от 1 до 5, где: «1» — симптом отсутствует; «2» — симптом слабовыраженный, его можно не замечать, если не думать об этом; «3» — симптом умеренно выраженный; «4» — симптом значительно выраженный; «5» — симптом постоянный, нарушает ежедневную активность.

Подписанные добровольные информированные согласия были получены от каждого пациента. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике Сеченовского Университета (выписка из протокола № 03-23 от 16.02.2023).

#### Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели,

**Таблица 1.** Исходные характеристики клинической картины до лечения согласно опроснику Лайкерта

**Table 1.** Baseline symptom severity distribution between groups according to Likert scale

Показатели <i>Symptom</i>	Категории <i>Category</i>	Терапия <i>Therapy</i>		<i>p</i>
		Группа сравнения <i>Control group</i>	Основная группа <i>Main group</i>	
Изжога <i>Heartburn</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,351
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	0 (0,0 %)	3 (13,6 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	5 (22,7 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	8 (47,1 %)	7 (31,8 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	4 (23,5 %)	7 (31,8 %)	
Регургитация <i>Regurgitation</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	12 (70,6 %)	17 (77,3 %)	0,812
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	1 (5,9 %)	1 (4,5 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	2 (11,8 %)	1 (4,5 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	2 (11,8 %)	2 (9,1 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
Отрыжка <i>Belching</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	10 (58,8 %)	6 (27,3 %)	0,351
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	2 (11,8 %)	4 (18,2 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	8 (36,4 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	1 (5,9 %)	3 (13,6 %)	
Боль за грудиной <i>Chest pain</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	17 (100,0 %)	21 (95,5 %)	1,000
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	

выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1-Q3$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна — Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный  $t$ -критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди включенных в исследование 39 пациентов с диагнозом НЭРБ 30,8 % составили женщины

( $n = 12$ ) и 69,2 % — мужчины ( $n = 27$ ). Средний возраст пациентов —  $40,21 \pm 12,47$  года. Все участники при помощи метода простой рандомизации были подразделены на две группы — основную и контрольную. В соответствии с распределением была назначена схема лечения. Основная группа состояла из 22 пациентов, которые получали комбинированную терапию ИПП и ребамипидом в течение 4 недель. Контрольная группа включала 17 пациентов, получавших монотерапию ИПП в течение 4 недель. Длительность симптомов участников исследования в среднем составила 48 (12; 99) месяцев. Таблица 1 демонстрирует исходные характеристики клинической картины двух групп согласно опроснику Лайкерта; показатели однородные, статистически значимой разницы между группами не выявлено. При сравнительном анализе гистологических и иммуногистохимических показателей между группами до лечения достоверной разницы также не было выявлено ( $p > 0,05$ ). В течение периода исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений. Статистический анализ проводился по фактически полученному вмешательству (per protocol).

### Оценка динамики симптомов на фоне лечения

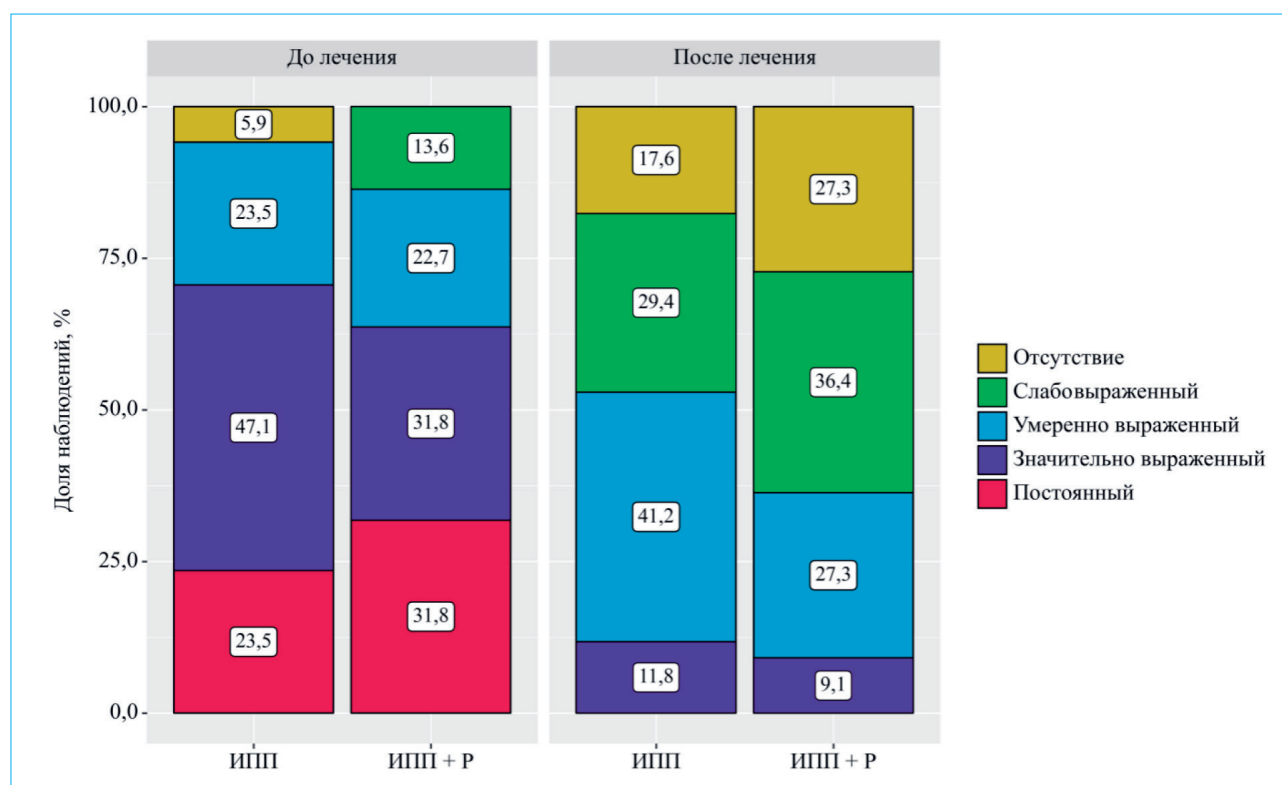
Согласно опроснику Лайкерта при анализе симптома «изжога» по окончании курса лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение ( $p < 0,001$ ). Однако при сравнении результатов лечения между группами статистически

**Таблица 2.** Выраженность симптома «изжога» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта  
**Table 2.** Heartburn severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

Терапия <i>Therapy</i>	Градация симптома <i>Symptom severity grade</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		$p$
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)	<0,001*
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	0 (0,0 %)	5 (29,4 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	7 (41,2 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	8 (47,1 %)	2 (11,8 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	4 (23,5 %)	0 (0,0 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	0 (0,0 %)	6 (27,3 %)	<0,001*
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	3 (13,6 %)	8 (36,4 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	5 (22,7 %)	6 (27,3 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	7 (31,8 %)	2 (9,1 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	7 (31,8 %)	0 (0,0 %)	
$p$		0,351	0,766	—

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* — differences are significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 1.** Выраженность симптома «изжога» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

**Figure 1.** Heartburn severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

значимых различий обнаружено не было ( $p = 0,766$ ) (табл. 2). На момент завершения лечения в группе пациентов, получавших комплексную терапию, у 63,7 % симптомы изжоги отсутствовали или были незначительно выражены, полная клиническая ремиссия достигнута у 27,3 %. В контрольной группе у 53 % пациентов изжога оставалась умеренной или значительной, а полная клиническая ремиссия наблюдалась у 17,6 % (рис. 1).

При анализе симптома «регургитация» статистически значимых изменений до и после лечения в обеих группах отмечено не было ( $p = 0,102$ ). В группе пациентов, получавших монотерапию ИПП, ни один из участников не предъявлял жалоб на боли за грудиной, поэтому статистический анализ данного симптома не проводился.

Анализ симптома «отрыжка» выявил значимые различия в основной группе на фоне лечения ( $p = 0,004$ ) (табл. 3) — 72,7 % пациентов отметили улучшение или полное исчезновение симптома после терапии (рис. 2).

#### **Оценка динамики гистологических изменений на фоне лечения**

Морфологическая характеристика эзофагита у пациентов с НЭРБ в большинстве случаев характеризовалась расширением межклеточных промежутков и спонгиозом средней выраженности; удлинение сосудисто-стромальных сосочков на 50–75 % и гиперемия сосудов собственной пластинки

средней степени отмечались у большинства пациентов (табл. 4). Атрофические изменения в СО пищевода не наблюдались ни у кого из обследованных. После проведенного лечения статистически значимых изменений в таких показателях, как ширина межклеточных промежутков, лейкоцитарная и моноцитарная инфильтрация, гиперплазия базального слоя, спонгиоз, удлинение сосудисто-стромальных сосочков, не было зафиксировано ни в одной из групп ( $p > 0,05$ ). Тем не менее в группе комплексной терапии после лечения отмечалось уменьшение эозинофильной инфильтрации СО пищевода ( $p = 0,030$ ) (табл. 5).

#### **Оценка динамики экспрессии белков плотных контактов**

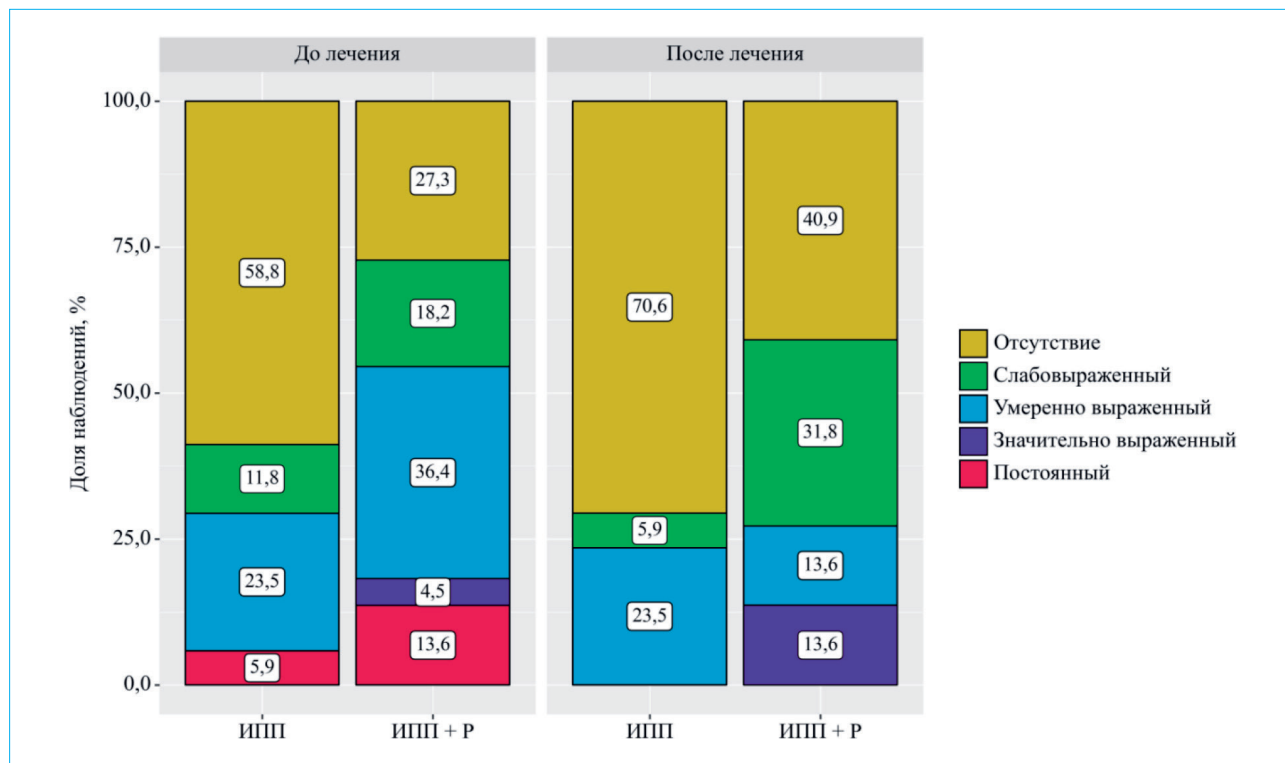
По результатам ИГХ-исследования в группе комплексной терапии у 40 % пациентов уровень мембранной экспрессии клаудина-1 в эпителиоцитах после лечения достиг более 40 % окрашенных клеток, что в 2 раза превышает исходные показатели (рис. 3). Эти изменения, однако, не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,389$ ). В контрольной группе динамика экспрессии белка была аналогичной, но статистически значимых различий до и после терапии также не зафиксировано ( $p = 0,465$ ). В группе комплексной терапии у 100 % пациентов зафиксировано повышение экспрессии клаудина-4 свыше 40 % (рис. 4). Отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с малым

**Таблица 3.** Выраженность симптома «отрыжка» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта  
**Table 3.** Belching severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

Терапия <i>Therapy</i>	Градация симптома <i>Symptom severity grade</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		<i>p</i>
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	10 (58,8 %)	12 (70,6 %)	0,129
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	Отсутствие <i>Absent</i>	6 (27,3 %)	9 (40,9 %)	0,004*
	Слабовыраженный <i>Mild</i>	4 (18,2 %)	7 (31,8 %)	
	Умеренно выраженный <i>Moderate</i>	8 (36,4 %)	3 (13,6 %)	
	Значительно выраженный <i>Severe</i>	1 (4,5 %)	3 (13,6 %)	
	Постоянный <i>Constant</i>	3 (13,6 %)	0 (0,0 %)	
<i>p</i>		0,351	0,056	—

**Примечание:** \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* – differences are significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 2.** Выраженность симптома «отрыжка» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

**Figure 2.** Belching severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

**Таблица 4.** Исходные характеристики морфологических показателей слизистой оболочки пищевода согласно результатам гистологического исследования

**Table 4.** Baseline characteristics of morphological parameters of esophageal mucosa according to the results of histological examination

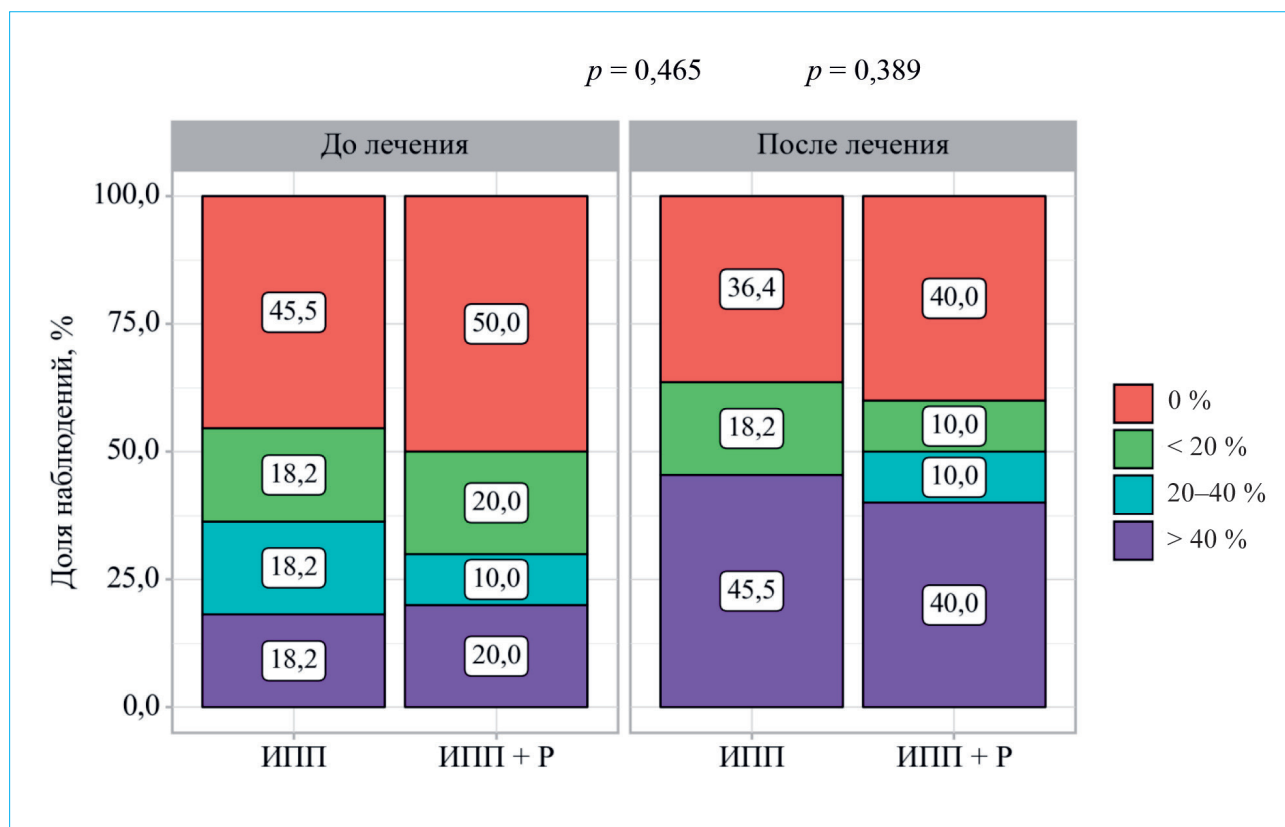
Показатели до лечения <i>Baseline characteristics</i>	Категории <i>Categories</i>	Терапия <i>Therapy</i>	
		Группа сравнения <i>Control group</i>	Основная группа <i>Main group</i>
Спонгиоз <i>Spongiosis</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	4 (18,2 %)
	Средняя <i>Mild</i>	13 (76,5 %)	16 (72,7 %)
	Выраженная <i>Severe</i>	3 (17,6 %)	2 (9,1 %)
Ширина межклеточных промежутков <i>Width of intercellular spaces</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	1 (5,9 %)	4 (18,2 %)
	Невыраженная (диаметр < 1 лимфоцита) <i>Mild (width &lt; 1 lymphocyte diameter)</i>	13 (76,5 %)	16 (72,7 %)
	Выраженная (диаметр ≥ 1 лимфоцита) <i>Pronounced (width ≥ 1 lymphocyte diameter)</i>	3 (17,6 %)	2 (9,1 %)
Эозинофильная инфильтрация <i>Eosinophilic infiltration</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	15 (88,2 %)	15 (68,2 %)
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	2 (11,8 %)	3 (13,6 %)
	> 2 клеток <i>&gt; 2 cells</i>	0 (0,0 %)	4 (18,2 %)
Лейкоцитарная инфильтрация <i>Leukocytic infiltration</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	9 (52,9 %)	10 (45,5 %)
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	8 (47,1 %)	9 (40,9 %)
	> 2 клеток <i>&gt; 2 cells</i>	0 (0,0 %)	3 (13,6 %)
Мононуклеарная инфильтрация <i>Mononuclear infiltration</i>	0–9 клеток <i>0–9 cells</i>	16 (94,1 %)	20 (90,9 %)
	10–30 клеток <i>10–30 cells</i>	1 (5,9 %)	2 (9,1 %)
Базальноклеточная гиперплазия <i>Basal cell hyperplasia</i>	< 15 %	16 (94,1 %)	22 (100,0 %)
	15–30 %	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Удлинение сосудисто-стромальных сосочков <i>Elongation of vascular-stromal papillae</i>	< 50 %	5 (29,4 %)	6 (27,3 %)
	50–75 %	11 (64,7 %)	16 (72,7 %)
	> 75 %	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)
Гиперемия сосудов собственной пластинки <i>Hyperemia of lamina propria vessels</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	4 (23,5 %)	5 (22,7 %)
	Средняя <i>Mild</i>	8 (47,1 %)	13 (59,1 %)
	Выраженная <i>Severe</i>	5 (29,4 %)	4 (18,2 %)
Атрофия многослойного плоского эпителия <i>Atrophy of stratified squamous epithelium</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	17 (100,0 %)	22 (100,0 %)

**Таблица 5.** Динамика выраженности эозинофильной инфильтрации на фоне лечения  
**Table 5.** Post-treatment dynamics of eosinophilic infiltration severity

Терапия <i>Therapy</i>	Категории <i>Categories</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		<i>p</i>
		Эозинофильная инфильтрация, до лечения <i>Eosinophilic infiltration, before treatment</i>	Эозинофильная инфильтрация, после лечения <i>Eosinophilic infiltration, after treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	15 (88,2 %)	16 (94,1 %)	0,564
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	2 (11 %)	1 (5,9 %)	
	> 2 клеток <i>&gt; 2 cells</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	15 (68,2 %)	20 (90,9 %)	0,030*
	1–2 клетки <i>1–2 cells</i>	3 (13,6 %)	2 (9,1 %)	
	> 2 клеток <i>&gt; 2 cells</i>	4 (18,2 %)	0 (0,0 %)	
<i>p</i>		0,164	1,000	—

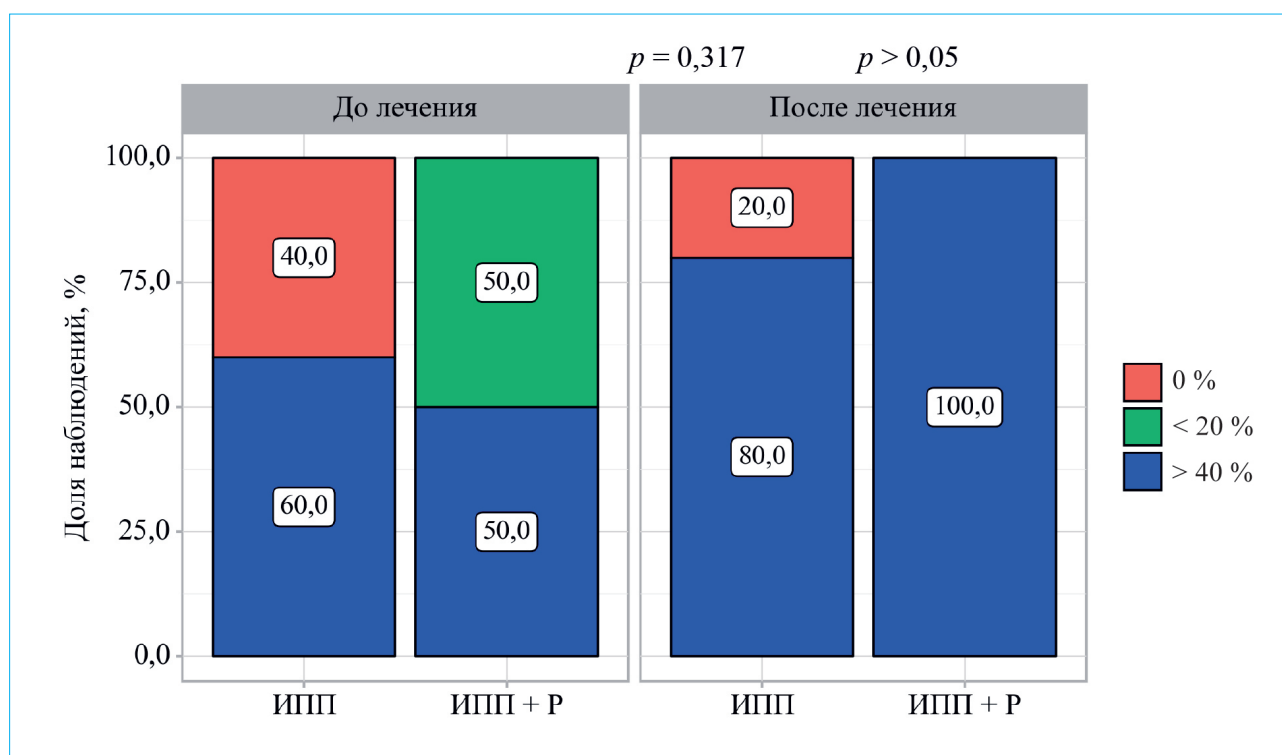
**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* — differences are significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 3.** Экспрессия клаудина-1 на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

**Figure 3.** Claudin-1 expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination



**Рисунок 4.** Экспрессия клаудина-4 на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

**Figure 4.** Claudin-4 expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination

размером выборки. При оценке экспрессии окклюдина в группе монотерапии ИППП после лечения выявлены статистически значимые изменения ( $p = 0,046$ ) — у 55,6 % участников экспрессия белка достигла более 40 % (табл. 6). В группе комплексной терапии прослеживалась тенденция роста экспрессии белка, хотя изменение показателей до и после лечения не было выраженным ( $p = 0,317$ ) (рис. 5).

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что комбинация ИППП и ребамипида существенно снижает клинические проявления НЭРБ, включая изжогу и отрыжку, даже после завершения лечения. Хотя статистически значимых различий между методами лечения не обнаружено, в группе комплексной терапии было отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов: на момент окончания лечения у 63,7 % симптомы изжоги отсутствовали или были незначительно выражены, полной клинической ремиссии достигли 27,3 %. Что касается отрыжки, то до начала лечения она отсутствовала или проявлялась слабо у 45,5 % пациентов, тогда как после терапии этот показатель вырос до 72,7 %. Эти данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [25, 26], демонстрирующих преимущество терапии ИППП и ребамипида в улучшении клинической картины у пациентов с ГЭРБ.

Так, S.J. Hong et al. [25] оценивали интенсивность жалоб, таких как изжога, эпигастральная боль, чувство тяжести в эпигастрии и рвота у пациентов с ГЭРБ до и после комбинированной терапии эзомепразолом и ребамипидом в сравнении с монотерапией эзомепразолом. Полученные данные продемонстрировали более высокую эффективность комбинированной терапии в купировании симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИППП. В другом исследовании оценивалась роль ребамипида в терапии пациентов с рецидивирующим течением ГЭРБ. Показано, что у пациентов с ГЭРБ, получавших ребамипид и ИППП, отмечалось выраженное снижение продукции мРНК провоспалительного цитокина IL-8. При контрольном осмотре через год после завершения комбинированной терапии рецидивы симптомов у пациентов, принимавших ребамипид и ИППП, встречались в 2,5 раза реже, чем у тех, кто принимал только ИППП. Что подчеркивает способность ребамипида не только облегчить симптомы болезни на этапе активного лечения, но и обеспечить более устойчивую ремиссию в долгосрочной перспективе [26].

При оценке гистологической картины СО пищевода после проведенного лечения важным морфологическим результатом в нашем исследовании стало снижение эозинофильной инфильтрации в группе комбинированной терапии, что свидетельствует о противовоспалительном потенциале

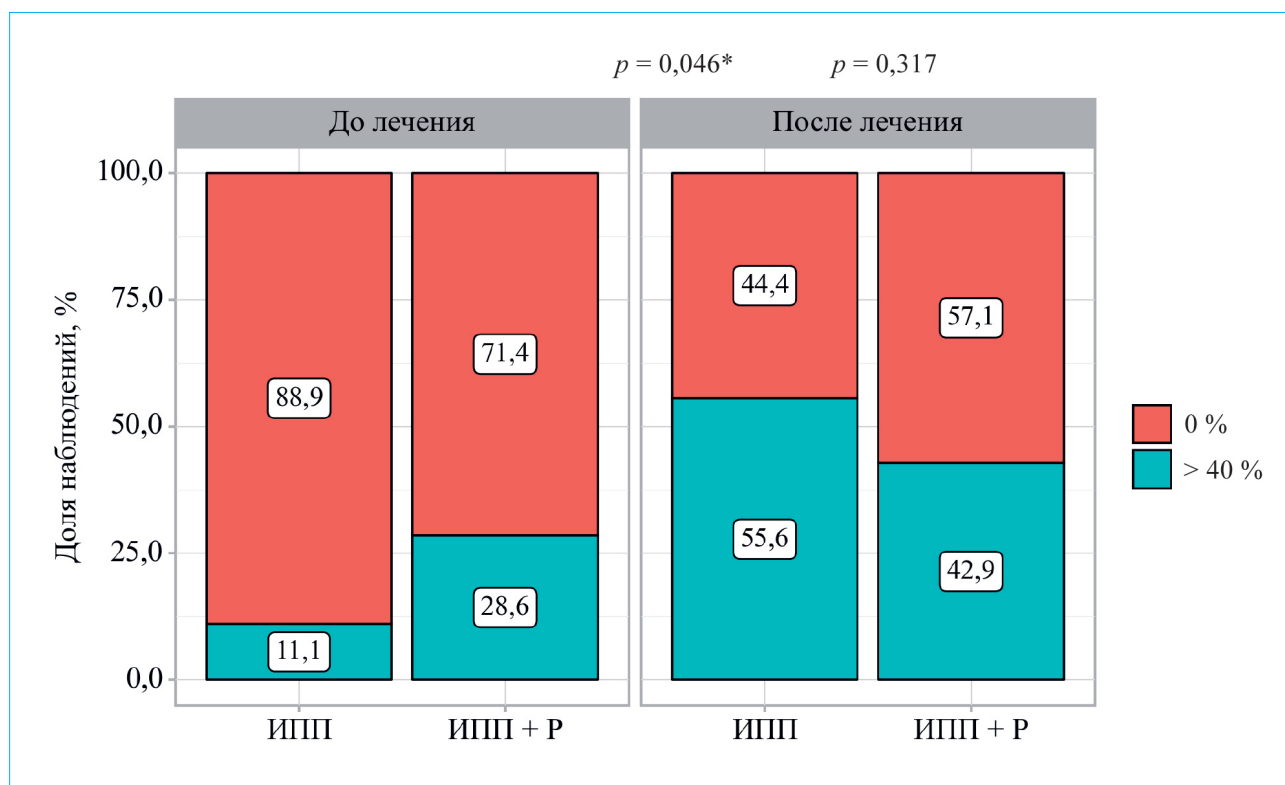
**Таблица 6.** Экспрессия окклюдина на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

**Table 6.** Occludin expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination

Терапия <i>Therapy</i>	Показатели <i>Parameters</i>	Этапы наблюдения <i>Observation time points</i>		<i>p</i>
		До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	
Группа сравнения <i>Control group</i>	0 %	8 (88,9 %)	4 (44,4 %)	0,046*
	> 40 %	1 (11,1 %)	5 (55,6 %)	
Основная группа <i>Main group</i>	0 %	5 (71,4 %)	4 (57,1 %)	0,317
	> 40 %	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	
<i>p</i>		0,550	1,000	—

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* — differences are significant ( $p < 0.05$ ).



**Рисунок 5.** Экспрессия окклюдина на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования; \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

**Figure 5.** Occludin expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination; \* — differences are significant ( $p < 0.05$ )

ребамипида. По данным проведенного иммуногистохимического исследования, в обеих группах отмечен рост экспрессии окклюдина. Примечательно, что в экспериментальных моделях на крысах [8] комбинация ИПП и ребамипида продемонстрировала значимое увеличение экспрессии клаудина-3 и клаудина-4 по сравнению с контрольной группой. Это согласуется с данными о том,

что снижение уровня клаудинов-3 и -4 характерно для пациентов с ГЭРБ [27–29], а их восстановление может уменьшать проницаемость слизистой.

Основным ограничением в нашем исследовании был небольшой объем выборки, что могло повлиять на оценку статистической значимости изменений экспрессии белков плотных контактов. Кроме того, четырехнедельный период наблюдения мог

оказаться недостаточным для оценки долговременных эффектов терапии. Полученные данные подчеркивают необходимость проведения крупных исследований с длительным периодом наблюдения для уточнения роли ребамипида в комплексном лечении НЭРБ.

## Литература / References

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драккина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–35. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–35. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135
- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.-U.-D., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
- Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Рефрактерная форма неэрозивной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(1):40–50. [Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. Refractory non-erosive reflux disease: Characteristics of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):40–50. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/17275784-2024-1-40-50
- Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. Histology, cytology and embryology. 3rd ed., corrected and supplemented. Moscow: "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo" Publ., 2016. (In Russ.)].
- Oshima T., Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):768–78. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z
- Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M., et al. Additive effects of rebamipide plus proton pump inhibitors on the expression of tight junction proteins in a rat model of gastro-esophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46–50. DOI: 10.5009/gnl17078
- Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e14022. DOI: 10.1111/nmo.14022
- Björkman E.V.C., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastro-esophageal reflux disease: Functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–26. DOI: 10.3109/0365521.2013.828772
- Farré R., Fornari F., Blondeau K., Vieth M., De Vos R., Bisschops R., et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut*. 2010;59(2):164–9. DOI: 10.1136/gut.2009.194191
- van Malenstein H., Farré R., Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):1021–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x
- Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P.L., et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x
- Chen X., Oshima T., Shan J., Fukui H., Watari J., Miwa H. Bile salts disrupt human esophageal squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(2):199–208. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2011
- Демур Т.А. Пищевод Барретта как предраковое состояние, особенности экспрессии опухолевых маркеров: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Demura T.A. Barrett's esophagus as a precancerous condition, features of tumor marker expression: *Cand. Sci. (Med.) Dissertation*. Moscow, 2008. (In Russ.)].
- Cheng E., Zhang X., Huo X., Yu C., Zhang Q., Wang D.H., et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302250
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драккина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Inter-

## Заключение

Ребамипид представляет собой перспективный компонент терапии рефлюксной болезни, особенно у пациентов с выраженным воспалением. Целесообразно дальнейшее изучение его эффектов в крупных исследованиях с длительным периодом наблюдения.

- regional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
18. Sakurai K., Sasabe H., Koga T., Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: Identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res*. 2004;38(5):487–94. DOI: 10.1080/1071576042000209808
  19. Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T., Sakurai K., Yamasaki K., Uchida M., et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: Electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(1):117–23. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6
  20. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
  21. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E., et al. 15th anniversary of rebamipide: Looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
  22. Yoon S.M., Ji J.W., Kim D.H., Kim H.W., Kim K.B., Choi S., et al. 11 — The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: A multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2019;156(6 Suppl 1):S-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)36783-6
  23. Yeran L., Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Vieth M., Sharma P., et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: The Esohisto project. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2656–65. DOI: 10.1007/s10620-011-1624-z
  24. Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Takubo K., Vieth M., Yeran L., et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: The Esohisto project. *Hum Pathol*. 2010;41(2):223–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.016
  25. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–6. DOI: 10.5009/gnl15537
  26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: Synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9
  27. Kim J.J., Kim N., Park J.H., Kim Y.S., Lee S.M., Lee D.H., et al. Comparison of tight junction protein-related gene mRNA expression levels between male and female gastroesophageal reflux disease patients. *Gut Liver*. 2018;12(4):411–9. DOI: 10.5009/gnl17419
  28. Asaoka D., Miwa H., Hirai S., Ohkawa A., Kurosaawa A., Kawabe M., et al. Altered localization and expression of tight-junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. *J Gastroenterol*. 2005;40(8):781–90. DOI: 10.1007/s00535-005-1628-6
  29. Oguro M., Koike M., Ueno T., Asaoka D., Mori H., Naga-hara A., et al. Dissociation and dispersion of claudin-3 from the tight junction could be one of the most sensitive indicators of reflux esophagitis in a rat model of the disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(5):629–38. DOI: 10.1007/s00535-011-0390-1

### Сведения об авторах

**Макушина Анастасия Алексеевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: makushinanast@gmail.com;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

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

Контактная информация: trukhmanov\_a\_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Пономарев Андрей Борисович** — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ponomarev\_a\_b@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-4620>

### Information about the authors

**Anastasiia A. Makushina\*** — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: makushinanast@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Andrey B. Ponomarev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: ponomarev\_a\_b@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-4620>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Сторонова Ольга Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

**Параскевова Анна Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: paraskevova\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Ермишина Полина Георгиевна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1601-8256>

**Миронова Виктория Андреевна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2923-5466>

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

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

## Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.

**Сбор и обработка материалов:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А.

**Статистический анализ:** Макушина А.А.

**Написание текста:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А.

**Редактирование:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Макушина А.А.

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

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

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

Contact information: paraskevova\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Polina G. Ermishina** — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1601-8256>

**Victoria A. Mironova** — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2923-5466>

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

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

## Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

**Collection and processing of the material:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A.

**Statistical processing:** Makushina A.A.

**Writing of the text:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A.

**Editing:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

**Proof checking and approval with authors:** Makushina A.A.

Поступила: 19.10.2024 Принята: 18.03.2025 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 19.10.2024 Accepted: 18.03.2025 Published: 30.04.2025



# The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease

Anastasiia A. Makushina\*, Alexander S. Trukhmanov, Andrey B. Ponomarev, Olga A. Storonova, Anna V. Paraskevova, Polina G. Ermishina, Victoria A. Mironova, Vladimir T. Ivashkin

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

**Aim:** to evaluate the effect of combined therapy with a proton pump inhibitor and rebamipide on clinical manifestations and morphofunctional changes in the esophageal mucosa in patients with non-erosive reflux disease.

**Materials and methods.** The study included 39 patients with non-erosive reflux disease randomized into the main group (omeprazole 20 mg/day + rebamipide 300 mg/day) and the comparison group (omeprazole 20 mg/day). The duration of treatment was 4 weeks. Histological examination of esophageal mucosa biopsies (hematoxylin-eosin staining), morphometry of intercellular spaces, and immunohistochemical assessment of tight junction protein expression (claudin-1, -4, occludin) were performed. Symptoms were evaluated using the Likert scale.

**Results.** The combined therapy group showed significant reductions in heartburn severity ( $p < 0.001$ ) and belching ( $p = 0.004$ ), with absent/mild symptoms in 63.7 and 72.4 % of patients, respectively. In the proton pump inhibitor monotherapy group, 53 % of patients retained moderate or severe heartburn. Morphologically, the combined group demonstrated reduced eosinophilic infiltration ( $p = 0.030$ ). Occludin expression increased in both groups but reached statistical significance only in the monotherapy group ( $p = 0.046$ ).

**Conclusion.** The combined therapy with proton pump inhibitor and rebamipide improves symptoms and morphological outcomes in non-erosive reflux disease. Increased occludin expression suggests restored integrity of intercellular junctions. Further studies with larger cohorts and extended follow-up are needed to confirm these findings.

**Keywords:** proton pump inhibitors, non-erosive reflux disease, epithelial protective therapy, tight junction proteins

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

**For citation:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A., Ivashkin V.T. The Effect of Combined Therapy with a Proton Pump Inhibitor and Rebamipide on the Clinical Course and Morphofunctional Changes of the Esophageal Mucosa in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>

## Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

А.А. Макушина\*, А.С. Трухманов, А.Б. Пономарев, О.А. Сторонова, А.В. Параскевова, П.Г. Ермишина, В.А. Миронова, В.Т. Ивашкин

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

**Цель исследования:** оценить влияние комплексной терапии (ингибитор протонной помпы + ребамипид) на морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода и клинические проявления у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 39 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, которые были рандомизированы на две группы: основную, получавшую комплексную терапию ингибитором протонной помпы омепразолом (20 мг в сутки) в сочетании с ребамипидом (300 мг в сутки); и группу сравнения, которая получала монотерапию омепразолом (20 мг в сутки). Продолжительность курса терапии составила 4 недели. Все методы обследования проводились до и после лечения. Для оценки морфофункци-

ональных показателей слизистой оболочки пищевода было проведено стандартное гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода путем окраски гематоксилином и эозином, межклеточные пространства оценивались при помощи морфометрии. Изменения плотных контактов оценивались по экспрессии белков плотных контактов — клаудина-1, -4 и окклюдина методом иммуногистохимии. Наличие и выраженность симптомов оценивались с применением балльной шкалы Лайкерта.

**Результаты.** В группе комплексной терапии после лечения отмечалось снижение выраженности изжоги ( $p < 0,001$ ) и отрыжки ( $p = 0,004$ ). Симптомы изжоги отсутствовали или были слабо выражены у 63,7 % пациентов, отрыжки — у 72,4 %. В группе сравнения было выявлено статистически значимое уменьшение изжоги ( $p < 0,001$ ), однако у 53 % пациентов сохранялась умеренная или значительно выраженная изжога. При анализе морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода в группе комбинированной терапии после лечения отмечалось значительное снижение эозинофильной инфильтрации ( $p = 0,030$ ). При оценке экспрессии белков плотных контактов после лечения отмечено повышение экспрессии окклюдина в обеих группах, имеющее достоверное отличие в группе монотерапии ингибитором протонной помпы ( $p = 0,046$ ).

**Заключение.** Применение комбинированной терапии в составе ингибитора протонной помпы и ребамипида является безопасным лечебным подходом, способным приводить к значительному улучшению симптомов у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Комплексная терапия привела к значительному уменьшению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода. В обеих группах выявлено повышение экспрессии окклюдина, отвечающего за целостность межклеточных контактов. Для окончательного подтверждения клинической эффективности комбинированной терапии необходимы дополнительные клинические исследования с увеличенной выборкой и длительным периодом наблюдения.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, неэрозивная рефлюксная болезнь, эпителиопротективная терапия, белки плотных контактов

**Для цитирования:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермашина П.Г., Миронова В.А., Ивашкин В.Т. Влияние комплексной терапии ингибитором протонной помпы и ребамипидом на клиническое течение и морфофункциональные изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1695-4615>

## Introduction

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition characterized by a primary impairment of the motor-evacuation function of the upper gastrointestinal tract, dysfunction of the esophagogastric junction, and the presence of pathological gastroesophageal reflux [1]. Modern data indicate that the global prevalence of GERD reaches 13.98 % [2], with the majority of cases classified as the non-erosive form of the disease. This form is marked by symptoms that significantly reduce quality of life, despite the absence of esophageal erosions upon withdrawal of antisecretory therapy [3]. Beyond its high prevalence, the clinical relevance of GERD is further underscored by the increasing incidence of cases refractory to antisecretory therapy [4, 5].

The mucosal-epithelial barrier serves as the primary protective mechanism of the esophageal mucosa (EM) against the damaging effects of refluxate. A key component of this barrier is the tight junctions located in the apical region of the cytoplasmic membrane. These junctions provide mechanical adhesion between cells, regulate substance transport through intercellular spaces, and maintain the integrity and permeability of the

mucosa. Tight junction proteins include claudins, occludin, adhesion molecules, and the *zonula occludens* protein [6, 7]. Studies have demonstrated that pathological refluxate exposure to the esophageal mucosa induces dilation of intercellular spaces and reduced expression of tight junction proteins on epithelial cell membranes. These alterations increase mucosal permeability, enabling gastric contents to penetrate deeper esophageal layers. This process drives chronic inflammation and activates afferent nociceptors, leading to symptom manifestation [8–14]. Thus, heightened epithelial permeability underlies disease progression and symptom development in GERD patients [15].

Rebamipide, an epithelial protective agent, is widely used to treat and prevent gastric mucosal damage caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori* infection [16, 17]. The primary mechanisms of rebamipide's anti-inflammatory and cytoprotective effects include stimulation of prostaglandin synthesis via cyclooxygenase-2 expression, induction of mucus secretion, neutralization of free radicals, inhibition of neutrophil activation, and suppression of cytokine production by leukocytes and gastric epithelial

cells [18–21]. Several studies have focused on rebamipide's mucosal protective effects in the esophageal epithelium. In a study by T.G. Gweon et al. [8], the impact of combined therapy with a proton pump inhibitor (PPI) and rebamipide on tight junction protein expression in the esophageal mucosa was investigated in rats with induced GERD. Results demonstrated that claudin-3 and claudin-4 expression levels were significantly higher in the group receiving PPI plus rebamipide compared to both the PPI-only group and the control group. In a study by S.M. Yoon et al. [22], 139 patients with GERD, including 50 individuals with non-erosive reflux disease (NERD), were divided into two groups. One group received combined therapy with a PPI and rebamipide for 8 weeks, while the other received a PPI and placebo. The results showed that NERD patients treated with the combination therapy exhibited a statistically significant reduction in lymphocyte count and a decrease in the size of intercellular spaces within the esophageal epithelium compared to the PPI-plus-placebo group. These findings suggest that enhancing the barrier function of epithelial cells through the regulation of tight junction protein expression and localization represents a potential therapeutic target for achieving long-term remission in NERD patients.

Combined epithelial-protective and acid-suppressive therapy offers a promising approach to improving esophageal mucosal barrier integrity, alleviating symptoms, and promoting sustained remission by targeting key pathophysiological mechanisms of the disease.

## Materials and methods

### Study Design

This randomized, prospective, single-center study was conducted at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Participants were recruited from patients aged 18 to 75 years with a confirmed diagnosis of non-erosive reflux disease (NERD). Diagnosis was verified using esophagogastroduodenoscopy (EGD) and 24-hour pH-impedance monitoring.

Exclusion criteria: age < 18 years; pregnancy; complicated GERD (e.g., erosions, strictures, Barrett's esophagus); concurrent esophageal disorders (eosinophilic esophagitis, infectious esophagitis, achalasia, cardiospasm,

scleroderma); severe comorbidities (chronic kidney disease of stages 4–5; congestive heart failure > class III according to NYHA (New York Heart Association); chronic obstructive pulmonary disease > stage 3 according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); psychiatric disorders); malignancy. Reasons for post-enrollment withdrawal: voluntary withdrawal of signed informed consent; pregnancy; adverse events classified as definite, probable, or possibly related to the study drug; requirement for additional therapies affecting efficacy parameters; protocol violations deemed significant by the investigator to the study outcomes.

Patients were randomized using a simple randomization method (via a random number generator) into the main group and the control group. The patients in the main group received combination therapy with omeprazole 20 mg (OMEZ®; Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India) and rebamipide 300 mg (Rebagit®; PRO.MED.CS Praha, a.s., Czech Republic) daily for 4 weeks. The control group received omeprazole monotherapy 20 mg (OMEZ®; Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India) daily for 4 weeks.

To evaluate the impact of therapy, EGD with targeted biopsy sampling from the distal esophageal mucosa (2 cm above the gastro-esophageal junction) was performed in both groups before and after treatment. A four-quadrant biopsy (anterior, posterior, right, and left esophageal walls) was conducted. Biopsy specimens were fixed in 10 % neutral buffered formalin and embedded in paraffin. Serial paraffin sections (minimum 22 serial sections per block) with a thickness of 4–5 microns were prepared. Sections were mounted on adhesive-coated glass slides. Microscopic lesions were assessed in the biopsy specimen showing the most pronounced inflammatory changes, based on the standardized histopathological criteria outlined in "The Esohisto Project"—a protocol for evaluating microscopic esophageal mucosal damage in GERD patients, published in 2009 and updated in 2011 by an international independent panel of pathologists [23, 24].

Immunohistochemical (IHC) reactions were performed on deparaffinized sections (4–5 µm thick) mounted on APES-coated glass slides. The following primary monoclonal antibodies were used: Claudin-1, Claudin-4, Occludin (Servicebio Technology, Ltd., Belgium). Antigen-antibody binding was detected using

horseradish peroxidase with hydrogen peroxide as a substrate and 3,3'-diaminobenzidine as the chromogen. Protein expression was evaluated using a standardized 6-point semi-quantitative scoring system based on the percentage of stained nuclei: 2 points —  $\leq 20$  % stained cells; 4 points — 20–40 % stained cells; 6 points —  $> 40$  % stained cells. Tight junction protein localization was specifically assessed via membrane staining patterns.

Symptom evaluation was conducted using a 5-point Likert scale to standardize the assessment of patient-reported complaints. Participants were asked to rate the frequency and severity of each GERD symptom (heartburn, chest pain, regurgitation, belching) on a

scale from 1 to 5: 1 point — symptom absent; 2 points — mild symptom (easily ignored unless attention is directed); 3 points — moderate symptom; 4 points — severe symptom; 5 points — constant symptom, disrupting daily activities.

Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University (Protocol No. 03-23, dated February 16, 2023).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.7.2 software (developed by LLC “Stattech”, Russia). Quantitative variables were assessed for normality using the Shapiro — Wilk

**Table 1.** Baseline symptom severity distribution between groups according to Likert scale

**Таблица 1.** Исходные характеристики клинической картины до лечения согласно опроснику Лайкерта

Symptom Показатели	Category Категории	Therapy Терапия		p
		Control group Группа сравнения	Main group Основная группа	
Heartburn Изжога	Absent Отсутствие	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)	0.351
	Mild Слабовыраженный	0 (0.0 %)	3 (13.6 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	4 (23.5 %)	5 (22.7 %)	
	Severe Значительно выраженный	8 (47.1 %)	7 (31.8 %)	
	Constant Постоянный	4 (23.5 %)	7 (31.8 %)	
Regurgitation Регургитация	Absent Отсутствие	12 (70.6 %)	17 (77.3 %)	0.812
	Mild Слабовыраженный	1 (5.9 %)	1 (4.5 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	2 (11.8 %)	1 (4.5 %)	
	Severe Значительно выраженный	2 (11.8 %)	2 (9.1 %)	
	Constant Постоянный	0 (0.0 %)	1 (4.5 %)	
Belching Отрыжка	Absent Отсутствие	10 (58.8 %)	6 (27.3 %)	0.351
	Mild Слабовыраженный	2 (11.8 %)	4 (18.2 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	4 (23.5 %)	8 (36.4 %)	
	Severe Значительно выраженный	0 (0.0 %)	1 (4.5 %)	
	Constant Постоянный	1 (5.9 %)	3 (13.6 %)	
Chest pain Боль за грудиной	Absent Отсутствие	17 (100.0 %)	21 (95.5 %)	1.000
	Mild Слабовыраженный	0 (0.0 %)	1 (4.5 %)	

test. Normally distributed data were described using arithmetic means ( $M$ ) and standard deviations ( $SD$ ). Representativeness of means was reported as 95 % confidence intervals (95% CI). Non-normally distributed data were described using median ( $Me$ ) and interquartile ranges ( $Q1$ – $Q3$ ). Categorical variables were summarized as absolute values and percentages. Independent groups: for non-normally distributed quantitative variables: Mann – Whitney  $U$  test; for normally distributed quantitative variables: unpaired Student's  $t$ -test. Paired groups: for non-normally distributed quantitative variables: Wilcoxon signed-rank test; for normally distributed quantitative variables: paired Student's  $t$ -test. Binary variables in paired groups: McNemar's test. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

Among the 39 patients with non-erosive reflux disease (NERD) included in the study, 30.8 % were women ( $n = 12$ ) and 69.2 % were men ( $n = 27$ ). The mean age of the patients was  $40.21 \pm 12.47$  years. All participants were randomized into two groups — main and

control — using a simple randomization method. The main group comprised 22 patients who received combined therapy with a proton pump inhibitor (PPI) and rebamipide for 4 weeks, while the control group included 17 patients receiving PPI monotherapy for the same duration. The median duration of symptoms among participants was 48 (12; 99) months. Table 1 presents the baseline clinical characteristics of both groups assessed via the Likert scale questionnaire. The baseline parameters were homogeneous, with no statistically significant differences between the groups. Similarly, comparative analysis of histological and immunohistochemical parameters before treatment revealed no significant intergroup differences ( $p > 0.05$ ). No adverse events were recorded during the study period. Statistical analysis was performed using the per-protocol approach.

### Assessment of symptom dynamics during treatment

According to the Likert scale questionnaire, analysis of the “heartburn” symptom revealed a statistically significant improvement in both groups after treatment completion ( $p < 0.001$ ). However, no statistically significant differences were observed between the groups when

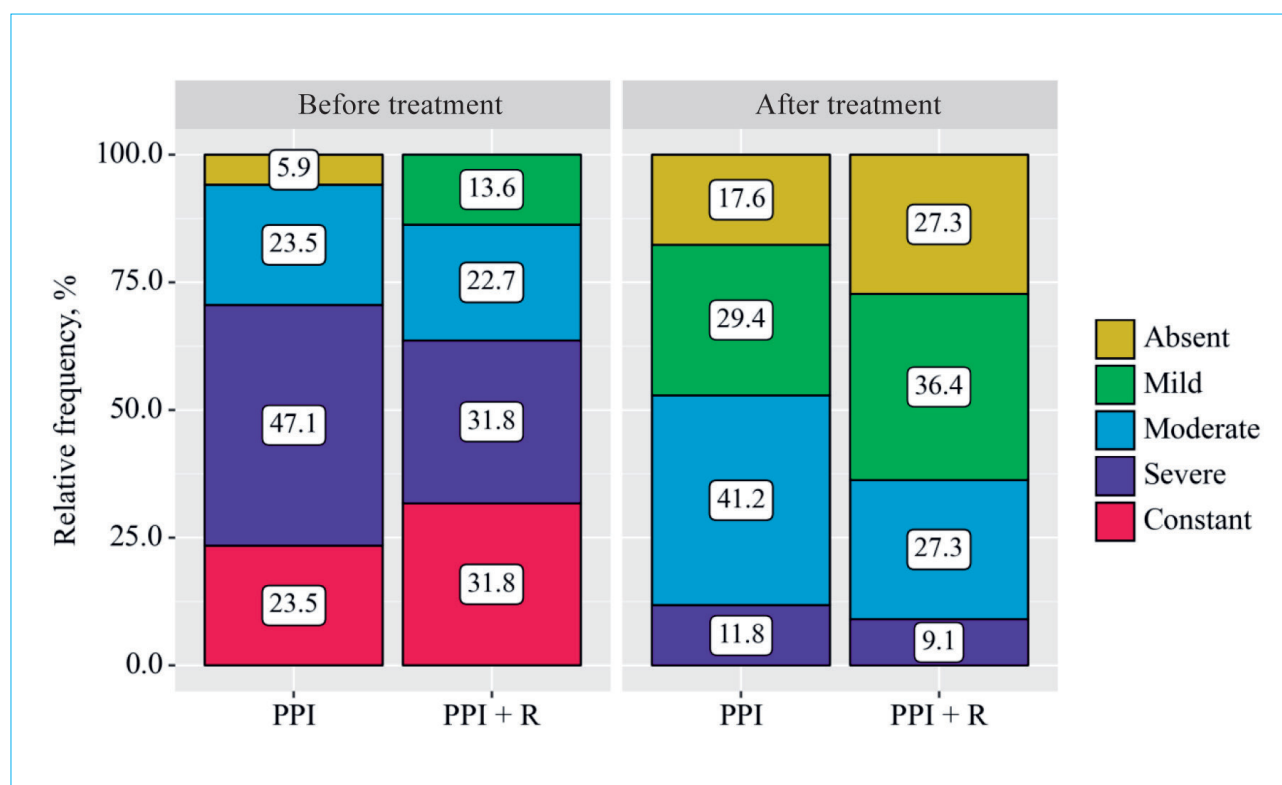
**Table 2.** Heartburn severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

**Таблица 2.** Выраженность симптома «изжога» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

Therapy Терапия	Symptom severity grade Градации симптома	Observation time points Этапы наблюдения		$p$
		Before treatment До лечения	After treatment После лечения	
Control group Группа сравнения	Absent Отсутствие	1 (5.9 %)	3 (17.6 %)	<0.001*
	Mild Слабовыраженный	0 (0.0 %)	5 (29.4 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	4 (23.5 %)	7 (41.2 %)	
	Severe Значительно выраженный	8 (47.1 %)	2 (11.8 %)	
	Constant Постоянный	4 (23.5 %)	0 (0.0 %)	
Main group Основная группа	Absent Отсутствие	0 (0.0 %)	6 (27.3 %)	<0.001*
	Mild Слабовыраженный	3 (13.6 %)	8 (36.4 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	5 (22.7 %)	6 (27.3 %)	
	Severe Значительно выраженный	7 (31.8 %)	2 (9.1 %)	
	Constant Постоянный	7 (31.8 %)	0 (0.0 %)	
$p$		0.351	0.766	—

**Note:** \* — differences are significant ( $p < 0.05$ ).

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).



**Figure 1.** Heartburn severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

**Рисунок 1.** Выраженность симптома «изжога» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

comparing treatment outcomes ( $p = 0.766$ ) (Table 2). At the end of treatment: in the main group, 63.7 % of patients reported absent or mild heartburn, with complete clinical remission achieved in 27.3 %. In the control group (PPI monotherapy), 53 % of patients continued to experience moderate or severe heartburn, while complete clinical remission was observed in 17.6 % (Fig. 1).

For the “regurgitation” symptom, no statistically significant changes were noted before and after treatment in either group ( $p = 0.102$ ). In the control group, no participants reported chest pain; thus, statistical analysis for this symptom was not performed. Analysis of the “belching” symptom demonstrated significant improvement in the main group during therapy ( $p = 0.004$ ) (Table 3), with 72.7 % of patients reporting symptom improvement or complete resolution post-treatment (Fig. 2).

#### **Assessment of histological changes during treatment**

The morphological features of esophagitis in patients with NERD were primarily characterized by moderately pronounced dilation of intercellular spaces and spongiosis. Additionally, elongation of vascular-stromal papillae (50–75 %)

and moderate hyperemia of lamina propria vessels were observed in the majority of patients (Table 4). No atrophic changes in the esophageal mucosa were detected in any participant. Following treatment, no statistically significant changes were observed in parameters such as intercellular space width, leukocytic infiltration, mononuclear infiltration, basal layer hyperplasia, spongiosis, or elongation of vascular-stromal papillae in either group ( $p > 0.05$ ). However, the main group exhibited a significant reduction in eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa after treatment ( $p = 0.030$ ) (Table 5).

#### **Assessment of tight junction protein expression dynamics**

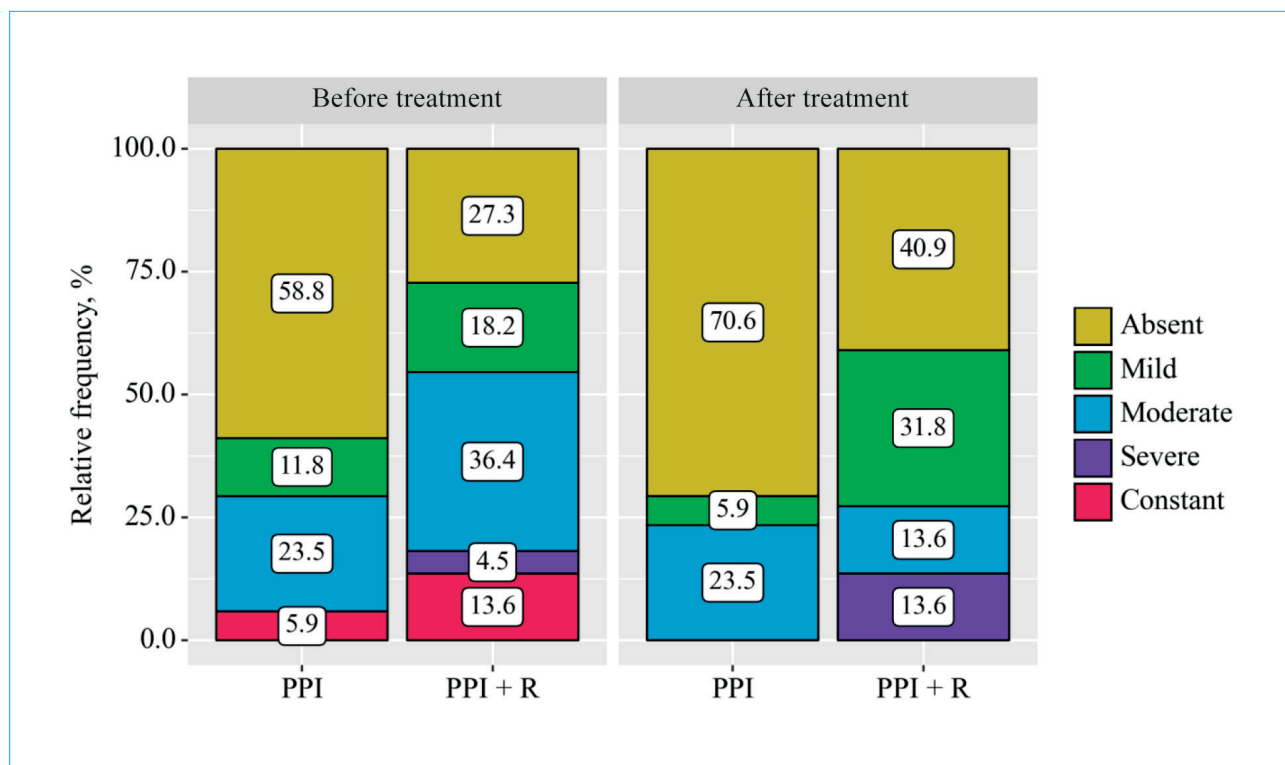
According to IHC analysis, in the main group, 40 % of patients exhibited membrane claudin-1 expression in epithelial cells exceeding 40 % stained cell post-treatment, representing a two-fold increase from baseline (Fig. 3). However, these changes did not reach statistical significance ( $p = 0.389$ ). The control group (PPI monotherapy) showed similar trends in claudin-1 expression dynamics, but no statistically significant differences were observed before and after therapy ( $p = 0.465$ ). For claudin-4, 100 %

**Таблица 3.** Выраженность симптома «отрыжка» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта  
**Table 3.** Belching severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

Therapy Терапия	Symptom severity grade Градации симптома	Observation time points Этапы наблюдения		p
		Before treatment До лечения	After treatment После лечения	
Control group Группа сравнения	Absent Отсутствие	10 (58.8 %)	12 (70.6 %)	0.129
	Mild Слабовыраженный	2 (11.8 %)	1 (5.9 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	4 (23.5 %)	4 (23.5 %)	
	Severe Значительно выраженный	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
	Constant Постоянный	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)	
Main group Основная группа	Absent Отсутствие	6 (27.3 %)	9 (40.9 %)	0.004*
	Mild Слабовыраженный	4 (18.2 %)	7 (31.8 %)	
	Moderate Умеренно выраженный	8 (36.4 %)	3 (13.6 %)	
	Severe Значительно выраженный	1 (4.5 %)	3 (13.6 %)	
	Constant Постоянный	3 (13.6 %)	0 (0.0 %)	
p		0.351	0.056	—

**Примечание:** \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* – differences are significant ( $p < 0.05$ ).



**Figure 2.** Belching severity grading at baseline and post-treatment according to Likert scale

**Рисунок 2.** Выраженность симптома «отрыжка» на фоне лечения согласно опроснику Лайкерта

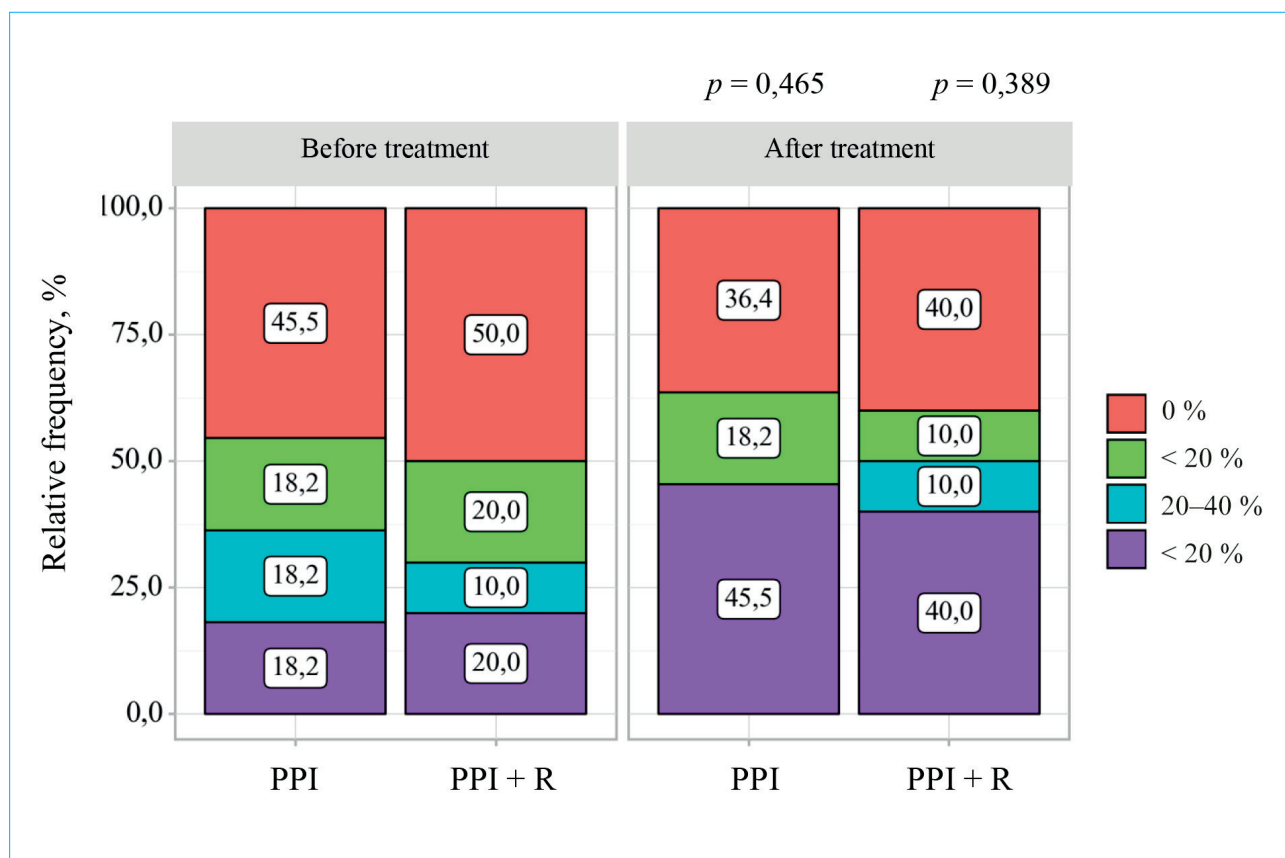
**Table 4.** Baseline characteristics of morphological parameters of esophageal mucosa according to the results of histological examination

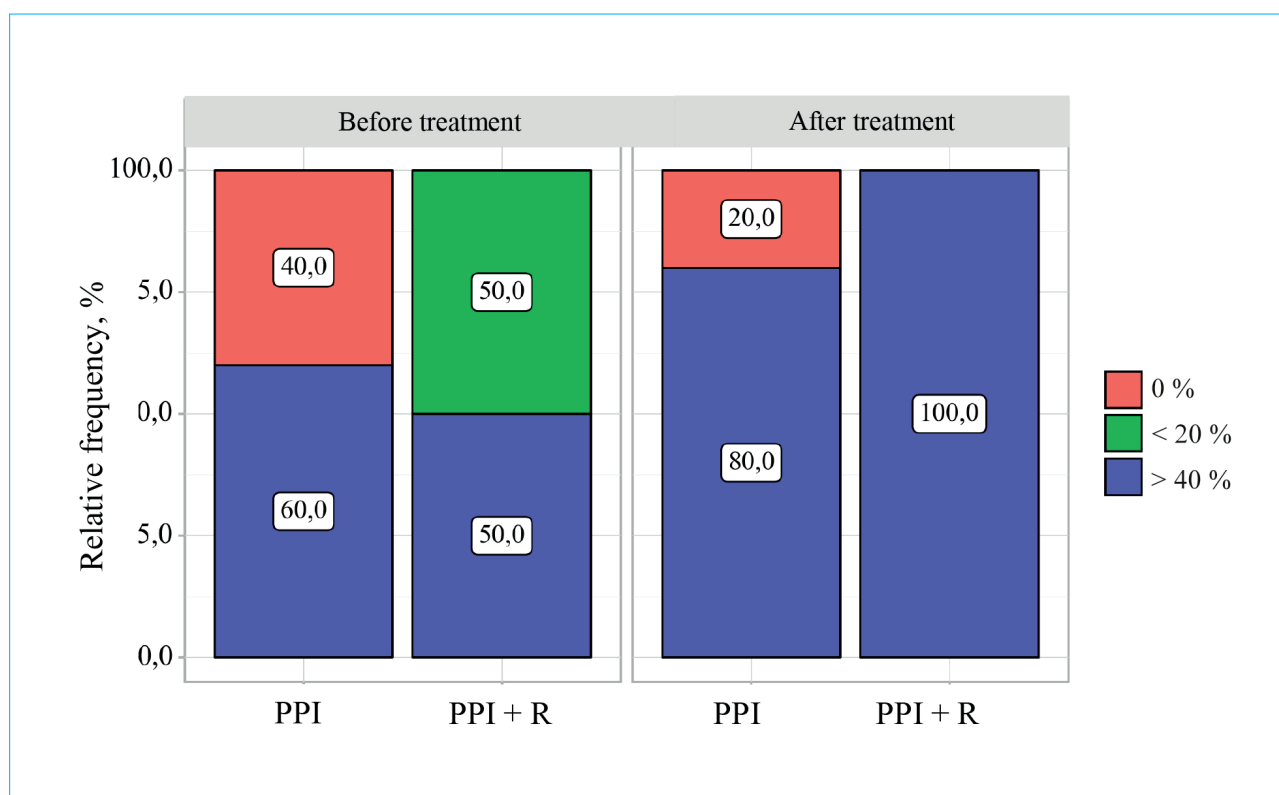
**Таблица 4.** Исходные характеристики морфологических показателей слизистой оболочки пищевода согласно результатам гистологического исследования

Baseline characteristics <i>Показатели до лечения</i>	Categories <i>Категории</i>	Therapy <i>Терапия</i>	
		Control group <i>Группа сравнения</i>	Main group <i>Основная группа</i>
Spongiosis <i>Спонгиоз</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	1 (5.9 %)	4 (18.2 %)
	Mild <i>Средняя</i>	13 (76.5 %)	16 (72.7 %)
	Severe <i>Выраженная</i>	3 (17.6 %)	2 (9.1 %)
Width of intercellular spaces <i>Ширина межклеточных промежутков</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	1 (5.9 %)	4 (18.2 %)
	Mild (width < 1 lymphocyte diameter) <i>Невыраженная (диаметр &lt; 1 лимфоцита)</i>	13 (76.5 %)	16 (72.7 %)
	Pronounced (width ≥ 1 lymphocyte diameter) <i>Выраженная (диаметр ≥ 1 лимфоцита)</i>	3 (17.6 %)	2 (9.1 %)
Eosinophilic infiltration <i>Эозинофильная инфильтрация</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	15 (88.2 %)	15 (68.2 %)
	1–2 cells <i>1–2 клетки</i>	2 (11.8 %)	3 (13.6 %)
	>2 cells <i>&gt;2 клеток</i>	0 (0.0 %)	4 (18.2 %)
Leukocytic infiltration <i>Лейкоцитарная инфильтрация</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	9 (52.9 %)	10 (45.5 %)
	1–2 cells <i>1–2 клетки</i>	8 (47.1 %)	9 (40.9 %)
	> 2 cells <i>&gt; 2 клеток</i>	0 (0.0 %)	3 (13.6 %)
Mononuclear infiltration <i>Мононуклеарная инфильтрация</i>	0–9 cells <i>0–9 клеток</i>	16 (94.1 %)	20 (90.9 %)
	10–30 cells <i>10–30 клеток</i>	1 (5.9 %)	2 (9.1 %)
Basal cell hyperplasia <i>Базальноклеточная гиперплазия</i>	< 15 %	16 (94.1 %)	22 (100.0 %)
	15–30 %	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)
Elongation of vascular-stromal papillae <i>Удлинение сосудисто-стромальных сосочков</i>	< 50 %	5 (29.4 %)	6 (27.3 %)
	50–75 %	11 (64.7 %)	16 (72.7 %)
	> 75 %	1 (5.9 %)	0 (0.0 %)
Hyperemia of lamina propria vessels <i>Гиперемия сосудов собственной пластинки</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	4 (23.5 %)	5 (22.7 %)
	Mild <i>Средняя</i>	8 (47.1 %)	13 (59.1 %)
	Severe <i>Выраженная</i>	5 (29.4 %)	4 (18.2 %)
Atrophy of stratified squamous epithelium <i>Атрофия многослойного плоского эпителия</i>	Absent <i>Отсутствует</i>	17 (100.0 %)	22 (100.0 %)

**Table 5.** Post-treatment dynamics of eosinophilic infiltration severity**Таблица 5.** Динамика выраженности эозинофильной инфильтрации на фоне лечения

Therapy Терапия	Categories Категории	Observation time points Этапы наблюдения		p
		Eosinophilic infiltration, before treatment Эозинофильная инфильтрация, до лечения	Eosinophilic infiltration, after treatment Эозинофильная инфильтрация, после лечения	
Control group Группа сравнения	Absent Отсутствует	15 (88.2 %)	16 (94.1 %)	0.564
	1–2 cells 1–2 клетки	2 (11 %)	1 (5.9 %)	
	> 2 cells > 2 клеток	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
Main group Основная группа	Absent Отсутствует	15 (68.2 %)	20 (90.9 %)	0.030*
	1–2 cells 1–2 клетки	3 (13.6 %)	2 (9.1 %)	
	> 2 cells > 2 клеток	4 (18.2 %)	0 (0.0 %)	
p		0.164	1.000	—

**Note:** \* – differences are significant ( $p < 0.05$ ).**Примечание:** \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).**Figure 3.** Claudin-1 expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination**Рисунок 3.** Экспрессия клаудина-1 на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования



**Figure 4.** Claudin-4 expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination

**Рисунок 4.** Экспрессия клаудина-4 на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

of patients in the combination therapy group demonstrated post-treatment expression levels exceeding 40 % (Fig. 4). The lack of statistical significance in these findings is likely attributable to the small sample size. In the PPI monotherapy group, occludin expression showed statistically significant changes post-treatment ( $p = 0.046$ ), with 55.6 % of participants achieving expression levels above 40 % (Table 6). The main group exhibited an upward trend in occludin expression, though the pre- to post-treatment changes were not statistically significant ( $p = 0.317$ ) (Fig. 5).

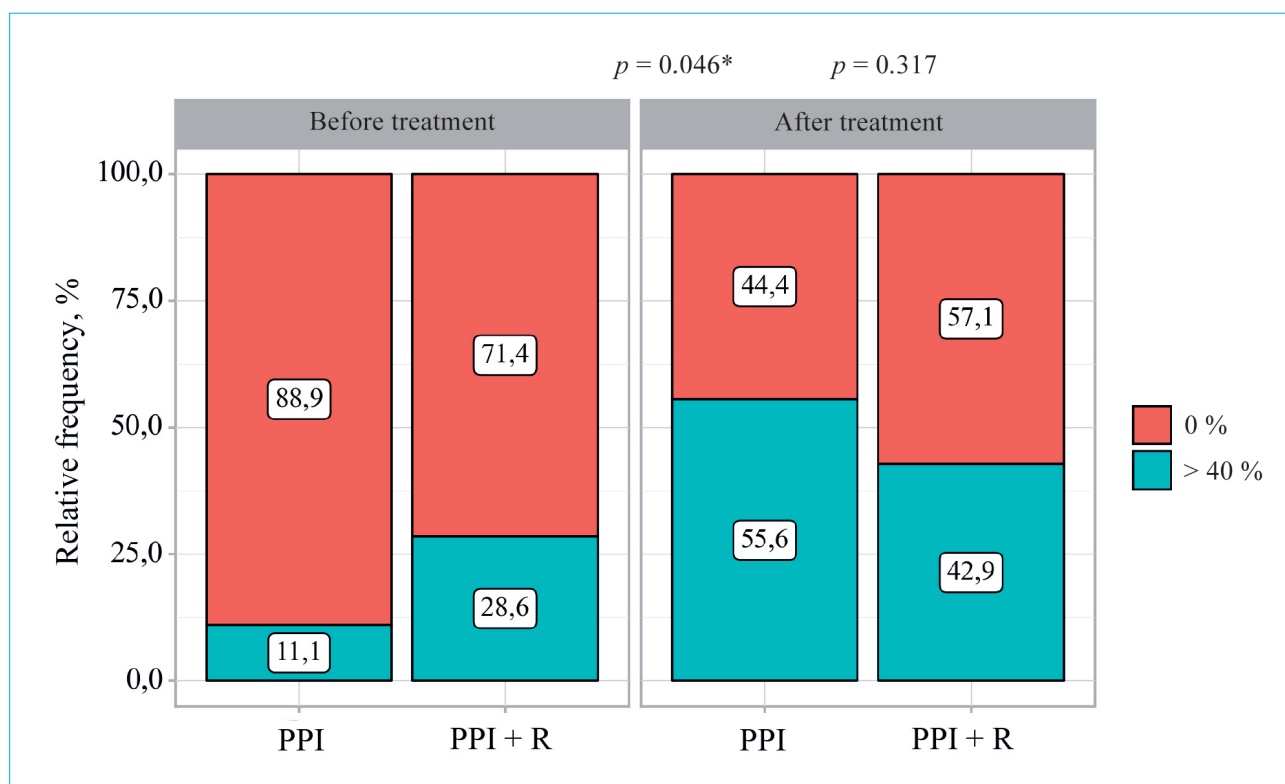
## Discussion

The findings of this study demonstrate that combination therapy with a PPI and rebamipide significantly reduces clinical manifestations of NERD, including heartburn and belching, even after treatment completion. Although no statistically significant differences were observed between treatment methods, the combination therapy group showed a notable reduction in symptom severity: by the end of treatment, 63.7 % of patients reported absent or

mild heartburn, and complete clinical remission was achieved in 27.3 %. For belching, 72.7 % of patients experienced absent or mild symptoms post-treatment, compared to 45.5 % at baseline. These results align with prior studies [25, 26] highlighting the benefits of PPI and rebamipide combination therapy in improving clinical outcomes for GERD patients. For instance, S.J. Hong et al. [25] evaluated symptom intensity (heartburn, epigastric pain, epigastric heaviness, vomiting) in GERD patients before and after combined therapy with esomeprazole and rebamipide versus esomeprazole monotherapy. Their data demonstrated superior efficacy of combination therapy in alleviating GERD symptoms compared to PPI monotherapy. Another study [26] investigated rebamipide's role in managing recurrent GERD. Patients receiving rebamipide and PPI combination therapy exhibited a marked reduction in pro-inflammatory cytokine IL-8 mRNA production. At a 1-year follow-up, symptom recurrence rates were 2.5 times lower in the combination therapy group compared to PPI monotherapy. This underscores rebamipide's ability not only to alleviate symptoms during active treatment but also to promote sustained remission

**Table 6.** Occludin expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination**Таблица 6.** Экспрессия окклюдина на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования

Therapy Терапия	Parameters Показатели	Observation time points Этапы наблюдения		p
		Before treatment До лечения	After treatment После лечения	
Control group Группа сравнения	0 %	8 (88.9 %)	4 (44.4 %)	0.046*
	> 40 %	1 (11.1 %)	5 (55.6 %)	
Main group Основная группа	0 %	5 (71.4 %)	4 (57.1 %)	0.317
	> 40 %	2 (28.6 %)	3 (42.9 %)	
p		0.550	1.000	—

**Note:** \* – differences are significant ( $p < 0.05$ ).**Примечание:** \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).**Figure 5.** Occludin expression during treatment according to the results of immunohistochemical examination; \* – differences are significant ( $p < 0.05$ )**Рисунок 5.** Экспрессия окклюдина на фоне лечения согласно результатам иммуногистохимического исследования; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

in the long term. A key morphological outcome of this study was the reduction in eosinophilic infiltration observed in the combination therapy group post-treatment, underscoring rebamipide's anti-inflammatory potential. Immunohistochemical analysis revealed increased occludin expression in both groups. Notably, experimental rat models [8] demonstrated that PPI and rebamipide

combination therapy significantly upregulated claudin-3 and claudin-4 expression compared to controls. These findings align with evidence that reduced claudin-3 and -4 levels are characteristic of GERD patients [27–29], and their restoration may mitigate mucosal permeability.

The primary limitation of this study was its small sample size, which may have underpowered

the detection of statistically significant changes in tight junction protein expression. Additionally, the 4-week observation period might have been insufficient to evaluate long-term therapeutic effects. These constraints highlight the need for larger-scale studies with extended follow-up to further elucidate rebamipide's role in NERD management.

## Conclusion

Rebamipide represents a promising therapeutic component for reflux disease, particularly in patients with pronounced inflammation. Further investigation of its effects in large-scale studies with extended follow-up periods is warranted.

## References / Литература

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Дранкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–35. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drankina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–35. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135
2. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.-U.-D., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
4. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
5. Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ивашкин В.Т. Рефрактерная форма неэрозивной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(1):40–50. [Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ivashkin V.T. Refractory non-erosive reflux disease: Characteristics of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):40–50. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/17275784-2024-1-40-50
6. Кузнецов С.Л., Мушкхамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. [Kuznetsov S.L., Mushkhambarov N.N. Histology, cytology and embryology. 3rd ed., corrected and supplemented. Moscow: "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo" Publ., 2016. (In Russ.)].
7. Oshima T., Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol*. 2016;51(8):768–78. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z
8. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., Choi Y.K., Kim J.S., Park S.M., et al. Additive effects of rebamipide plus proton pump inhibitors on the expression of tight junction proteins in a rat model of gastro-esophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46–50. DOI: 10.5009/gnl17078
9. Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e14022. DOI: 10.1111/nmo.14022
10. Björkman E.V.C., Edebo A., Oltean M., Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastro-esophageal reflux disease: Functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(10):1118–26. DOI: 10.3109/0365521.2013.828772
11. Farré R., Fornari F., Blondeau K., Vieth M., De Vos R., Bisschops R., et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut*. 2010;59(2):164–9. DOI: 10.1136/gut.2009.194191
12. van Malenstein H., Farré R., Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):1021–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x
13. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P.L., et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x
14. Chen X., Oshima T., Shan J., Fukui H., Watari J., Miwa H. Bile salts disrupt human esophageal squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(2):199–208. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2011
15. Демуря Т.А. Пищевод Барретта как предраковое состояние, особенности экспрессии опухолевых маркеров: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Demura T.A. Barrett's esophagus as a precancerous condition, features of tumor marker expression: *Cand. Sci. (Med.) Dissertation*. Moscow, 2008. (In Russ.)].
16. Cheng E., Zhang X., Huo X., Yu C., Zhang Q., Wang D.H., et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302250
17. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin

- V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
18. Sakurai K., Sasabe H., Koga T., Konishi T. Mechanism of hydroxyl radical scavenging by rebamipide: Identification of mono-hydroxylated rebamipide as a major reaction product. *Free Radic Res*. 2004;38(5):487–94. DOI: 10.1080/1071576042000209808
  19. Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T., Sakurai K., Yamasaki K., Uchida M., et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: Electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(1):117–23. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00110-6
  20. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
  21. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E., et al. 15th anniversary of rebamipide: Looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9
  22. Yoon S.M., Ji J.W., Kim D.H., Kim H.W., Kim K.B., Choi S., et al. 11 – The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: A multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2019;156(6 Suppl 1):S-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)36783-6
  23. Yeran L., Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Vieth M., Sharma P., et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: The Esohisto project. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2656–65. DOI: 10.1007/s10620-011-1624-z
  24. Fiocca R., Mastracci L., Riddell R., Takubo K., Vieth M., Yeran L., et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: The Esohisto project. *Hum Pathol*. 2010;41(2):223–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.016
  25. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–6. DOI: 10.5009/gnl15537
  26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: Synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9
  27. Kim J.J., Kim N., Park J.H., Kim Y.S., Lee S.M., Lee D.H., et al. Comparison of tight junction protein-related gene mRNA expression levels between male and female gastroesophageal reflux disease patients. *Gut Liver*. 2018;12(4):411–9. DOI: 10.5009/gnl17419
  28. Asaoka D., Miwa H., Hirai S., Ohkawa A., Kurosawa A., Kawabe M., et al. Altered localization and expression of tight-junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. *J Gastroenterol*. 2005;40(8):781–90. DOI: 10.1007/s00535-005-1628-6
  29. Oguro M., Koike M., Ueno T., Asaoka D., Mori H., Naga-hara A., et al. Dissociation and dispersion of claudin-3 from the tight junction could be one of the most sensitive indicators of reflux esophagitis in a rat model of the disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(5):629–38. DOI: 10.1007/s00535-011-0390-1

### Information about the authors

**Anastasiia A. Makushina\*** — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).  
Contact information: makushinanast@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

**Alexander S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Andrey B. Ponomarev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).  
Contact information: ponomarev\_a\_b@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-4620>

### Сведения об авторах

**Макушина Анастасия Алексеевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: makushinanast@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

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

**Пonomarev Андрей Борисович** — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: ponomarev\_a\_b@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1052-4620>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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

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

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

Contact information: paraskevova\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Polina G. Ermishina** — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1601-8256>

**Victoria A. Mironova** — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2923-5466>

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

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

**Сторонова Ольга Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

**Параскевова Анна Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: paraskevova\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Ермишина Полина Георгиевна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1601-8256>

**Миронова Виктория Андреевна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2923-5466>

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

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

## Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

**Collection and processing of the material:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A.

**Statistical processing:** Makushina A.A.

**Writing of the text:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ponomarev A.B., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Ermishina P.G., Mironova V.A.

**Editing:** Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

**Proof checking and approval with authors:** Makushina A.A.

## Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.

**Сбор и обработка материалов:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А.

**Статистический анализ:** Макушина А.А.

**Написание текста:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Пономарев А.Б., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Ермишина П.Г., Миронова В.А.

**Редактирование:** Макушина А.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Макушина А.А.

Submitted: 19.10.2024 Accepted: 18.03.2025 Published: 30.04.2025  
Поступила: 19.10.2024 Принята: 18.03.2025 Опубликовано: 30.04.2025



# Результаты наблюдения пациентов при нефункционирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы малых размеров. Данные регистра МКНЦ им. А.С. Логинова

И.Е. Хатьков, Д.А. Салимгереева\*, И.Ю. Фейдоров, А.А. Коняхина, А.А. Петрова

ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценить результаты наблюдения за больными нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы стадии T1–T2 с использованием медицинского регистра.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных регистра МКНЦ им. А.С. Логинова, который с 2014 по 2023 г. включил 312 больных панкреатическими нейроэндокринными опухолями. Тактика активного наблюдения была рекомендована 115 (36,9 %) пациентам. Критериями включения в исследование явились: установленный диагноз нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы; нефункционирующий статус опухоли; бессимптомность заболевания; размер опухоли до 3 см; согласие пациента. Критериями исключения явились: отказ пациента от активного наблюдения; рост опухоли более чем на 3 мм за год наблюдения; появление симптомов заболевания. На основании данных регистра изучен пол, возраст пациентов, размер и локализация опухолей, стадия по TNM, их рост в динамике (мм/год), биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей, наличие сопутствующей патологии. Наблюдаемым с впервые выявленной опухолью ( $n = 53$ ) выполнено полногеномное секвенирование.

**Результаты.** Из исследования исключены 6 (5,2 %) пациентов: трое отказались от наблюдения, у трех выявлен значимый рост опухоли. В анализ были включены 109 пациентов с клиническим диагнозом нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы: 78 (71,6 %) женщин и 31 (28,4 %) мужчина в возрасте на момент обращения от 22 до 86 лет ( $58,5 \pm 10,8$  года). Медиана времени наблюдения составила 34,0 (2,0–86,0) месяца. Наиболее часто опухоли локализовались в головке поджелудочной железы — 45,5 % ( $n = 51$ ). Из 109 наблюдаемых у 103 (94,5 %) чел. стадия опухоли определена как T1, у 6 (5,5 %) — T2. Средний размер опухолей составил  $11,9 \pm 3,8$  мм (3,1–29,0 мм) ( $n = 118$ ). Повышение биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей гастрин, хромогранин А у наблюдаемых было связано с наличием атрофического гастрита. Герминальные мутации выявлены у 24,0 % пациентов ( $n = 12$ ). Наиболее часто в выборке встречались мутации гена *CHEK2* ( $n = 4$ ).

**Выводы.** По данным регистра, активное наблюдение — допустимая тактика ведения больных панкреатическими нефункционирующими нейроэндокринными опухолями стадии T1. Вероятно, прогностической значимостью обладает не размер, а скорость роста опухоли, в связи с чем необходимо создание протокола наблюдения этой группы больных. Влияние эстрогенов на сдерживание роста опухоли и изучение роли мутаций в гене *CHEK2* являются дальнейшими перспективами для изучения.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, НЭО ПЖ, тактика, активное наблюдение, регистр

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А. Результаты наблюдения пациентов при нефункционирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы малых размеров. Данные регистра МКНЦ им. А.С. Логинова. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):83–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-83-94>

## Outcomes Following Observation of Small Non-Functioning Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Data from the Registry of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Igor E. Khatkov, Diana A. Salimgereeva\*, Ilya Yu. Feidorov, Anna A. Konyakhina, Aleksandra L. Petrova  
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to evaluate results of follow-up of patients with pancreatic non-functioning neuroendocrine tumors of the stage T1–T2 using a medical registry.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical registry data of the Loginov Moscow Scientific Center was conducted, which included 312 patients with pancreatic neuroendocrine tumors from 2014 to 2023. Observation was recommended for 115 (36.9 %) patients. The inclusion criteria: diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor; non-functioning tumor status; asymptomatic disease; tumor size less than 3 cm; patient's consent. The exclusion criteria were patient's refusal of observation; tumor growth of more than 3 mm/year of observation; appearance of disease symptoms. Based on the registry data, gender and age of patients, size and location of tumors, TNM stage, tumor growth dynamics (mm/year), biochemical markers of neuroendocrine tumors, and the presence of concomitant pathology were studied. Whole genome sequencing was performed on 53 patients with first diagnosed pancreatic neuroendocrine tumors.

**Results.** Six patients (5.2 %) were excluded from the study: three refused to be observed, three demonstrated tumor growth. 109 patients diagnosed with non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor were included in the analysis: 78 (71.6 %) women and 31 (28.4 %) men aged from 22 to 86 years ( $58.5 \pm 10.8$  years) at the time of presentation. The median follow-up time was 34.0 (2.0–86.0) months. The most common location of tumors was in the head of the pancreas — 45.5 % ( $n = 51$ ). Of the 109 patients observed, 103 were diagnosed with stage T1 tumors (94.5 %), 6 — with T2 (5.5 %). The average tumor size was  $11.9 \pm 3.8$  mm (3.1–29.0 mm) ( $n = 118$ ). An increase in biochemical markers of neuroendocrine tumors (gastrin, chromogranin A) was associated with atrophic gastritis. Germline mutations were detected in 24.0 % of patients ( $n = 12$ ). The most common mutations in the sample were the *CHEK2* gene ( $n = 4$ ).

**Conclusions.** According to the registry data, active observation is an acceptable tactic for managing patients with T1 non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. Likely it is not the size of the tumor but its growth rate that has prognostic significance, and therefore a protocol for monitoring this group of patients is required. The effect of estrogens on tumor growth inhibition and the role of *CHEK2* gene mutations are perspectives for future research.

**Keywords:** neuroendocrine tumors, pancreatic NETs, tactics, active observation, registry

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

**For citation:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feodorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L. Outcomes Following Observation of Small Non-Functioning Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Data from the Registry of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):83–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-83-94>

## Введение

Принято считать, что нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) — это гетерогенная группа редких образований. Если гетерогенность таких опухолей становится для клиницистов все более отчетливой, то редкость — напротив. Выявляемость НЭО ПЖ, в частности малых бессимптомных опухолей, возрастает благодаря доступности высокотехнологичных методов. Например, в США заболеваемость НЭО размером менее 2 см увеличилась на 710,4 % за 22 года [1]. Гетерогенность нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы обуславливает различный прогноз заболеваний, в соответствии с которым необходимо прицельно определять тактику лечения пациента.

О существовании панкреатических нейроэндокринных опухолей науке известно менее века [2]. Их классификация за это время не раз претерпела радикальные изменения, что может свидетельствовать о том, что биология таких опухолей остается неясна, а потому не всегда легко определить оптимальную тактику ведения пациентов. В частности, открытым остается вопрос о тактике ведения больных нефункционирующими бессимптомными локализованными опухолями — без клинических проявлений, малого размера и труднодоступных для верификации. На сегодняшний день нет

способа определить, почему, при прочих равных, некоторые такие опухоли будут продолжать рост и обретать способность метастазировать, несмотря на сохранение дифференцировки, а другие останутся в прежних размерах, демонстрируя клинически доброкачественное течение заболевания. Достоверными критериями злокачественного потенциала для НЭО остаются признаки инфильтративного роста и метастазирования.

Проспективных рандомизированных исследований, которые бы сравнивали наблюдение и оперативное лечение, на данный момент не опубликовано. Зарубежные клинические рекомендации неоднозначно отвечают на вопрос о тактике лечения подобных неоплазий, в то время как в отечественных данная проблема не освещается вовсе [3]. Рекомендации опираются на данные гетерогенных ретроспективных исследований, поэтому задачей научного поиска является определение критериев отбора пациентов для динамического наблюдения или оперативного лечения.

Таким образом, актуальность создания протокола наблюдения больных малыми локализованными НЭО поджелудочной железы без гормональной активности является очевидной. Решение этой задачи позволит улучшить результаты лечения у данной категории пациентов.

### Цель исследования

Оценить результаты долгосрочного наблюдения за больными нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы стадии T1–T2 с использованием медицинского регистра.

### Материалы и методы

Исследование основано на данных медицинского регистра ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Набор в регистр осуществлялся с 2014 г. из пациентов, обратившихся за консультацией к хирургам-эндокринологам, онкологам клинко-диагностического отделения, при согласии пациента на обработку персональных данных. Регион набора пациентов — субъекты Российской Федерации.

Клинический диагноз и тактика лечения определялись междисциплинарным онкологическим консилиумом Московского клинического научно-центра им. А.С. Логинова в составе следующих специалистов: онколог, хирург-эндокринолог, хирург-панкреатолог, специалист лучевой диагностики, радио-терапевт. После консилиума данные систематизировались на платформе для онлайн-управления проектами клинического мониторинга Quinta Clinical. На 1 декабря 2023 г. в регистре находились данные о 312 больных НЭО ПЖ.

Функционирующие опухоли диагностированы в 77 (24,7 %) случаях, нефункционирующие — в 235 (75,3 %). Тактика активного наблюдения была рекомендована 115 (36,9 %) пациентам,

только хирургическое лечение — 104 (33,3 %), только лекарственное лечение — 47 (15,1 %), комбинированное лечение — 46 (14,7 %).

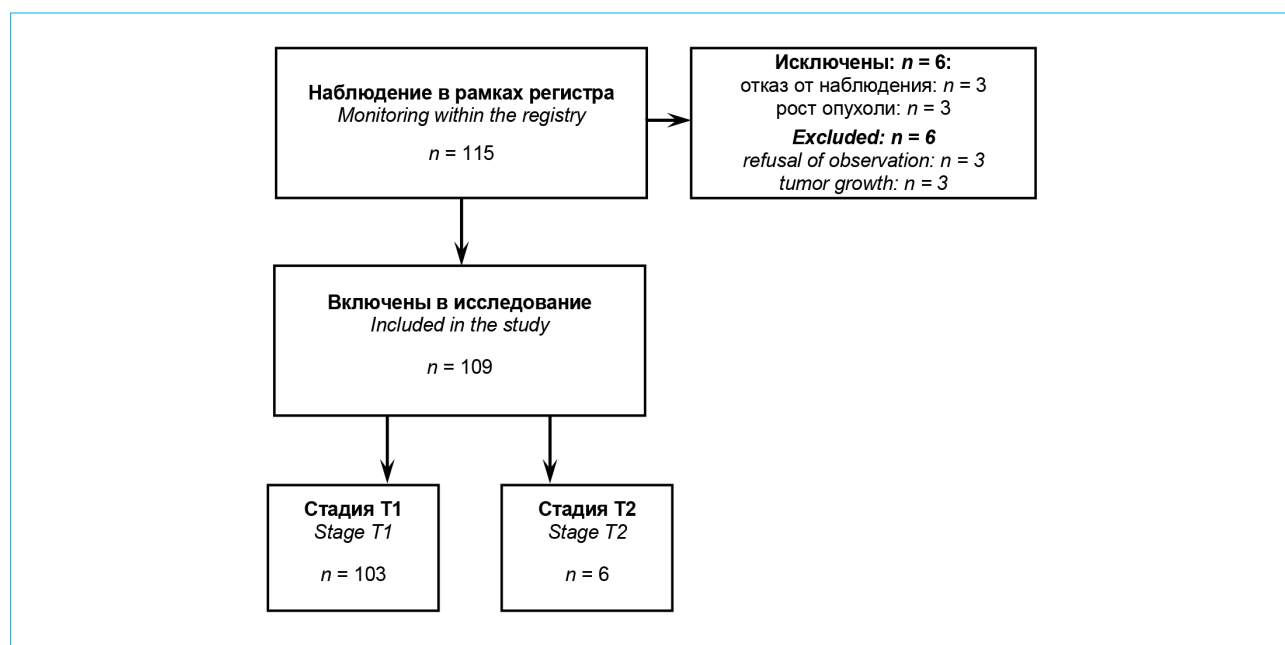
Критериями включения в исследование явились: возраст старше 18 лет; установленный диагноз нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы; нефункционирующий статус опухоли; бессимптомность заболевания (отсутствие клинических и лабораторно-инструментальных признаков билиарной или панкреатической гипертензии, непроходимости двенадцатиперстной кишки и других осложнений); размер опухоли до 2 или до 3 см в случае, если оперативное лечение невозможно ввиду тяжелой сопутствующей патологии, беременности, категорического отказа пациента от хирургического лечения; согласие пациента с тактикой ведения.

Критериями исключения явились: отказ пациента от активного наблюдения; рост опухоли более чем на 3 мм за год наблюдения; появление симптомов заболевания.

За время наблюдения из 115 наблюдаемых были исключены 6 (5,2 %) пациентов: 3 (2,6 %) — в связи с отказом от активного наблюдения в пользу хирургического лечения, 3 (2,6 %) — по причине роста опухоли (2,6 %). Выполнено радикальное оперативное лечение.

В исследование включены 109 пациентов (рис. 1): 103 пациента с опухолью стадии T1 и 6 — с опухолью стадии T2.

Под термином «активное наблюдение» понималась тактика комплексного обследования пациента для выявления предпосылок для исключения из наблюдения и направления на оперативное лечение не реже чем 1 раз в 12 месяцев.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

**Figure 1.** Study design

При первичном обращении оценивались показания и противопоказания к тактике активного наблюдения. Если пациент соответствовал критериям включения в исследование, то его данные вносились в медицинский регистр, пациент включался в группу активного наблюдения с интервалом комплексного обследования 1 раз в 12 месяцев.

Минимальный перечень контрольных обследований в рамках активного наблюдения включал следующее:

1) осмотр хирургом или телемедицинская консультация при невозможности личного визита с целью оценки жалоб, выявления клинических симптомов опухоли или ее гормональной активности, сбора анамнеза, проведения физикального осмотра;

2) мониторинг лабораторных показателей: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альфа-амилаза, общий белок);

3) оценка инструментальных методов визуализации опухоли (данные МСКТ с внутривенным контрастированием — в 98 (89,9 %) случаях; МРТ органов брюшной полости — в 8 (7,3 %); эндоскопии — в 3 (2,8 %) случаях). Фиксировалось время наблюдения без прогрессирования, динамика роста опухоли до десятых долей миллиметра.

При контрольных осмотрах МСКТ- или МРТ-изображения оценивались хирургом-эндокринологом и специалистом лучевой диагностики. При выполнении эндоскопии оценивался текст исследования. В 7 (6,4 %) случаях хотя бы раз за период наблюдения сравнивались результаты различных методов визуализации (МРТ и МСКТ).

К факультативным методам обследования относились:

1) изучение биохимических маркеров НЭО и гормонов (хромогранин А, серотонин, гастрин, паратгормон, кальцитонин, адренокортикотропный гормон), в том числе при наследственных синдромах;

2) ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE — выполнено 17 (15,6 %) пациентам;

3) МРТ головного мозга рекомендовалось выполнить пациентам при подозрении или при подтверждении генетического синдрома (ежегодно выполнялось в двух случаях — 1,8 % от числа всех наблюдаемых);

4) УЗИ щитовидной железы и околощитовидных желез рекомендовалось выполнить пациентам при подозрении или при подтверждении генетического синдрома, а также при наличии ранее известных заболеваний щитовидной железы (данные о выполненном УЗИ щитовидной железы имеются у 29 (26,6 %) пациентов).

Проведен анализ пола и возраста пациентов, размер и локализация опухолей. Стадия по TNM определялась согласно классификации Международного союза по борьбе с раком

(International Union for Cancer Control, UICC) 2009 года. Изучен рост опухолей в динамике (увеличение в размере в миллиметрах за 1 год). Размер оценивался путем измерения опухолей в программе RadiAnt DICOM Viewer с точностью до десятых долей миллиметра при наличии исследований. При отсутствии доступа к снимкам в регистр вносились данные предоставленного описания компьютерной томографии. Однако при контрольных осмотрах оценивались только изображения. В случае наличия противопоказаний к проведению МСКТ, рост опухоли аналогичным образом оценивался по данным МРТ или эндоскопии.

Сопутствующая патология оценена согласно данным лабораторных и инструментальных методов обследований, консультативных заключений специалистов и предоставленной медицинской документации. Наличие синдромов множественной эндокринной неоплазии подтверждалось определением мутаций специфического гена путем молекулярно-генетического тестирования.

С 2022 г. 50 наблюдаемым с впервые выявленной НЭО поджелудочной железы Т1 выполнено генетическое тестирование: секвенирование нового поколения, панель EVOGEN-GENOME. Определено наличие герминальных мутаций.

Проведено исследование биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей. Изучены зарегистрированные данные лабораторных методов исследования: уровень хромогранина А, гастрин, серотонина периферической крови. Данные об уровне хромогранина А были доступны у 83 (76,1 %) из 109 пациентов. Одновременно уровень гастрин был изучен у 64 (58,7 %) наблюдаемых, серотонина — у 63 (57,8 %) пациентов. За повышенный уровень маркера принимался показатель, превышающий референсное значение лаборатории более чем в 2 раза.

Данные эзофагогастродуоденоскопии зарегистрированы у 42 (45,2 %) пациентов. Оценивалось состояние слизистой желудка, а при наличии эндоскопических признаков гастрита — наличие атрофии. У 28 из 42 пациентов изучены три рассматриваемых маркера НЭО.

Анализ данных проводился при помощи программы SPSS Statistics 26. Для оценки номинативных переменных описательная статистика представлена в виде абсолютных и относительных значений (процентных долей, %). Для анализа количественных переменных использовалась медиана и среднее значение. При соответствии распределения нормальному в качестве меры центральной тенденции использовалось среднее значение. При иных видах распределения оценивалась медиана. Проверка распределения на нормальность производилась при помощи тестов Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для оценки меры изменчивости количественных переменных генеральной выборки рассчитывалось среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ). Для изучения связи

**Таблица 1.** Характеристики пациентов на момент анализа данных**Table 1.** Patient characteristics at the time of data analysis

Параметр / <i>Parameter</i>	Значение / <i>Value</i>
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	62,0 (29,0–90,0)
Женщины, <i>n</i> (%) / <i>Females, n (%)</i>	78 (71,6 %)
Медиана времени наблюдения, мес. <i>Median of the observation time, months</i>	34,0 (2,0–86,0)
Средний размер опухолей, мм ± sd <i>Average tumor size, mm ± sd</i>	11,7 ± 3,8
головка / <i>head</i>	11,5 ± 3,2
тело / <i>body</i>	10,8 ± 3,2
хвост / <i>tail</i>	12,1 ± 2,6
Локализация, <i>n</i> (%) / <i>Localization, n (%)</i>	
головка / <i>head</i>	51 (45,5 %)
тело / <i>body</i>	26 (23,2 %)
хвост / <i>tail</i>	35 (31,3 %)
Множественные опухоли поджелудочной железы, <i>n</i> (%) <i>Multiple tumors of the pancreas, n (%)</i>	8 (7,3 %)
Повышенный уровень биохимических маркеров, <i>n</i> (%) <i>Elevated levels of biochemical markers, n (%)</i>	12 (11,0 %)

категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$ , оценивалась значимость взаимосвязи между переменными. Для проверки гипотез использовано *t*-распределение. Нулевая гипотеза отклонялась при условии, что  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

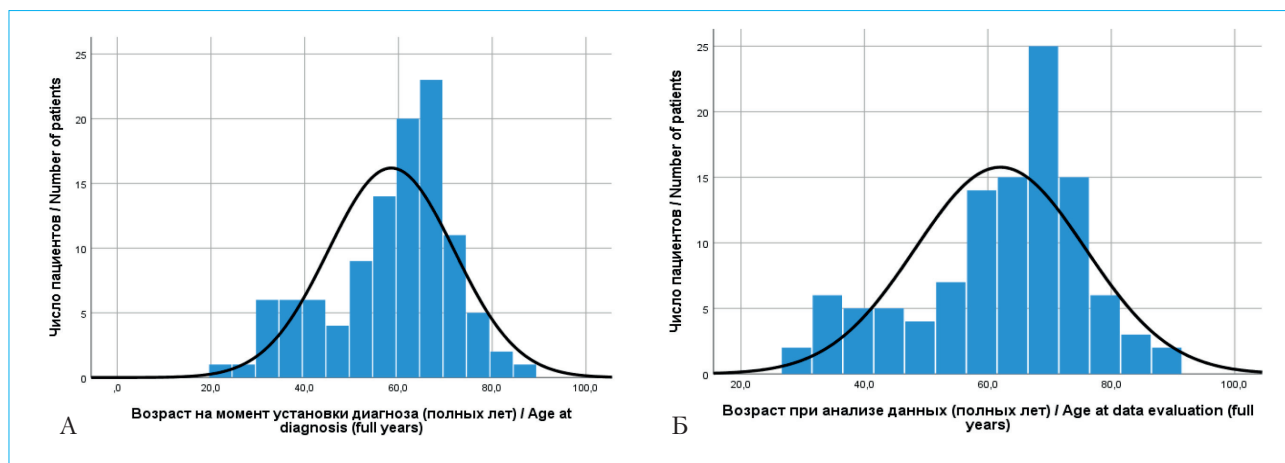
В исследование включены 109 пациентов, из них 78 (71,6 %) женщин и 31 (28,4 %) мужчина. В обеих группах преобладают пациенты женского пола ( $p < 0,001$ ): 74 (71,8 %) — в группе со стадией T1, 4 (66,7 %) — в группе с опухолями в стадии T2.

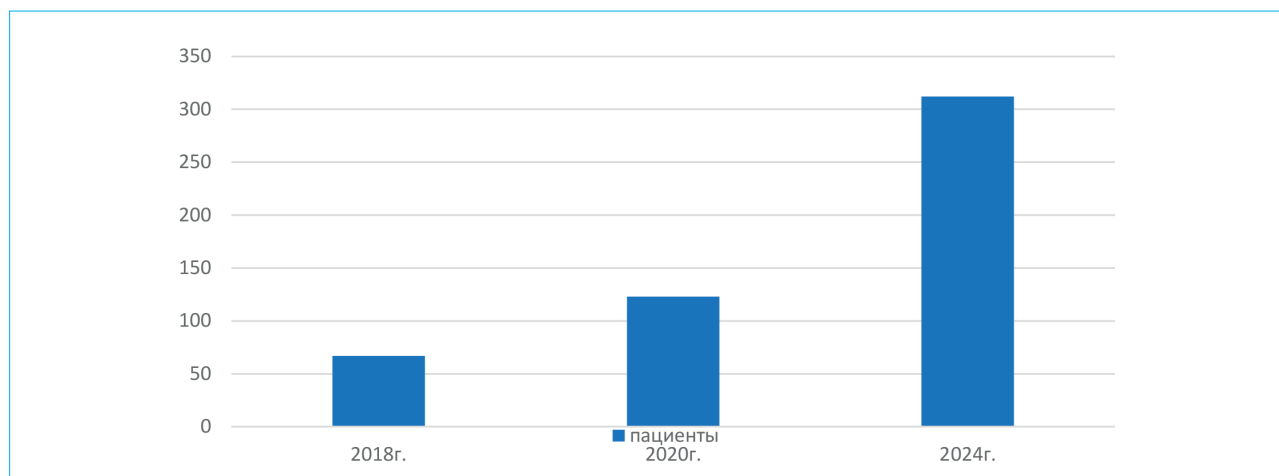
Средний возраст пациентов на момент обращения составлял 58,5 года (от 22 до 86 лет;  $sd = 13,4$ ) (рис. 1А). Средний возраст пациентов регистра на 1 декабря 2023 г. составил 62,0 года (29–90 лет;  $sd = 13,8$ ) (рис. 2Б).

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Медиана времени наблюдения составила 34,0 (2,0–86,0) месяца в общей группе и подгруппе наблюдения при малых нейроэндокринных опухолях стадии T1. Время наблюдения в группе больших опухолей (в стадии T2) составило 34,5 (17,0–67,0) месяца. На момент анализа данных все пациенты оставались под наблюдением. Выбывших пациентов не зарегистрировано.

Динамика включения пациентов в регистр представлена на рисунке 3.

Средний размер опухолей составил 11,7 мм (3,1–29,0 мм;  $n = 118$ , учитывая наличие множественных опухолей у пациентов;  $sd = 4,7$ ) (рис. 4). Средний размер малых нефункционирующих опухолей составил 11,1 мм ( $n = 112$ , учитывая наличие нескольких опухолей у некоторых пациентов;  $sd = 3,9$ ).

**Рисунок 2.** Распределение возраста пациентов: А — на момент установки диагноза; Б — на момент анализа данных**Figure 2.** Distribution of patients' ages: A — at the time of diagnosis; Б — at the time of data analysis



**Рисунок 3.** Динамика включения пациентов в регистр

**Figure 3.** Dynamics of inclusion of patients in the registry

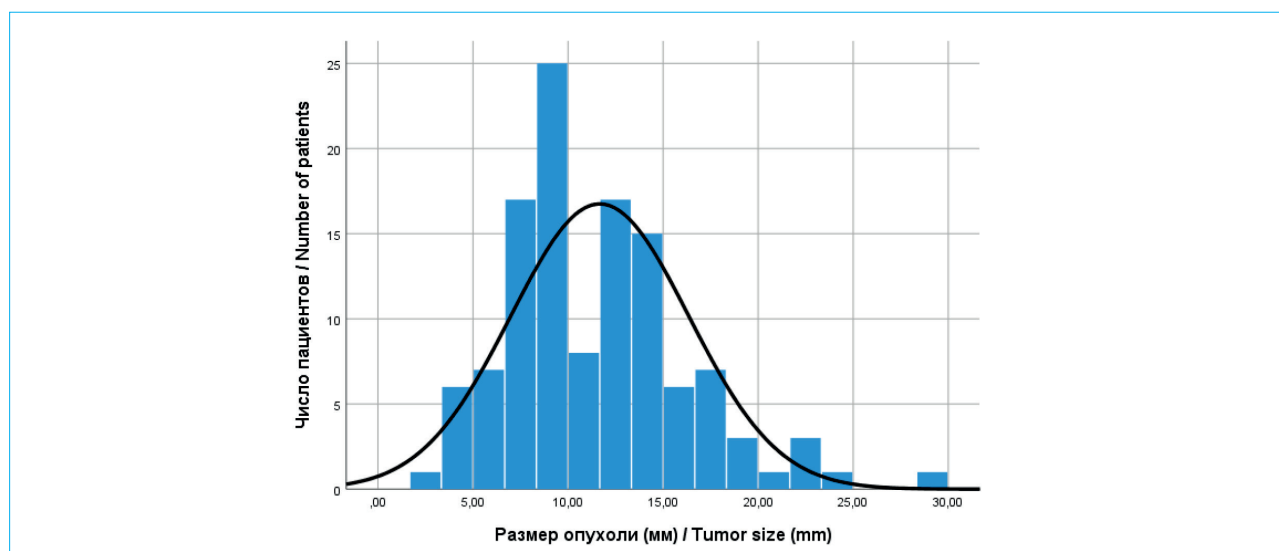
45,5 % опухолей локализовались в головке поджелудочной железы ( $n = 51$ ; средний размер — 11,5 мм;  $sd = 3,2$ ); 31,3 % — в хвосте ( $n = 35$ ; средний размер — 12,1 мм;  $sd = 2,6$ ); 23,2 % — в теле ( $n = 26$ ; средний размер — 10,8 мм;  $sd = 3,2$ ). В группе пациентов с опухолями стадии T2 средний размер опухоли составил 23,7 мм ( $sd = 2,7$ ). 83,3 % располагались в головке поджелудочной железы ( $n = 5$ ; средний размер — 24,0 мм;  $sd = 2,8$  мм) и 16,7 % — в хвосте ( $n = 1$ ; размер — 22,0 мм). Как можно заметить на рисунке 5, средние значения размеров опухолей значительно не отличаются друг от друга в различных отделах поджелудочной железы ( $p > 0,05$ ).

У 8 из 103 (7,8 %) больных с опухолями в стадии T1 наблюдалось множественное поражение поджелудочной железы, а в группе больных

опухолями в стадии T2 — не встречалось (0 %). Таким образом, множественные опухоли встречались у 7,3 % всех наблюдаемых. При этом у трех пациентов (37,5 %) множественные опухоли развивались на фоне синдрома множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН-1). Всего синдром МЭН-1 выявлен у 5 пациентов (4,8 % группы малых опухолей).

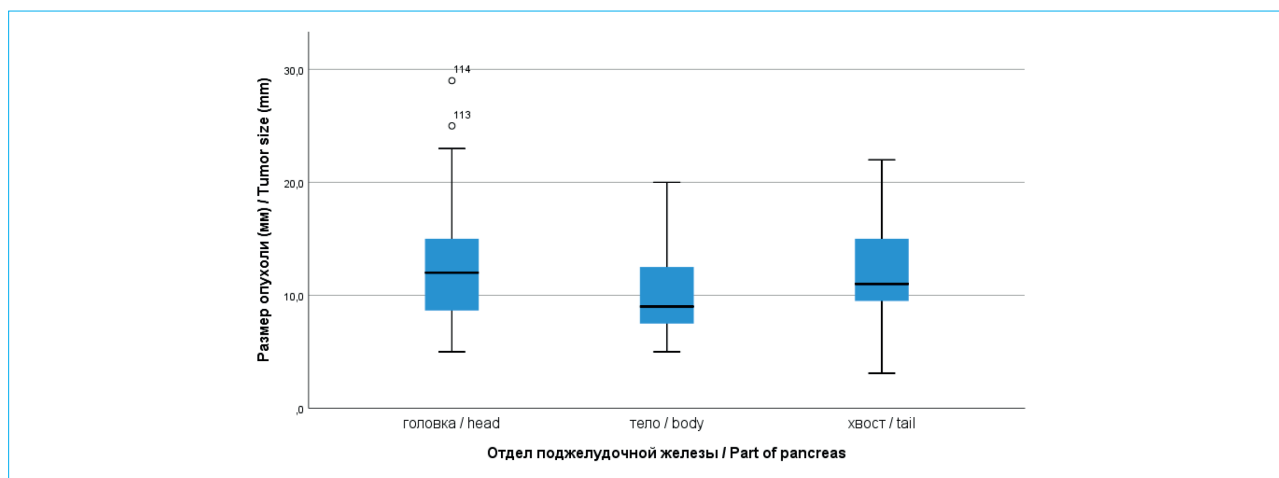
Рост опухоли на 3 мм и более за первый год наблюдения после установления диагноза отмечен у трех больных (2,6 %), в связи с чем пациенты своевременно выведены из-под наблюдения, радикально прооперированы. Признаков прогрессирования процесса не отмечено ни у одного пациента. Сроки послеоперационного наблюдения составили от 9 до 53 месяцев.

Среди сопутствующих злокачественных опухолей преобладал рак молочной железы — 5 пациен-



**Рисунок 4.** Распределение размеров опухолей

**Figure 4.** Distribution of tumor sizes



**Рисунок 5.** Размеры опухолей в различных отделах поджелудочной железы

**Figure 5.** Sizes of tumors in different parts of the pancreas

ток (4,8 % всех пациентов; 6,8 % пациентов женского пола). Рак предстательной железы выявлен у 4 пациентов (3,9 % всех пациентов; 13,8 % пациентов мужского пола). У трех наблюдаемых в анамнезе радикальное хирургическое лечение колоректального рака (2,9 %), у двух — светлоклеточного рака почки (1,9 %), у двух — рака щитовидной железы (1,9 %) и у двух пациенток — рака эндометрия (1,9 % всех пациентов; 2,7 % наблюдаемых женского пола). По одному пациенту состояло на учете по поводу рака легкого и аденокарциномы поджелудочной железы. Также одному пациенту выполнено радикальное лечение по поводу тимомы (гистологический тип опухоли неизвестен). Вне рамок наследственных синдромов нейроэндокринные опухоли непанкреатической локализации обнаруживались у двух пациентов (1,9 %). Четыре пациента (3,9 %) наблюдались по поводу гематологических заболеваний.

**Лабораторные маркеры нейроэндокринных опухолей.** Принято считать, что наличие клинически нефункционирующей опухоли поджелудочной железы может приводить к повышению некоторых маркеров НЭО, в частности, к повышению хромогранина А. Данные о биохимических маркерах НЭО представлены в таблице 2. Из 109 наблюдаемых достоверная информация об уровне хромогранина А была доступна у 83 (76,1 %) пациентов. Повышение хромогранина А зарегистрировано у 7 (8,4 %) пациентов. Одновременно уровень гастрина был изучен у 64 (58,7 %) наблюдаемых. Повышенный уровень гастрина был отмечен у 8 (12,5 %). Одновременно оба показателя были повышены только у 3 (4,7 %) пациентов. Таким образом, хотя бы один из маркеров был повышен у 12 больных. Уровень серотонина был изучен у 63 (57,8 %) пациентов. Повышенный уровень отмечен у двух пациентов (3,2 % обследованных). Примечательно, что повышение серотонина

было изолированным, хромогранин А и гастрин у данных пациентов не повышался. Данное неспецифическое повышение уровня серотонина может быть обусловлено другими причинами и быть не связано с наличием нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Так, один из пациентов не соблюдал рекомендации по подготовке к лабораторному контролю, не отменил прием лекарственных средств для лечения сопутствующей патологии — ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов протонной помпы, а также сообщил о нарушениях предписанной диеты. У второй пациентки наблюдались рецидивирующие тяжелые атаки болезни Крона, плохо купирующиеся на фоне проводимой терапии. Стоит отметить, что в случае этой пациентки именно тяжесть сопутствующей патологии стала причиной направления на динамическое наблюдение, несмотря на размер опухоли более 2 см, что противоречит существующим ныне клиническим рекомендациям.

Одним из факторов, провоцирующих повышение маркеров нейроэндокринных опухолей, является ряд изменений слизистой желудка. В частности, атрофический гастрит или прием ингибиторов протонной помпы. В ходе оценки зафиксированных в регистре данных эзофагогастродуоденоскопии у 19 из 42 пациентов отмечены эндоскопические признаки хронического атрофического гастрита — 45,2 %, что достоверно чаще ( $p < 0,01$ ), чем в общей популяции, согласно метаанализу 2022 г., — 25,0 % [4]; у 6 пациентов отмечены признаки неатрофического гастрита (14,3 %). Всем 12 пациентам с повышенным уровнем хромогранина А и гастрина выполнена ЭГДС, признаки хронического атрофического гастрита выявлены у 100 % обследуемых.

Следует отметить, что данные ЭГДС и полная информация об уровне маркеров НЭО по данным регистра доступны у 33 пациентов. Среди них

**Таблица 2.** Лабораторные маркеры нейроэндокринных опухолей  
**Table 2.** Laboratory markers of neuroendocrine tumors

Биохимические показатели <i>Biochemical indicators</i>	Число пациентов, X (%), для которых представлена информация <i>Number of patients, X (%) for whom information is provided</i>	Число пациентов, у которых зарегистрировано повышение показателя <i>Number of patients who have experienced an increase in the indicator</i>	
		% от общего числа <i>% of total number</i>	% от числа пациентов, X % <i>% of number of patients, X</i>
Хромогранин А <i>Chromogranin A</i>	83 (76,1 %)	7 (6,4 %)	7 (8,4 %)
Хромогранин А + гастрин <i>Chromogranin A + gastrin</i>	64 (58,7 %)	3 (2,7 %)	3 (4,7 %)
Гастрин <i>Gastrin</i>	64 (58,7 %)	8 (7,3 %)	8 (12,5 %)
Серотонин <i>Serotonin</i>	63 (57,8 %)	2 (1,8 %)	2 (3,2 %)

хронический атрофический гастрит выявлен у 19 вышеописанных пациентов (57,6 % полноценно обследованных больных). Оценка состояния слизистой желудка может иметь весомую роль в установлении причин повышения маркеров НЭО при малых бессимптомных опухолях. Следует рассматривать возможность включения ЭГДС (предпочтительно с биопсией по протоколу OLGA — Operative Link Gastric Assessment), определения антител к париетальным клеткам в стандарт обследования пациентов с НЭО ПЖ.

Генетическое тестирование (секвенирование нового поколения, панель EVOGEN-GENOME) выполнено 50 наблюдаемым первой группы с впервые выявленной НЭО поджелудочной железы в стадии T1, 3 пациентам (50 %) в группе со стадией T2.

Герминальные мутации выявлены у 12 (24,0 %) больных. Наиболее часто встречалась в выборке мутация гена *CHEK2* — 4 пациента (3,9 % группы T1, или 8,0 % обследованных), что, в свою очередь, составило треть всех пациентов, у которых выявлены герминальные мутации. Мутация в гене *MEN1* обнаружена у троих обследуемых (2,9 %), в то время как еще у двоих пациентов НЭО поджелудочной железы выявлялись при динамическом наблюдении по поводу ранее установленного диагноза синдрома Вермера. Еще у 5 пациентов обнаружены мутации в следующих генах, ассоциированных с развитием опухолей у человека: *SDHA*, *PLA2G2A*, *ANCD2*, *BRCA*, *ATM* (по 1 пациенту). Следует отметить, что в группе наблюдения за пациентами с большими опухолями из 6 человек генетическое тестирование выполнено у 3 (50 %), герминальных мутаций в данной группе не выявлено.

**Пациенты, не включенные в анализ.** Три пациента от активного наблюдения отказались инициально в пользу хирургического лечения и были оперированы в других центрах. Прогрессирования

процесса не выявлено за  $13,3 \pm 6,4$  мес. послеоперационного наблюдения. Средний размер опухоли составил  $11,0 \pm 2,6$  мм. Сроки госпитализации составили от 30 до 66 дней. Все опухоли, по данным иммуногистохимического исследования операционного материала, — G1.

**Пациенту 1** выполнялась панкреатодуоденальная резекция; нет данных о течении раннего послеоперационного периода, в позднем — отмечена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

**Пациенту 2** выполнялась корпорокаудальная резекция поджелудочной железы; послеоперационный период осложнился панкреатической фистулой класса С, согласно классификации Международной рабочей группы по изучению панкреатических фистул (International Study Group on pancreatic fistula, ISGPS), внутрибрюшным кровотечением класса В по ISGPS, формированием абсцесса в брюшной полости и полиорганной недостаточностью (класс осложнений по классификации Клавье — Диндо — IVb).

**Пациенту 3** выполнена лапароскопическая корпорокаудальная резекция поджелудочной железы; послеоперационный период осложнился панкреатической фистулой класса С, кровотечением класса В по ISGPS (класс осложнений по классификации Клавье — Диндо — IVa).

## Обсуждение

При анализе демографических данных регистра выявлено преобладание пациентов женского пола, что не соответствует данным мировой литературы. Возможно, клинически доброкачественно протекающие НЭО ПЖ более характерны для женщин ввиду протективного действия эстрогенов в сдерживании роста опухоли. По данным W. Qiu et al. (2017),

общее время воздействия эстрогенов достоверно коррелировало с меньшим размером панкреатических нейроэндокринных опухолей в выборке из 141 пациентки при подтвержденном синдроме МЭН-1 ( $p = 0,043$ ) [5]. При спорадических опухолях подобный анализ не проводился. Тем временем большинство бессимптомных малых нейроэндокринных опухолей являются случайными находками. Можно предположить, что более частое обследование лиц женского пола в популяции приводит к более высокой выявляемости НЭО. Также нельзя исключить, что наличие в структуре МКНЦ им. А.С. Логинова крупного маммологического центра повлияло на распределение пациентов по полу.

Основным методом первичной диагностики и динамической оценки НЭО ПЖ остается компьютерная томография с контрастированием, несмотря на более высокую чувствительность эндосонографии [6] и возросшее значение ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, которая рутинно не используется при малых спорадических неоплазиях [7]. Благодаря особенностям контрастирования нейроэндокринные опухоли иногда остаются вовсе незамеченными специалистами лучевой диагностики в неспециализированных центрах. Другой проблемой является прецизионность измерения и операторозависимость метода [8]. Поскольку размер опухоли может быть оценен различными специалистами по-разному и в различных срезах, оптимальным было бы рассчитывать объем опухоли, что уже предлагается для оценки злокачественных опухолей легких и околощитовидных желез [9, 10]. Данная методика позволила бы стандартизировать измерения, хоть и не позволила бы полностью избавиться от «человеческого фактора». Стоит отметить, что уже ведутся работы по изучению влияния не общего объема нейроэндокринных опухолей, а функционального объема, рассчитанного на основании накопления тканью меченых  $\text{Ga-68}$  аналогов соматостатина [11]. Применение радиомикки и искусственного интеллекта показывает многообещающие данные, в частности для дифференциальной диагностики малых НЭО ПЖ с такими трудноотличимыми опухолями, как солидные псевдопапиллярные опухоли, метастазы светлоклеточного рака почки, эктопированная ткань селезенки в отдельных случаях [12–15], а также для неинвазивной диагностики грейда (grade) опухоли [16, 17].

Оценка размера опухоли в нашем исследовании не стандартизирована — при наличии снимков исследований КТ или МРТ оценка размеров производилась исследователями. При их отсутствии в регистр вносились данные из медицинской документации.

Генетическое тестирование выполнено в рамках нашего исследования 53 (48,6 %) пациентам с впервые выявленной НЭО. Герминальные мутации обнаружены у 24,0 % пациентов, в то время как, согласно данным литературы, генетически обусловленные опухоли составляют около 10 % всех нейроэндокринных опухолей [18]. Наиболее часто встречающимися считаются мутации в гене *MEN1*. Однако

в нашем исследовании при выполнении генетического тестирования наиболее часто обнаруживалась мутация гена *CHEK2* — 8,0 %, что, в свою очередь, составило треть всех пациентов с выявленными герминальными мутациями. Если же учитывать данные проведенных ранее генетических исследований (вне рамок проводимого нами «среза»), то все же мутации гена *MEN* явились самыми многочисленными — еще у двоих пациентов диагноз МЭН был уже установлен на момент обращения по поводу опухоли поджелудочной железы.

Примечательно, что у данных двух пациентов заболевание манифестировало непанкреатическими опухолями и неоплазия в поджелудочной железе была обнаружена при уже известном МЭН-статусе. Возможно, в генеральной популяции больных НЭО ПЖ мутация в гене *MEN* аналогично является не самой распространенной, а самой выявляемой ввиду наличия яркой клинической симптоматики. Ассоциация мутаций гена *CHEK2* с развитием нейроэндокринных неоплазий не доказана. В когортном исследовании B.L. Bychkovsky et al. (2022) среди 36 817 обследованных по поводу злокачественных опухолей различных локализаций обнаружили мутации в гене *CHEK2* у 3783 пациентов; выявлено, что с наличием данной мутации ассоциирован рак молочной железы, щитовидной железы и почек, в меньшей степени — рак поджелудочной железы [19].

Тем не менее описаны клинические случаи, когда у пациентов с нейроэндокринными опухолями обнаруживается мутация в гене *CHEK2*. R.D. Vallera et al. (2022) описали случай двух сиблингов — носителей мутации *CHEK2*, у одного из которых выявлена аденома гипофиза и НЭО ПЖ, у другого — феохромоцитомы [20]. Метаанализ, проведенный К.Ø. Andersen et al. (2024), среди 225 пациентов с функционирующими и нефункционирующими панкреатическими НЭО G1–G2 различных клинических стадий (T1–T4) выявил мутацию в гене *CHEK2* только у 4 (1,8 %) пациентов [21]. В нашем же исследовании мутация встречается при неоплазиях стадии T1 и не зарегистрирована в группе T2. Можно предположить, что мутации в гене *CHEK2* характерны для малых нефункционирующих опухолей или их наличие определяет клинически доброкачественное течение заболевания.

Повышение уровня гастрина и хромогранина А у пациентов с малой НЭО поджелудочной железы в нашем исследовании было ассоциировано с наличием атрофического гастрита. Данные оценки слизистой желудка по протоколу OLGA могли бы объективизировать наличие атрофии, позволили бы изучить зависимость уровня маркеров НЭО от наличия и степени тяжести хронического атрофического гастрита. Для уточнения функционального статуса опухоли ЭГДС с биопсией по протоколу OLGA может быть рассмотрена для включения в план обследования больных НЭО ПЖ.

В нашем исследовании рост опухоли отмечен у трех пациентов — у двух мужчин и одной

женщины. Время предоперационного наблюдения составило от 3 до 12 месяцев. У двух пациентов опухоль, по данным иммуногистохимического исследования, — G1, у одного — G2. Средний срок наблюдения после операции на момент анализа данных составил от 9 до 53 мес., признаков прогрессирования процесса не выявлено. Эффективность и безопасность метода в данной группе пациентов показала себя высокой, что, безусловно, требует дальнейшего изучения, более длительного наблюдения и большего числа наблюдаемых. Слишком малое число пациентов, у которых выявлен рост образования, не позволяет достоверно оценить их характеристики и отличия от основной группы наблюдаемых, а возможно, именно в этих данных кроется ответ на вопрос, почему некоторые опухоли обретают инвазивный рост и способность метастазировать, а некоторые никогда не изменяются. Так, двум из трех пациентов, исключенных из исследования из-за темпа роста опухоли, проведено полное секвенирование, описанных генетических мутаций не выявлено.

Ограничениями исследования явились его ретроспективный описательный характер (проводилась оценка ранее зарегистрированных данных), выборочность выполнения генетического исследования (выполнено 53 (48,6 %) наблюдаемым) и отсутствие контрольной группы.

Группой сравнения могла бы стать группа пациентов с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями, кому первым этапом проведено хирургическое лечение. Однако, поскольку для данной категории пациентов потенциальная польза оперативного лечения ниже потенциального риска, сформировать контрольную группу авторам исследования представляется неэтичным. Тем не менее три пациента от активного наблюдения отказались инициально в пользу хирургического лечения (описание в разделе «Результаты»). Из чего следует, что трем пациентам выполнены радикальные операции, повлекшие за собой длительные госпитализации и значимые осложнения.

Рассматривая медико-экономическую сторону вопроса, учитывая отсутствие прогрессирования процесса в обеих группах, мы можем предположить, что стоимость активного наблюдения группы таких пациентов будет сопоставима с суммарной стоимостью хирургического лечения. Изучение данного вопроса не являлось задачей нашего исследования, хотя, несомненно, представляет интерес с позиции организации здравоохранения.

При анализе литературы на момент написания работы не существовало зарегистрированных проспективных рандомизированных исследований, которые сравнивали бы хирургическое лечение и активное наблюдение при нефункционирующих опухолях менее 2 см. Этичность подобного исследования на данном этапе изучения НЭО сомнительна — группу пациентов с неизменной поджелудочной железой и маленькой бессимптомной опухолью мы направили бы на технически сложную операцию,

с высоким риском развития панкреатической фистулы и жизнеугрожающих осложнений. В то время как возможно отследить момент, когда опухоль становится опасной, приступить к хирургическому лечению, когда это неизбежно, до того, как опухоль приобретет способность метастазировать.

Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (The European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) проводит мультицентровое проспективное исследование для сравнения результатов хирургического лечения больных малыми бессимптомными НЭО ПЖ менее 2 см и активного наблюдения ASPEN (Asymptomatic Small Pancreatic Endocrine Neoplasms — бессимптомные малые панкреатические эндокринные неоплазии; NCT03084770) [22]. Согласно промежуточным результатам, опубликованным в 2022 г., в исследование включены 500 больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы размером менее 2 см, бессимптомными и нефункционирующими, верифицированными при тонкоигольной биопсии под эндосононаведением или при помощи ПЭТ/КТ-Ga-68-DOTA-TATE: 406 пациентов — в группе активного наблюдения и 94 — в группе хирургического лечения (по желанию пациента, оперативное лечение проводилось в 42 (45 %) случаях). Примечательно, что наличие регионарных и отдаленных метастазов (то есть прямые признаки злокачественности неоплазий) так же, как и расширение главного панкреатического протока и Grade 3 опухоли не явились критериями исключения из исследования, а только явились показаниями к включению в группу хирургического лечения. На наш взгляд, сравнивать опухоли, доброкачественный характер течения которых нужно подтвердить или опровергнуть, в одной группе с опухолями, имеющими подтвержденный злокачественный потенциал, — не совсем верно. Напротив, задачей научного поиска является определение того самого фактора, обуславливающего различия между ними.

Несмотря на имеющиеся ограничения, насколько известно авторам, в нашей работе представлен самый большой опыт по наблюдению малых нефункционирующих нейроэндокринных опухолей в отечественной литературе.

## Выводы

Активное наблюдение за больными нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы стадии T1 по данным медицинского регистра показало себя допустимой тактикой ведения данной группы пациентов при соблюдении сроков контрольного обследования. В особых случаях тактика активного наблюдения может быть применена в отношении больных опухолями стадии T2.

Вероятно, прогностической значимостью обладает не размер опухоли, а скорость ее роста, в связи с чем необходимо создание протокола наблюдения этой группы пациентов.

Рост опухоли в исследовании зарегистрирован у 2,6 % наблюдаемых. Анализ влияния различных факторов на развитие и скорость роста опухоли возможен при проведении более крупного эпидемиологического исследования.

Требуется дальнейшие исследования для оценки роли действия эстрогенов на сдерживание роста

опухоли, роли мутаций в гене *CHEK2* в генезе нейроэндокринных опухолей и их предиктивной значимости.

В исследовании показана зависимость повышения уровня хромогранина А и гастрина у больных НЭО ПЖ с наличием хронического атрофического гастрита.

## Литература / References

1. Kuo E.J., Salem R.R. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2815–21. DOI: 10.1245/s10434-013-3005-7
2. Wilder R.M., Allan F.N., Power W.H., Robertson E.H. Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA.* 1927;89(5):348–55. DOI: 10.1001/jama.1927.02690050014007
3. Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Хатков И.Е. Резекционные вмешательства или динамическое наблюдение в тактике ведения больных со спорадическими нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы Т1 (обзор литературы). *Эндокринная хирургия.* 2023;17(1):35–41. [Salimgereeva D.A., Feidorov I.Y., Khatkov I.E. Pancreatic resections or observation in management of sporadic non-functioning stage T1 neuroendocrine tumors of the pancreas (PNET) (literature review). *Endocrine Surgery.* 2023;17(1):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg12775
4. Yin Y., Liang H., Wei N., Zheng Z. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022;11(12):3697–703. DOI: 10.21037/apm-21-1464
5. Qiu W., Christakis I., Stewart A.A., Vodopivec D.M., Silva-Figueroa A., Chen H., et al. Is estrogen exposure a protective factor for pancreatic neuroendocrine tumours in female patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(6):791–7. DOI: 10.1111/cen.13324
6. Sundin A., Arnold R., Baudin E., Cwikla J.B., Eriksson B., Fanti S., et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212–44. DOI: 10.1159/000471879
7. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Петров Л.О. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Эндокринная хирургия.* 2017;11(4):178–90. [Baranova O.D., Roumiantsev P.O., Slashchuk K.Y., Petrov L.O. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery.* 2017;11(4):178–90. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg957
8. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Васильев И.А., Ивашов И.В., Левкин В.В., Парнова В.А. Особенности диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при мультифокальном поражении. *REJR.* 2018;8(4):293–300. [Egorov A.V., Kondrashin S.A., Vasiliev I.A., Ivashov I.V., Levkin V.V., Parnova V.A. Diagnostic features of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple lesions. *REJR.* 2018;8(4):293–300. (In Russ.)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-293-300
9. Davey A., van Herk M., Faivre-Finn C., Brown S., McWilliam A. Automated gross tumor volume contour generation for large-scale analysis of early-stage lung cancer patients planned with 4D-CT. *Med Phys.* 2021;48(2):724–32. DOI: 10.1002/mp.14644
10. Çalapkulu M., Sencar M.E., Unsal I.O., Sakiz D., Duger H., Özbek M., et al. Tumor volume can be used as a parameter indicating the severity of disease in parathyroid cancer. *Endocr Pract.* 2021;27(7):706–9. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.01.006
11. Reddy R.P., Ross Schmidlein C., Giancipoli R.G., Mauguen A., LaFontaine D., Schoder H., et al. The quest for an accurate functional tumor volume with <sup>68</sup>Ga-DO-TATATE PET/CT. *J Nucl Med.* 2022;63(7):1027–32. DOI: 10.2967/jnumed.121.262782
12. Жуков О.Б., Щеплев П.А., Игнатьев А.В. Искусственный интеллект в медицине: от гибридных исследований и клинической валидации до разработки моделей применения. *Андрология и генитальная хирургия.* 2019;20(3):15–19. [Zhukov O.B., Scheplev P.A., Ignatiev A.V. Artificial intelligence in medicine: From hybrid studies and clinical validation to development of application models. *Andrology and Genital Surgery.* 2019;20(3):15–19. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-15-19
13. Shi Y.J., Zhu H.T., Liu Y.L., Wei Y.Y., Qin X.B., Zhang X.Y., et al. Radiomics analysis based on diffusion kurtosis imaging and T2 weighted imaging for differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from solid pseudopapillary tumors. *Front Oncol.* 2020;10:1624. DOI: 10.3389/fonc.2020.01624
14. Парамзин Ф.Н., Какоткин В.В., Буркин Д.А., Агапов М.А. Радиомика и искусственный интеллект в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний поджелудочной железы (обзор). *Хирургическая практика.* 2023;1:53–65. [Paramzin F.N., Kakotkin V.V., Burkin D.A., Agapov M.A. Radiomics and artificial intelligence in the differential diagnosis of tumor and non-tumor diseases of the pancreas. Review. *Surgical Practice (Russia).* 2023;1:53–65. (In Russ.)]. DOI: 10.38181/2223-2427-2023-1-5
15. Груздев И.С., Кармазановский Г.Г., Лаптева М.Г., Замятина К.А., Тихонова В.С., Кондратьев Е.В. и др. Текстуры и КТ-признаки в дифференциальном диагнозе гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и метастазов почечно-клеточного рака: диагностическая модель. *Медицинская визуализация.* 2022;26(4):102–9. [Gruzdev I.S., Karmazanovsky G.G., Lapteva M.G., Zamyatina K.A., Tikhonova V.S., Kondratyev E.V., et al. Texture and CT-features in differentiation of hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors from renal cell carcinoma metastases: Diagnostic model. *Medical Visualization.* 2022;26(4):102–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-1247
16. Javed A.A., Zhu Z., Kinny-Köster B., Habib J.R., Kawamoto S., Hruban R.H., et al. Accurate non-invasive grading of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with a CT derived radiomics signature. *Diagn Interv Imaging.* 2024;105(1):33–9. DOI: 10.1016/j.diii.2023.08.002
17. Zhu H.B., Zhu H.T., Jiang L., Nie P., Hu J., Tang W., et al. Radiomics analysis from magnetic resonance imaging in predicting the grade of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A multicenter study. *Eur Radiol.* 2024;34(1):90–102. DOI: 10.1007/s00330-023-09957-7
18. Scarpa A., Chang D.K., Nones K., Corbo V., Patch A.M., Bailey P., et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature.* 2017;543(7643):65–71. DOI: 10.1038/nature21063
19. Bychkovsky B.L., Agaoglu N.B., Horton C., Zhou J., Yussuf A., Hemyari P., et al. Differences in cancer phenotypes among frequent *CHEK2* variants and implications for clinical care-checking *CHEK2*. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1598–606. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4071

20. Vallera R.D., Ding Y., Hatanpaa K.J., Bishop J.A., Mirfakhraee S., Alli A.A., et al. Case report: Two sisters with a germline *CHEK2* variant and distinct endocrine neoplasias. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1024108. DOI: 10.3389/fendo.2022.1024108
21. Andersen K.O., Detlefsen S., Brusgaard K., Christesen H.T. Well-differentiated G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors: A meta-analysis of published expanded DNA sequencing data. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1351624. DOI: 10.3389/fendo.2024.1351624
22. Partelli S., Massironi S., Zerbi A., Niccoli P., Kwon W., Landoni L., et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: Interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surgery*. 2022;109(12):1186–90. DOI: 10.1093/bjs/znac267

### Сведения об авторах

**Хатьков Игорь Евгеньевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: i.hatkov@mknc.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

**Салимгереева Диана Артуровна\*** — младший научный сотрудник Центра эндокринной и метаболической хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: d.salimgereeva@mknc.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-3955>

**Фейдоров Илья Юрьевич** — кандидат медицинских наук, заведующий Центром эндокринной и метаболической хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: i.feidorov@mknc.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-5116>

**Коняхина Анна Андреевна** — лаборант-исследователь Центра эндокринной и метаболической хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: anutakon2@mail.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7790-2436>

**Петрова Александра Леонидовна** — врач-хирург клинко-диагностического отделения, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: al.petrova@mknc.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю.

**Сбор и обработка материалов:** Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А.

**Статистическая обработка:** Салимгереева Д.А.

**Написание текста:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А.

**Редактирование:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Салимгереева Д.А.

### Information about the authors

**Igor E. Khatkov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: i.hatkov@mknc.ru; 111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

**Diana A. Salimgereeva\*** — Junior Researcher of the Center of Endocrine and Metabolic Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: d.salimgereeva@mknc.ru; 111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-3955>

**Ilya Yu. Feidorov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Center of Endocrine and Metabolic Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: i.feidorov@mknc.ru; 111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-5116>

**Anna A. Konyakhina** — Laboratory Research Assistant at the Center of Endocrine and Metabolic Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: anutakon2@mail.ru; 111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7790-2436>

**Aleksandra L. Petrova** — Surgeon of the Clinical and Diagnostic Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: al.petrova@mknc.ru; 111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu.

**Collection and processing of the material:** Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L.

**Statistical processing:** Salimgereeva D.A.

**Writing of the text:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L.

**Editing:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu.

**Proof checking and approval with authors:** Salimgereeva D.A.

Поступила: 02.12.2024 Принята: 15.03.2025 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 02.12.2024 Accepted: 15.03.2025 Published: 30.04.2025

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Outcomes Following Observation of Small Non-Functioning Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Data from the Registry of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Igor E. Khatkov, Diana A. Salimgereeva\*, Ilia Yu. Feidorov,  
Anna A. Konyakhina, Aleksandra L. Petrova

*Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation*

**Aim:** to evaluate results of follow-up of patients with pancreatic non-functioning neuroendocrine tumors of the stage T1–T2 using a medical registry.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical registry data of the Loginov Moscow Scientific Center was conducted, which included 312 patients with pancreatic neuroendocrine tumors from 2014 to 2023. Observation was recommended for 115 (36.9 %) patients. The inclusion criteria: diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor; non-functioning tumor status; asymptomatic disease; tumor size less than 3 cm; patient's consent. The exclusion criteria were patient's refusal of observation; tumor growth of more than 3 mm/year of observation; appearance of disease symptoms. Based on the registry data, gender and age of patients, size and location of tumors, TNM stage, tumor growth dynamics (mm/year), biochemical markers of neuroendocrine tumors, and the presence of concomitant pathology were studied. Whole genome sequencing was performed on 53 patients with first diagnosed pancreatic neuroendocrine tumors.

**Results.** Six patients (5.2 %) were excluded from the study: three refused to be observed, three demonstrated tumor growth. 109 patients diagnosed with non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor were included in the analysis: 78 (71.6 %) women and 31 (28.4 %) men aged from 22 to 86 years ( $58.5 \pm 10.8$  years) at the time of presentation. The median follow-up time was 34.0 (2.0–86.0) months. The most common location of tumors was in the head of the pancreas — 45.5 % ( $n = 51$ ). Of the 109 patients observed, 103 were diagnosed with stage T1 tumors (94.5 %), 6 — with T2 (5.5 %). The average tumor size was  $11.9 \pm 3.8$  mm (3.1–29.0 mm) ( $n = 118$ ). An increase in biochemical markers of neuroendocrine tumors (gastrin, chromogranin A) was associated with atrophic gastritis. Germline mutations were detected in 24.0 % of patients ( $n = 12$ ). The most common mutations in the sample were the *CHEK2* gene ( $n = 4$ ).

**Conclusions.** According to the registry data, active observation is an acceptable tactic for managing patients with T1 non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. Likely it is not the size of the tumor but its growth rate that has prognostic significance, and therefore a protocol for monitoring this group of patients is required. The effect of estrogens on tumor growth inhibition and the role of *CHEK2* gene mutations are perspectives for future research.

**Keywords:** neuroendocrine tumors, pancreatic NETs, tactics, active observation, registry

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

**For citation:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L. Outcomes Following Observation of Small Non-Functioning Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Data from the Registry of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):83–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-83-94>

## Результаты наблюдения пациентов при нефункционирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы малых размеров. Данные регистра МКНЦ им. А.С. Логинова

И.Е. Хатьков, Д.А. Салимгереева\*, И.Ю. Фейдоров, А.А. Коняхина, А.А. Петрова

ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценить результаты наблюдения за больными нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы стадии T1–T2 с использованием медицинского регистра.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных регистра МКНЦ им. А.С. Логинова, который с 2014 по 2023 г. включил 312 больных панкреатическими нейроэндокринными опухолями. Тактика

активного наблюдения была рекомендована 115 (36,9 %) пациентам. Критериями включения в исследование явились: установленный диагноз нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы; нефункционирующий статус опухоли; бессимптомность заболевания; размер опухоли до 3 см; согласие пациента. Критериями исключения явились: отказ пациента от активного наблюдения; рост опухоли более чем на 3 мм за год наблюдения; появление симптомов заболевания. На основании данных регистра изучен пол, возраст пациентов, размер и локализация опухолей, стадия по TNM, их рост в динамике (мм/год), биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей, наличие сопутствующей патологии. Наблюдаемым с впервые выявленной опухолью ( $n = 53$ ) выполнено полногеномное секвенирование.

**Результаты.** Из исследования исключены 6 (5,2 %) пациентов: трое отказались от наблюдения, у трех выявлен значимый рост опухоли. В анализ были включены 109 пациентов с клиническим диагнозом нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы: 78 (71,6 %) женщин и 31 (28,4 %) мужчина в возрасте на момент обращения от 22 до 86 лет ( $58,5 \pm 10,8$  года). Медиана времени наблюдения составила 34,0 (2,0–86,0) месяца. Наиболее часто опухоли локализовались в головке поджелудочной железы — 45,5 % ( $n = 51$ ). Из 109 наблюдаемых у 103 (94,5 %) чел. стадия опухоли определена как T1, у 6 (5,5 %) — T2. Средний размер опухолей составил  $11,9 \pm 3,8$  мм (3,1–29,0 мм) ( $n = 118$ ). Повышение биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей гастритина, хромогранина A у наблюдаемых было связано с наличием атрофического гастрита. Герминальные мутации выявлены у 24,0 % пациентов ( $n = 12$ ). Наиболее часто в выборке встречались мутации гена *CHEK2* ( $n = 4$ ).

**Выводы.** По данным регистра, активное наблюдение — допустимая тактика ведения больных панкреатическими нефункционирующими нейроэндокринными опухолями стадии T1. Вероятно, прогностической значимостью обладает не размер, а скорость роста опухоли, в связи с чем необходимо создание протокола наблюдения этой группы больных. Влияние эстрогенов на сдерживание роста опухоли и изучение роли мутаций в гене *CHEK2* являются дальнейшими перспективами для изучения.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, НЭО ПЖ, тактика, активное наблюдение, регистр

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А. Результаты наблюдения пациентов при нефункционирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы малых размеров. Данные регистра МКНЦ им. А.С. Логинова. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):83–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-83-94>

## Introduction

It is widely accepted that pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) represent a heterogeneous group of rare neoplasms. While the heterogeneity of these tumors is becoming increasingly apparent to clinicians, their rarity is, conversely, decreasing. The incidence of PNETs, particularly small asymptomatic tumors, has risen due to the availability of advanced diagnostic techniques. For instance, in the United States, the incidence of neuroendocrine tumors measuring less than 2 cm has increased by 710.4 % over 22 years [1]. The heterogeneity of pancreatic neuroendocrine tumors determines different prognoses for the diseases, according to which it is necessary to specifically determine the treatment strategy for the patient.

The existence PNETs has been recognized by the scientific community for less than a century [2]. During this time, its classification has undergone radical changes, which may indicate that the biology of these tumors remains unclear, and therefore it is not always easy to determine the optimal management strategy for patients. In particular, the tactics for patients with non-functioning asymptomatic localized tumors (without clinical manifestations, small sized and difficult to verify) remain unclear. To date, there is no way to determine why, all else being equal, some of these tumors will continue to grow and gain the ability to metastasize,

despite maintaining differentiation, while others will remain the same size, demonstrating a clinically benign course of the disease. The reliable criteria for malignant potential in NETs remain signs of infiltrative growth and metastasis.

Currently, there are no published prospective randomized studies comparing observation and surgical treatment for PNETs. International clinical guidelines provide ambiguous answers regarding the management of such neoplasms, while national recommendations do not address this issue at all [3]. These guidelines are based on data from heterogeneous retrospective studies; consequently, a critical objective of scientific inquiry is to establish criteria for selecting patients for either active observation or surgical intervention.

Thus, the necessity of developing a protocol of observation for patients with small, localized non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors is evident. The protocol could improve treatment outcomes for this category of patients.

## Aim of the study

To evaluate the results of follow-up of patients with pancreatic non-functioning neuroendocrine tumors of stage T1–T2 using a medical registry

## Materials and methods

This study is based on data from the medical registry of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Patient enrollment into the registry commenced in 2014 and included individuals who received consultations from endocrine surgeons, oncologists, and clinical diagnostic specialists, contingent upon the patient's consent for personal data processing. The patient recruitment region comprises subjects of the Russian Federation.

Clinical diagnoses and treatment strategies were determined by an interdisciplinary oncology consortium at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center, which included the following specialists: oncologist, endocrine surgeon, pancreatic surgeon, radiology specialist, and radiation therapist. Subsequently, the data were organized on the platform for online project management for clinical monitoring, Quinta Clinical. As of December 1, 2023, the registry contained data on 312 patients with pancreatic neuroendocrine tumors.

Functional tumors were diagnosed in 77 (24.7 %) cases, while non-functional tumors were observed in 235 (75.3 %) cases. The strategy of active observation was recommended for 115 (36.9 %) patients, while surgical treatment alone was proposed for 104 (33.3 %) patients, systemic drug treatment — only for 47 (15.1 %) patients, and combined treatment — for 46 (14.7 %) patients.

Inclusion criteria for the study were as follows: age over 18 years; a confirmed diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor; non-functional

tumor status; asymptomatic disease (absence of clinical and laboratory-instrumental signs of biliary or pancreatic hypertension, duodenal obstruction, or other complications); tumor size up to 2 cm or up to 3 cm in cases where surgical treatment was precluded due to severe comorbidities, pregnancy, or the patient's categorical refusal of surgery; and patient's consent to the proposed management strategy.

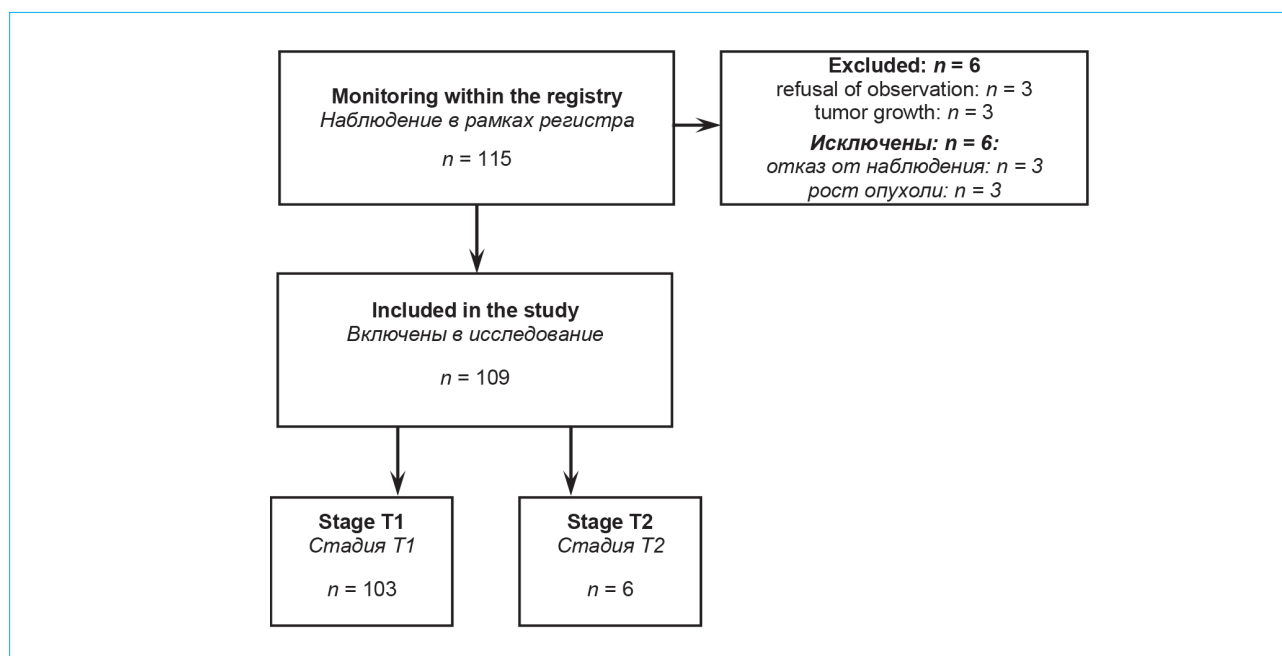
Exclusion criteria: the patient's refusal of active observation; tumor growth exceeding 3 mm during the year of observation; and the appearance of disease symptoms.

During the observation period, 6 (5.2 %) patients were excluded from the group of 115 being monitored: three (2.6 %) opted for surgical treatment instead of active observation, and three (2.6 %) were excluded due to tumor growth. Radical surgical treatment was performed for those cases.

A total of 109 patients were included in the study (Fig. 1), comprising 103 patients with stage T1 tumors and 6 patients with stage T2 tumors.

The term “active observation” was defined as a comprehensive patient assessment strategy designed to identify criteria for exclusion from monitoring and referral for surgical treatment at least once every 12 months.

During the initial consultation, the indications and contraindications for implementing the active observation strategy were evaluated. If a patient met the inclusion criteria for the study, their data were recorded in a medical registry, and the patient was placed into the active



**Figure 1.** Study design

**Рисунок 1.** Дизайн исследования

observation group with a comprehensive assessment interval scheduled for at least once every 12 months.

Within the framework of active observation, the minimal set of monitoring examinations included:

- 1) an examination by a surgeon or a telemedicine consultation when an in-person visit was not feasible, aimed at evaluating complaints, identifying clinical symptoms of the tumor or its hormonal activity, collecting medical history, and performing a physical examination;

- 2) monitoring of laboratory parameters, including complete blood count and biochemical blood analysis (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, alpha-amylase, total protein);

- 3) evaluation of instrumental imaging methods to visualize the tumor, which included multislice computed tomography (MSCT) with intravenous contrast in 98 (89.9 %) cases, magnetic resonance imaging (MRI) of the abdominal cavity — in 8 (7.3 %) cases, and endoscopic ultrasonography — in 3 (2.8 %) cases. The duration of observation without disease progression and the dynamics of tumor growth measured to tenths of millimeters were documented.

During follow-up examinations, MSCT or MRI images were assessed by both an endocrine surgeon and a radiology specialist. In cases where endoscopic ultrasonography was performed, the findings of the examination were also evaluated. In 7 (6.4 %) cases, imaging results from different modalities (MRI and MSCT) were compared at least once during the observation period.

Optional examination methods included:

- 1) evaluation of biochemical markers of NETs and hormones (chromogranin A, serotonin, gastrin, parathyroid hormone, calcitonin, adrenocorticotrophic hormone), including cases of hereditary syndrome;

- 2) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE — conducted in 17 (15.6 %) patients;

- 3) MRI of the brain was recommended for patients with suspected or confirmed genetic syndromes, which was performed annually in two cases (1.8 % of all observed patients);

- 4) ultrasound of the thyroid and parathyroid glands was recommended for patients with suspected or confirmed genetic syndromes, as well as in those with previously known thyroid diseases, with ultrasound data available for 29 (26.6 %) patients.

An analysis of patient demographics, specifically gender and age, as well as tumor size and localization, was conducted. The stage of tumors was determined according to the TNM classification established by the International Union for Cancer Control (UICC) in 2009. Tumor growth was

evaluated in millimeters over one year. Size assessments were performed using the RadiAnt DICOM Viewer software, offering precision to tenths of millimeters, in case images were available. In cases where access to images was unavailable, data from the provided descriptions of CT scans were included in the registry. However, only imaging was evaluated during follow-up examinations. In instances where contraindications to MSCT existed, tumor growth was similarly assessed through MRI or endoscopic ultrasonography data.

Comorbidities were evaluated based on laboratory and instrumental examination results, consultative conclusions from specialists, and provided medical documentation. The presence of multiple endocrine neoplasia syndromes was confirmed by identifying mutations in specific genes through molecular genetic testing.

Since 2022, genetic testing has been performed on 50 patients with newly diagnosed T1 PNETs utilizing next-generation sequencing via the EVOGEN-GENOME panel. The presence of germline mutations was determined.

The study of biochemical markers in neuroendocrine tumors was conducted. A comprehensive analysis of the registered data from laboratory tests was performed, focusing on the levels of chromogranin A, gastrin, and serotonin in peripheral blood. Chromogranin A levels were available for 83 (76.1 %) out of 109 patients. Concurrently, gastrin levels were assessed in 64 (58.7 %) subjects and serotonin levels in 63 (57.8 %) patients. An elevated marker level was defined as a concentration exceeding the laboratory reference value by more than two-fold.

Data obtained from esophagogastroduodenoscopy (EGD) were recorded for 42 (45.2 %) patients. The condition of the gastric mucosa was evaluated, and in cases where endoscopic signs of gastritis were present, the presence of atrophy was assessed. Among 42 patients, three relevant markers of neuroendocrine tumors were studied in 28 individuals.

Statistical analysis was conducted using SPSS Statistics 26 software. Descriptive statistics for nominal variables were provided as absolute and relative values (percentages, %). For the analysis of quantitative variables, median and mean values were utilized. When the distribution of data conformed to a normal distribution, the mean was used as the measure of central tendency; otherwise, the median was reported. Normality of distribution was assessed using the Kolmogorov — Smirnov and Shapiro — Wilk tests. To evaluate the variability of quantitative variables in the general population, the standard deviation ( $\sigma$ ) was calculated. The  $\chi^2$  test was employed to explore the relationships between categorical variables, assessing the

**Table 1.** Patient characteristics at the time of data analysis**Таблица 1.** Характеристики пациентов на момент анализа данных

Parameter / Параметр	Value / Значение
Age, years / Возраст, лет	62.0 (29.0–90.0)
Females, n (%) / Женщины, n (%)	78 (71.6 %)
Median of the observation time, months Медиана времени наблюдения, мес.	34.0 (2.0–86.0)
Average tumor size, mm $\pm$ sd Средний размер опухолей, мм $\pm$ sd	11.7 $\pm$ 3.8
head / головка	11.5 $\pm$ 3.2
body / тело	10.8 $\pm$ 3.2
tail / хвост	12.1 $\pm$ 2.6
Localization, n (%) / Локализация, n (%)	
head / головка	51 (45.5 %)
body / тело	26 (23.2 %)
tail / хвост	35 (31.3 %)
Multiple tumors of the pancreas, n (%) Множественные опухоли поджелудочной железы, n (%)	8 (7.3 %)
Elevated levels of biochemical markers, n (%) Повышенный уровень биохимических маркеров, n (%)	12 (11.0 %)

significance of the associations. Hypothesis testing was performed using the t-distribution, and the null hypothesis was rejected when  $p < 0.05$ .

## Results

A total of 109 patients were included in the study, comprising 78 (71.6 %) women and 31 (28.4 %) men. A majority of the patients were female ( $p < 0.001$ ) in both groups: T1 stage group – 74 (71.8 %) patients, T2 stage group – 4 (66.7 %) patients.

The mean age of patients at the time of consultation was 58.5 years (ranging from 22.0 to 86.0 years), with a standard deviation of 13.4 (Fig. 1A). The average age of patients registered as of December 1, 2023, was 62.0 years (ranging

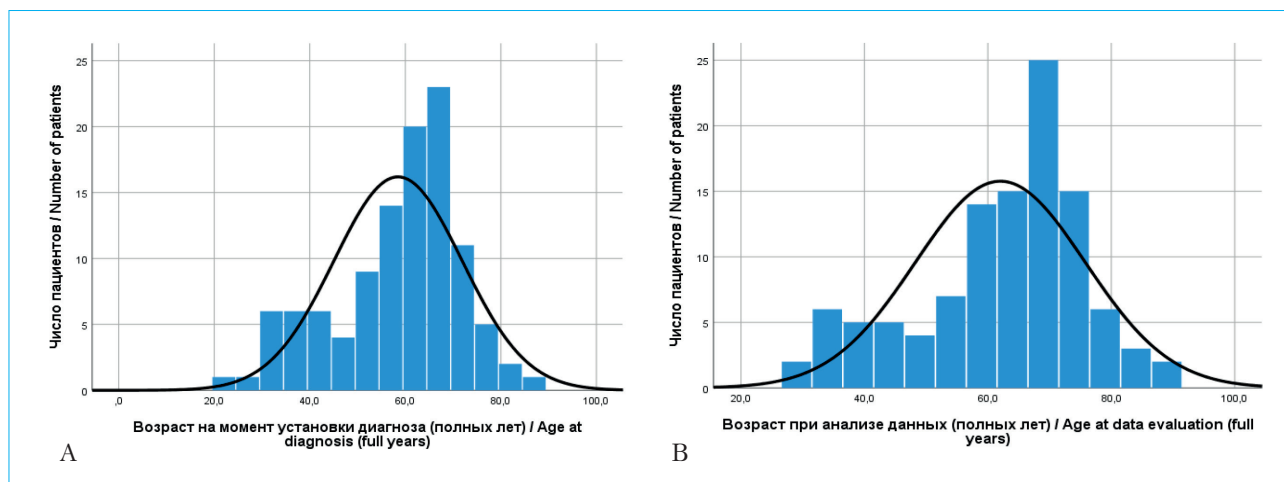
from 29.0 to 90.0 years), with a standard deviation of 13.8 (Fig. 1B).

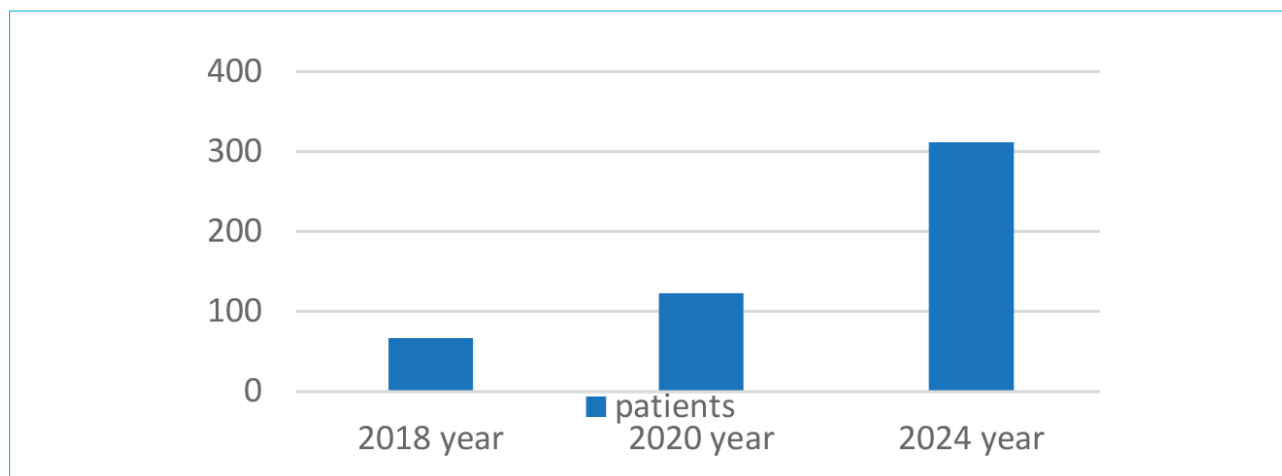
The primary characteristics of the patients are presented in Table 1.

The median follow-up time was 34.0 months (range: 2.0 to 86.0 months) for the overall group and for the subgroup with small neuroendocrine tumors at T1 stage. The follow-up time in the larger tumor group at T2 stage was 34.5 months (range: 17.0 to 67.0 months). At the time of data analysis, all patients remained under observation, and no patients were lost to follow-up.

The dynamics of patients enrollment in the registry are illustrated in Figure 3.

The average tumor size was 11.7 mm (range: 3.1 to 29.0 mm;  $n = 118$ , accounting for the presence of multiple tumors in patients; standard deviation (sd) – 4.7) (Fig. 4). The average size of small

**Figure 2.** Distribution of patients' ages: A – at the time of diagnosis; B – at the time of data analysis**Рисунок 2.** Распределение возраста пациентов: А — на момент установки диагноза; В — на момент анализа данных



**Figure 3.** Dynamics of inclusion of patients in the registry

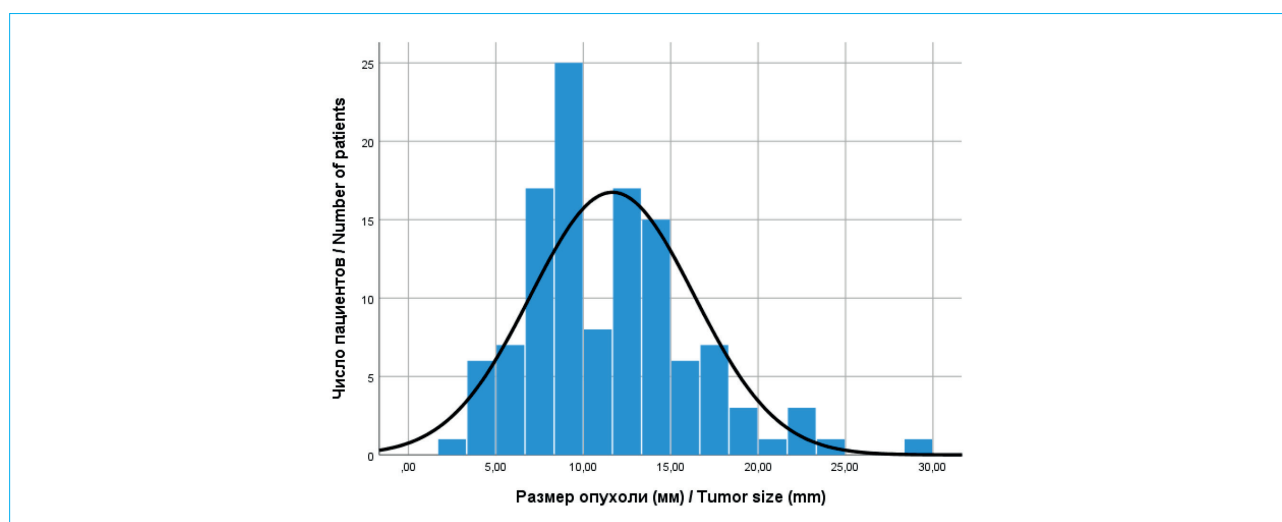
**Рисунок 3.** Динамика включения пациентов в регистр

non-functioning tumors was 11.1 mm ( $n = 112$ , considering the presence of multiple tumors in some patients;  $sd = 3.9$ ).

Among the tumors analyzed, 45.5 % were located in the head of the pancreas ( $n = 51$ ; average size – 11.5 mm;  $sd = 3.2$ ). Tumors in the tail accounted for 31.3 % ( $n = 35$ ; average size – 12.1 mm;  $sd = 2.6$ ), 23.2 % were found in the body of the pancreas ( $n = 26$ ; average size – 10.8 mm;  $sd = 3.2$ ). In the group of patients with T2 stage tumors, the average tumor size was 23.7 mm ( $sd = 2.7$ ). Among these, 83.3 % were located in the head of the pancreas ( $n = 5$ ; average size – 24.0 mm;  $sd = 2.8$ ), while 16.7 % were found in the tail ( $n = 1$ ; size – 22.0 mm). As shown in Figure 5, the average tumor sizes did not differ significantly across various regions of the pancreas ( $p > 0.05$ ).

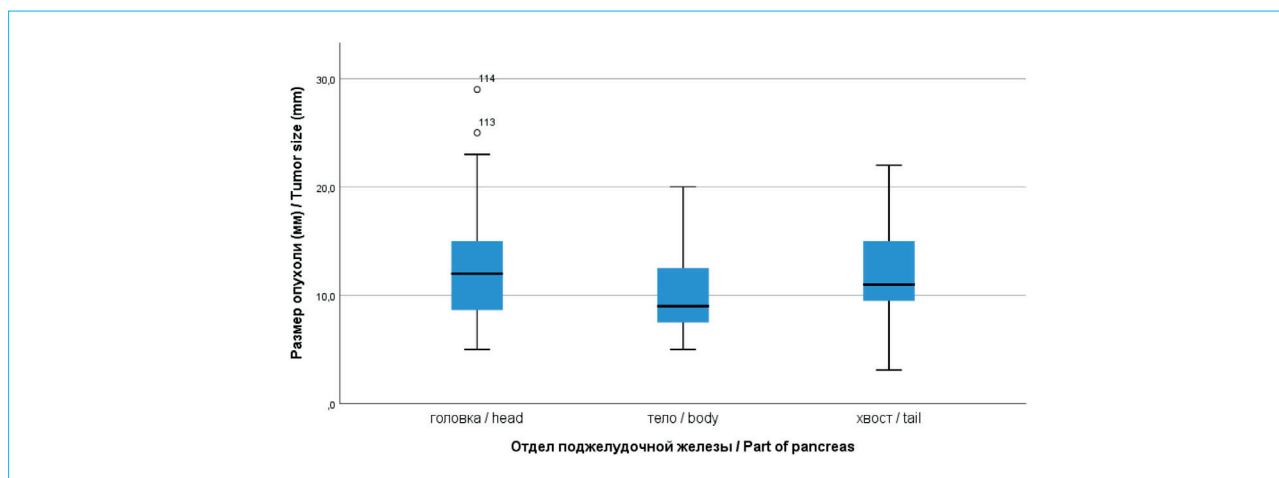
Among the 103 patients with T1 tumors, 8 (7.8 %) exhibited multiple lesions in the pancreas, whereas none were found in the T2 tumor group (0 %). Thus, multiple tumors were observed in 7.3 % of all participants. Of these patients, three (37.5 %) developed multiple tumors in the context of type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN-1). Overall, MEN-1 syndrome was identified in 5 patients (4.8 % of the T1 stage group).

Tumor growth of 3 mm or more was noted in the first year of follow-up after diagnosis in three patients (2.6 %), prompting timely removal from observation and radical surgical intervention. No signs of disease progression were observed in any patients. The postoperative follow-up duration ranged from 9 to 53 months.



**Figure 4.** Distribution of tumor sizes

**Рисунок 4.** Распределение размеров опухолей



**Figure 5.** Sizes of tumors in different parts of the pancreas

**Рисунок 5.** Размеры опухолей в различных отделах поджелудочной железы

Among the concomitant malignancies, breast cancer was most prevalent, affecting 5 patients (4.8 % of all patients; 6.8 % of female patients). Prostate cancer was identified in 4 patients (3.9 % of all patients; 13.8 % of male patients). Three patients had a history of radical surgical treatment for colorectal cancer (2.9 %), two for clear cell kidney cancer (1.9 %), two for thyroid cancer (1.9 %), and two women for endometrial cancer (1.9 % of all patients; 2.7 % of female patients). One patient was under observation for lung cancer, and another for pancreatic adenocarcinoma; additionally, one patient underwent radical treatment for thymoma (histological type unknown). Outside the context of hereditary syndromes, neuroendocrine tumors at non-pancreatic sites were found in two patients (1.9 %). Four patients were monitored for hematological diseases (3.9 %).

**Laboratory markers of neuroendocrine tumors.** It is widely accepted that the presence of clinically non-functioning pancreatic tumors may lead to an increase in certain neuroendocrine tumor markers, particularly chromogranin A. Data regarding biochemical markers of neuroendocrine tumors (NETs) are presented in Table 2. Among 109 patients observed, reliable information on chromogranin A levels was available for 83 (76.1 %) patients. An elevation in chromogranin A was recorded in 7 (8.4 %) patients. Concurrently, gastrin levels were evaluated in 64 (58.7 %) participants, with elevated gastrin noted in 8 (12.5 %) patients. Both markers were elevated simultaneously in only 3 (4.7 %) patients. Therefore, at least one of the markers was elevated in 12 patients. Serotonin levels were assessed in 63 (57.8 %) patients, with elevated levels observed in two patients (3.2 % of those examined). Notably, the increase in serotonin

was isolated; chromogranin A and gastrin were not elevated in these patients. This non-specific elevation in serotonin may be attributed to other causes and may not be associated with the presence of a pancreatic neuroendocrine tumor. For instance, one patient did not adhere to the preparation guidelines for laboratory testing, continuing the use of medications for comorbid conditions — specifically, selective serotonin reuptake inhibitors and proton pump inhibitors — and also reported deviations from the prescribed diet. A second patient experienced recurrent severe attacks of Crohn's disease, which poorly responded to the ongoing therapy. It is worth noting that, in the case of this patient, the severity of the comorbid pathology was the reason for initiating dynamic observation, despite the tumor size exceeding 2 cm, which contradicts current clinical guidelines.

One of the factors provoking an increase in neuroendocrine tumor markers is a series of changes in the gastric mucosa. Specifically, atrophic gastritis or the use of proton pump inhibitors can contribute to this elevation. During the evaluation of data recorded in the registry from esophagogastroduodenoscopy, endoscopic signs of chronic atrophic gastritis were noted in 19 (45.2 %) out of 42 patients. This occurrence was significantly higher ( $p < 0.01$ ) than in the general population, as indicated by a meta-analysis conducted in 2022, which reported an incidence of 25.0 % [4]. Additionally, 6 (14.3 %) patients exhibited signs of non-atrophic gastritis. All 12 patients with elevated levels of chromogranin A and gastrin underwent EGDS, revealing signs of chronic atrophic gastritis in 100 % of those examined.

Furthermore, both complete data from EGDS and molecular marker levels were available for

**Table 2.** Laboratory markers of neuroendocrine tumors**Таблица 2.** Лабораторные маркеры нейроэндокринных опухолей

Biochemical indicators <i>Биохимические показатели</i>	Number of patients, X (%) for whom information is provided <i>Число пациентов, X (%), для которых представлена информация</i>	Number of patients who have experienced an increase in the indicator <i>Число пациентов, у которых зарегистрировано повышение показателя</i>	
		% of total number <i>% от общего числа</i>	% of number of patients X <i>% от числа пациентов X</i>
Chromogranin A <i>Хромогранин А</i>	83 (76.1 %)	7 (6.4 %)	7 (8.4 %)
Chromogranin A + gastrin <i>Хромогранин А + гастрин</i>	64 (58.7 %)	3 (2.7 %)	3 (4.7 %)
Gastrin <i>Гастрин</i>	64 (58.7 %)	8 (7.3 %)	8 (12.5 %)
Serotonin <i>Серотонин</i>	63 (57.8 %)	2 (1.8 %)	2 (3.2 %)

33 patients. Among these, chronic atrophic gastritis was confirmed in 19 of the previously described patients (57.6 % of those adequately assessed). The evaluation of the gastric mucosa may play a significant role in determining the causes of elevated neuroendocrine tumor markers in small asymptomatic tumors. There should be consideration for the inclusion of EGDS (preferably with biopsy following the OLGA — Operative Link Gastric Assessment protocol), as well as the determination of antibodies to parietal cells, as standard assessments for patients with pancreatic neuroendocrine tumors.

Genetic testing via next-generation sequencing, employing the EVOGEN-GENOME panel, was performed on 50 patients in the first group with newly diagnosed pancreatic neuroendocrine tumors at stage T1, and 3 (50 %) patients — at stage T2. Germline mutations were identified in 12 (24.0 %) patients. The most frequently encountered mutation in the sample was the *CHEK2* gene mutation, identified in 4 patients (3.9 % of the T1 group or 8.0 % of those examined), which constituted one-third of all patients with identified germline mutations. A mutation in the *MEN1* gene was found in 3 (2.9 %) patients, while in two additional patients, neuroendocrine tumors were discovered during dynamic monitoring due to a previously established diagnosis of Wermer's syndrome. Furthermore, mutations in genes associated with tumor development in humans, including *SDHA*, *PLA2G2A*, *ANCD2*, *BRCA* and *ATM*, were identified in 5 additional patients, with one patient per gene. Notably, within the observation group of patients with larger tumors ( $n = 6$ ), genetic testing was performed in 3 (50 %) of them, with no germline mutations detected in this subgroup.

Patients not included in the analysis. Three individuals who initially declined active monitoring in favor of surgical treatment and underwent surgeries at other centers were not included in the study. There was no evidence of disease progression after  $13.3 \pm 6.4$  months of postoperative monitoring. The average tumor size measured  $11 \pm 2.6$  mm, with hospitalization durations ranging from 30 to 66 days. All tumors were classified as G1 based on immunohistochemistry of the surgical material.

*Patient 1* underwent a pancreatoduodenectomy; data on the early postoperative period is unavailable, but late follow-up indicated exocrine pancreatic insufficiency.

*Patient 2* underwent a distal (corpora-caudal) resection of the pancreas; complications during the postoperative period included a grade C pancreatic fistula according to the International Study Group on Pancreatic Fistulas (ISGPS), a grade B intra-abdominal hemorrhage as per ISGPS guidelines, the formation of an abscess in the abdominal cavity, and multiorgan failure (with complications classified as Clavien — Dindo grade IVb).

*Patient 3* underwent a laparoscopic distal (corpora-caudal) resection of the pancreas; the postoperative period was complicated by a class C pancreatic fistula and a grade B hemorrhage according to the ISGPS, with the overall complication classified as Clavien — Dindo grade IVa.

## Discussion

Analysis of the demographic data from the registry revealed a predominance of female patients, which contrasts with findings from the global literature. It is possible that clinically benign NETs of the pancreas are more characteristic of women due to

the protective effects of estrogens in inhibiting tumor growth. According to research by W. Qiu et al. (2017), the total duration of estrogen exposure significantly correlated with smaller sizes of pancreatic neuroendocrine tumors in a sample of 141 females with confirmed MEN-1 syndrome ( $p = 0.043$ ) [5]. However, a similar analysis has not been conducted for sporadic tumors. Meanwhile, most asymptomatic small neuroendocrine tumors are incidental findings. It can be hypothesized that more frequent screenings of the female population lead to a higher detection rate of NETs. Additionally, one cannot discount the influence of the presence of a prominent mammological center within Loginov Moscow Clinical Scientific Center on the distribution of patients by sex.

The primary method for the initial diagnosis and dynamic assessment of pancreatic neuroendocrine tumors remains contrast-enhanced computed tomography, despite the higher sensitivity of endoscopic ultrasound [6] and the increasing importance of PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, which is not routinely used in the case of small sporadic neoplasms [7]. Due to the specific characteristics of contrast enhancement, neuroendocrine tumors may sometimes go completely unnoticed by radiology specialists in non-specialized centers.

Another challenge is the precision of measurements and the operator dependence of the method [8]. Since tumor size can be assessed differently by various specialists and across different slices, it would be optimal to calculate tumor volume, which has already been suggested for the evaluation of malignant tumors in the lungs and parathyroid glands [9, 10]. This methodology would standardize measurements, although it would not entirely eliminate the “human factor”. Notably, research is already underway to study the impact not of the total volume of neuroendocrine tumors, but rather the functional volume calculated based on the accumulation of tissue-labeled Ga-68 somatostatin analogs [11]. The application of radiomics and artificial intelligence demonstrates promising data, particularly for the differential diagnosis of small pancreatic neuroendocrine tumors against other indistinguishable tumors, such as solid pseudopapillary tumors, clear cell carcinoma metastases from the kidneys, and ectopic splenic tissue in select cases [12–15], as well as for non-invasive tumor grade evaluation [16, 17].

In our study, the evaluation of tumor size was not standardized; for patients with available CT or MRI images, measurements were made by the researchers. In the absence of imaging data, information was sourced from medical records.

Genetic testing was performed as part of our study on 53 (48.6 %) patients with newly diagnosed neuroendocrine tumors. Germline mutations were identified in 24.0 % of patients, while literature suggests that genetically predisposed tumors account for about 10 % of all neuroendocrine tumors [18]. The most frequently encountered mutations are typically found in the *MEN1* gene. However, in our study, genetic testing revealed mutations in the *CHEK2* gene most often, accounting for 8.0 %, which constituted one-third of all patients

with identified germline mutations. When considering data from previously conducted genetic studies (outside the scope of our “cohort”), mutations in the *MEN* gene still represented the majority — two additional patients had already been diagnosed with MEN syndrome when referred for pancreatic tumor evaluation. It is noteworthy that the disease in these two patients manifested as non-pancreatic tumors, with pancreatic neoplasia discovered under already known MEN status. It is possible that in the general population of patients with pancreatic neuroendocrine tumors, the *MEN* gene mutation is not the most common but rather the most detectable due to prominent clinical symptoms. The association of *CHEK2* gene mutations with the development of neuroendocrine neoplasms is not established. In a cohort study by B.L. Bychkovsky et al. (2022) involving 36,817 patients assessed for malignant tumors of various localizations, *CHEK2* mutations were found in 3,783 patients; it was determined that the presence of this mutation is associated with breast, thyroid, and kidney cancers, and to a lesser extent with pancreatic cancer [19]. Nevertheless, there have been clinical cases where patients with neuroendocrine tumors presented with *CHEK2* gene mutations. R.D. Vallera et al. (2022) described a case involving two siblings carrying the *CHEK2* mutation, one of whom had a pituitary adenoma and pancreatic neuroendocrine tumor, while the other had a pheochromocytoma [20]. A meta-analysis conducted by K.Ø. Andersen et al. (2024), involving 225 patients with functioning and non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors of grades G1–G2 at various clinical stages (T1–T4), identified a mutation in the *CHEK2* gene in only 4 (1.8 %) patients [21]. In our study, this mutation was observed in tumors at stage T1 and was not recorded in the T2 group. It may be hypothesized that mutations in the *CHEK2* gene are characteristic of small non-functioning tumors or that their presence defines a clinically benign course of the disease.

In our study, elevated levels of gastrin and chromogranin A in patients with small NETs of the pancreas were associated with the presence of atrophic gastritis. Magnetic evaluation of the gastric mucosa according to the OLGA protocol could provide an objective assessment of atrophy and facilitate the investigation of the relationship between neuroendocrine tumor markers and the presence and severity of chronic atrophic gastritis. To clarify the functional status of the tumor, esophago-gastroduodenoscopy with biopsy following the OLGA protocol may be considered for inclusion in the diagnostic plan for patients with PNETs.

In our research, tumor growth was noted in three patients — two men and one woman. The duration of preoperative observation ranged from 3 to 12 months. According to immunohistochemical studies, two tumors were classified as G1, while one was classified as G2. The average follow-up period after surgery at the time of data analysis ranged from 9 to 53 months, with no signs of disease progression observed. The efficacy and safety of the method in this cohort of patients proved to

be high, which undoubtedly warrants further investigation, longer follow-up, and an increased number of observations. The small number of patients exhibiting tumor growth limits the ability to accurately assess their characteristics and differences from the main observation group. Possibly, these data may hold the key to understanding why some tumors exhibit invasive growth and the ability to metastasize while others remain unchanged. In this regard, two of the three patients excluded from the study due to the rate of tumor growth underwent whole-genome sequencing, but the known genetic mutations were not detected.

The limitations of the study included its retrospective descriptive nature (assessment of previously registered data), selective performance of genetic testing (conducted in 53 patients, representing 48.6 % of the cohort), and the lack of a control group.

A comparison group could consist of patients with non-functional PNETs who have undergone surgical treatment as the initial step. However, the authors of this study find it unethical to form a control group for this category of patients, as the potential benefits of surgical intervention are outweighed by the associated risks. Nonetheless, three patients initially opted for surgical treatment over active observation (as described in the Results section), that led to extended hospitalizations and significant complications.

Considering the medical and economic aspects and given the absence of disease progression in both groups, we can hypothesize that the costs associated with active observation for such patients would be comparable to the total expenses incurred from surgical treatment. Although this inquiry was not a primary objective of our study, it undoubtedly holds interest from a healthcare organizational perspective.

At the time of writing, a review of the literature revealed no registered prospective randomized studies comparing surgical treatment and active observation in non-functional tumors measuring less than 2 cm. The ethical justification for such a study at this stage in the examination of neuroendocrine tumors is questionable; directing patients with unchanged pancreatic structures and small asymptomatic tumors toward technically challenging surgeries carries a high risk of developing pancreatic fistulas and life-threatening complications. Conversely, it is feasible to monitor the moment when a tumor becomes hazardous and to initiate surgical intervention, when necessary, prior to the tumor acquiring metastatic potential.

The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) is conducting a multicenter prospective study to compare the outcomes of surgical treatment in patients with small asymptomatic

PNETs measuring less than 2 cm against active observation, referred to as the ASPEN study (Asymptomatic Small Pancreatic Endocrine Neoplasms; NCT03084770). According to interim results published in 2022, the study has enrolled 500 patients with pancreatic neuroendocrine tumors, all measuring less than 2 cm, asymptomatic, and non-functional, confirmed by fine-needle biopsy under endoscopic ultrasound guidance or by PET/CT with Ga-68-DOTA-TATE. Of these, 406 patients were assigned to the active observation group, and 94 — to the surgical treatment group (with surgery being performed at the patient's request in 45 % of cases,  $n = 42$ ). Notably, the presence of regional and distant metastases (i.e., direct indicators of malignancy), as well as dilation of the main pancreatic duct and grade 3 tumors, were not exclusion criteria for the study but rather indications for inclusion in the surgical treatment group. In our opinion, it is not entirely appropriate to compare tumors which benign nature needs to be verified or refuted within the same group as tumors with confirmed malignant potential. On the contrary, the objective of scientific inquiry should be to identify the specific factors that underlie the differences between these two categories.

Despite present limitations, as far as we are concerned, this work represents the largest experience documented in the national literature regarding the observation of small non-functional neuroendocrine tumors.

## Conclusions

Active observation of patients with non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors staged T1, according to medical registry data, has proven to be an acceptable management strategy for this patient group, provided that control examinations are conducted at appropriate intervals. In specific cases, the strategy of active observation may also be applicable to patients with tumors staged T2.

It is likely that the prognostic significance lies not in the size of the tumor but rather in the rate of its growth, necessitating the development of an observation protocol for this patient group. Tumor growth was documented in 2.6 % of those observed in the study. An analysis of the influence of various factors on tumor development and growth rate would be feasible through larger epidemiological studies.

Further research is required to assess the role of estrogen activity in inhibiting tumor growth, the impact of mutations in the *CHEK2* gene on the genesis of neuroendocrine tumors, and their predictive significance.

The study also demonstrated a correlation between elevated levels of chromogranin A and gastrin in patients with pancreatic neuroendocrine tumors who have chronic atrophic gastritis.

## References / Литература

1. Kuo E.J., Salem R.R. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2815–21. DOI: 10.1245/s10434-013-3005-7
2. Wilder R.M., Allan F.N., Power W.H., Robertson E.H. Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA.* 1927;89(5):348–55. DOI: 10.1001/jama.1927.02690050014007
3. Салимгереева Д.А., Феѣдоров И.Ю., Хатьков И.Е. Резекционные вмешательства или динамическое наблюдение в тактике ведения больных со спорадическими нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы T1 (обзор литературы). *Эндокринная хирургия.* 2023;17(1):35–41. [Salimgereeva D.A., Feodorov I.Y., Khatkov I.E. Pancreatic resections or observation in management of sporadic non-functioning stage T1 neuroendocrine tumors of the pancreas (PNET) (literature review). *Endocrine Surgery.* 2023;17(1):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg12775
4. Yin Y., Liang H., Wei N., Zheng Z. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022;11(12):3697–703. DOI: 10.21037/apm-21-1464
5. Qiu W., Christakis I., Stewart A.A., Vodopivec D.M., Silva-Figueroa A., Chen H., et al. Is estrogen exposure a protective factor for pancreatic neuroendocrine tumours in female patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(6):791–7. DOI: 10.1111/cen.13324
6. Sundin A., Arnold R., Baudin E., Cwikla J.B., Eriksson B., Fanti S., et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212–44. DOI: 10.1159/000471879
7. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Петров Л.О. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Эндокринная хирургия.* 2017;11(4):178–90. [Baranova O.D., Rountiantsev P.O., Slashchuk K.Y., Petrov L.O. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery.* 2017;11(4):178–90. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg957
8. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Васильев И.А., Ивашов И.В., Левкин В.В., Парнова В.А. Особенности диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при мультифокальном поражении. *REJR.* 2018;8(4):293–300. [Egorov A.V., Kondrashin S.A., Vasiliev I.A., Ivashov I.V., Levkin V.V., Parnova V.A. Diagnostic features of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple lesions. *REJR.* 2018;8(4):293–300. (In Russ.)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-293-300
9. Davey A., van Herk M., Faivre-Finn C., Brown S., McWilliam A. Automated gross tumor volume contour generation for large-scale analysis of early-stage lung cancer patients planned with 4D-CT. *Med Phys.* 2021;48(2):724–32. DOI: 10.1002/mp.14644
10. Çalapkulu M., Sencar M.E., Unsal I.O., Sakiz D., Duger H., Özbek M., et al. Tumor volume can be used as a parameter indicating the severity of disease in parathyroid cancer. *Endocr Pract.* 2021;27(7):706–9. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.01.006
11. Reddy R.P., Ross Schmidlein C., Giancipoli R.G., Mauguen A., LaFontaine D., Schoder H., et al. The quest for an accurate functional tumor volume with <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT. *J Nucl Med.* 2022;63(7):1027–32. DOI: 10.2967/jnumed.121.262782
12. Жуков О.Б., Щеплев П.А., Игнатъев А.В. Искусственный интеллект в медицине: от гибридных исследований и клинической валидации до разработки моделей применения. *Андрология и генитальная хирургия.* 2019;20(3):15–19. [Zhukov O.B., Scheplev P.A., Ignatiev A.V. Artificial intelligence in medicine: From hybrid studies and clinical validation to development of application models. *Andrology and Genital Surgery.* 2019;20(3):15–19. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-15-19
13. Shi Y.J., Zhu H.T., Liu Y.L., Wei Y.Y., Qin X.B., Zhang X.Y., et al. Radiomics analysis based on diffusion kurtosis imaging and T2 weighted imaging for differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from solid pseudopapillary tumors. *Front Oncol.* 2020;10:1624. DOI: 10.3389/fonc.2020.01624
14. Парамзин Ф.Н., Какоткин В.В., Буркин Д.А., Агапов М.А. Радиомика и искусственный интеллект в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний поджелудочной железы (обзор). *Хирургическая практика.* 2023;1:53–65. [Paramzin F.N., Kakotkin V.V., Burkin D.A., Agapov M.A. Radiomics and artificial intelligence in the differential diagnosis of tumor and non-tumor diseases of the pancreas. Review. *Surgical Practice (Russia).* 2023;1:53–65. (In Russ.)]. DOI: 10.38181/2223-2427-2023-1-5
15. Груздев И.С., Кармазановский Г.Г., Лантева М.Г., Замятина К.А., Тихонова В.С., Кондратьев Е.В. и др. Структурные и КТ-признаки в дифференциальном диагнозе гипervasкулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и метастазов почечно-клеточного рака: диагностическая модель. *Медицинская визуализация.* 2022;26(4):102–9. [Gruzdev I.S., Karmanovskiy G.G., Lapteva M.G., Zamyatina K.A., Tikhonova V.S., Kondratyev E.V., et al. Texture and CT-features in differentiation of hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors from renal cell carcinoma metastases: Diagnostic model. *Medical Visualization.* 2022;26(4):102–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-1247
16. Javed A.A., Zhu Z., Kimy-Köster B., Habib J.R., Kawamoto S., Hruban R.H., et al. Accurate non-invasive grading of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with a CT derived radiomics signature. *Diagn Interv Imaging.* 2024;105(1):33–9. DOI: 10.1016/j.diii.2023.08.002
17. Zhu H.B., Zhu H.T., Jiang L., Nie P., Hu J., Tang W., et al. Radiomics analysis from magnetic resonance imaging in predicting the grade of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A multicenter study. *Eur Radiol.* 2024;34(1):90–102. DOI: 10.1007/s00330-023-09957-7
18. Scarpa A., Chang D.K., Nones K., Corbo V., Patch A.M., Bailey P., et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature.* 2017;543(7643):65–71. DOI: 10.1038/nature21063
19. Bychkovsky B.L., Agaoglu N.B., Horton C., Zhou J., Yussuf A., Hemyari P., et al. Differences in cancer phenotypes among frequent CHEK2 variants and implications for clinical care-checking CHEK2. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1598–606. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4071
20. Vallera R.D., Ding Y., Hatanpaa K.J., Bishop J.A., Mirfakhraee S., Alli A.A., et al. Case report: Two sisters with a germline CHEK2 variant and distinct endocrine neoplasias. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1024108. DOI: 10.3389/fendo.2022.1024108
21. Andersen K.Ø., Detlefsen S., Brusgaard K., Christesen H.T. Well-differentiated G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors: A meta-analysis of published expanded DNA sequencing data. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1351624. DOI: 10.3389/fendo.2024.1351624
22. Partelli S., Massironi S., Zerbi A., Niccoli P., Kwon W., Landoni L., et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: Interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surgery.* 2022;109(12):1186–90. DOI: 10.1093/bjs/znac267

**Information about the authors**

**Igor E. Khatkov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: i.hatkov@mknc.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

**Diana A. Salimgereeva\*** — Junior Researcher of the Center of Endocrine and Metabolic Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: d.salimgereeva@mknc.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-3955>

**Ilia Yu. Feidorov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Center of Endocrine and Metabolic Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: i.feidorov@mknc.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-5116>

**Anna A. Konyakhina** — Laboratory Research Assistant at the Center of Endocrine and Metabolic Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: anutakon2@mail.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7790-2436>

**Aleksandra L. Petrova** — Surgeon of the Clinical and Diagnostic Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: al.petrova@mknc.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya, 1, build. 1.

**Authors' contributions**

**Concept and design of the study:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu.

**Collection and processing of the material:** Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L.

**Statistical processing:** Salimgereeva D.A.

**Writing of the text:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu., Konyakhina A.A., Petrova A.L.

**Editing:** Khatkov I.E., Salimgereeva D.A., Feidorov I.Yu.

**Proof checking and approval with authors:** Salimgereeva D.A.

**Сведения об авторах**

**Хатьков Игорь Евгеньевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: i.hatkov@mknc.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

**Салимгереева Диана Артуровна\*** — младший научный сотрудник Центра эндокринной и метаболической хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: d.salimgereeva@mknc.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-3955>

**Фейдоров Илья Юрьевич** — кандидат медицинских наук, заведующий Центром эндокринной и метаболической хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: i.feidorov@mknc.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-5116>

**Коняхина Анна Андреевна** — лаборант-исследователь Центра эндокринной и метаболической хирургии, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: anutakon2@mail.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7790-2436>

**Петрова Александра Леонидовна** — врач-хирург клинко-диагностического отделения, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Контактная информация: al.petrova@mknc.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

**Вклад авторов**

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Концепция и дизайн исследования: Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю.

**Сбор и обработка материалов:** Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А.

**Статистическая обработка:** Салимгереева Д.А.

**Написание текста:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю., Коняхина А.А., Петрова А.А.

**Редактирование:** Хатьков И.Е., Салимгереева Д.А., Фейдоров И.Ю.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Салимгереева Д.А.

Submitted: 02.12.2024 Accepted: 15.03.2025 Published: 30.04.2025  
Поступила: 02.12.2024 Принята: 15.03.2025 Опубликовано: 30.04.2025

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1* у детей с печеночной недостаточностью

Р.М. Курабекова<sup>1\*</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1,2</sup>, О.М. Цирульников<sup>1,2</sup>, И.Е. Пашкова<sup>1</sup>,  
О.П. Шевченко<sup>1,2</sup>, С.В. Готье<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

**Цель исследования:** определить распределение трех наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и их гаплотипов у детей с фиброзом печени.

**Материалы и методы.** В исследование включено 107 детей-реципиентов печени (45 мальчиков, 62 девочки) в возрасте от 3 до 73 мес. (медиана — 8 мес.). Контрольная группа состояла из 199 здоровых лиц (78 мужчин, 121 женщина) в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года. При гистологическом исследовании удаленной перед трансплантацией печени у всех детей был диагностирован фиброз различной степени тяжести в соответствии с критериями шкалы METAVIR: 5 случаев — степень F1, 9 случаев — степень F2, 14 случаев — степень F3 и 79 случаев — степень F4. Показанием к трансплантации была терминальная стадия болезней печени в исходе: атрезии ( $n = 61$ ) и гипоплазии желчевыводящих путей ( $n = 8$ ), синдрома Алажилля ( $n = 8$ ), болезни Кароли ( $n = 8$ ), болезни Байлера ( $n = 6$ ) и других заболеваний печени ( $n = 16$ ). Указанные однонуклеотидные полиморфизмы определяли в выделенной из периферической крови геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan.

**Результаты.** У детей с фиброзом печени различной степени тяжести распределение частот изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* составляло: для rs1800469 — 38 % гомозигот GG, 42 % гетерозигот AG и 20 % гомозигот AA; для rs1800470 — 50 % AA, 29 % AG, 21 % GG; для rs1800471 — 93 % CC, 7 % GC, 0 % GG. Встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов rs1800469 и rs1800471 соответствовала равновесию Харди — Вайнберга и не отличалась от таковой у здоровых лиц. Распределение rs1800470 у детей с фиброзом, в отличие от здоровых лиц, не соответствовало закону Харди — Вайнберга ( $p = 0,00026$ ). Анализ показал сцепленное наследование изученных однонуклеотидных полиморфизмов. Наблюдалось пять основных сочетаний: три гаплотипа, в том числе два наиболее частых, суммарно имели около 55 % детей с фиброзом и 91 % здоровых лиц — эти показатели статистически не различались в группе пациентов и здоровых лиц. Достоверные различия выявлены в распределении двух более редких гаплотипов — A-A-C и G-G-C (соответственно rs1800469, rs1800470, rs1800471), которые у пациентов с фиброзом печени наблюдались чаще чем у здоровых лиц: соответственно, в 6,03 (95% ДИ: 3,06–11,89;  $p < 0,0001$ ) и 3,71 (95% ДИ: 1,94–7,08;  $p = 0,0001$ ) раза.

**Выводы.** У детей с фиброзом печени распределение однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 и двух редких гаплотипов rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц. Полиморфизм rs1800470, а также гаплотипы A-A-C или G-G-C в положении rs1800469, rs1800470, rs1800471 могут предрасполагать к развитию фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

**Ключевые слова:** врожденные и наследственные болезни печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей, дети — реципиенты печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Шевченко О.П., Готье С.В. Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1* у детей с печеночной недостаточностью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-95-104>

## The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease

Rivada M. Kurabekova<sup>1\*</sup>, Olga Ye. Gichkun<sup>1,2</sup>, Olga M. Tsirolnikova<sup>1,2</sup>, Irina Ye. Pashkova<sup>1</sup>, Olga P. Shevchenko<sup>1,2</sup>, Sergey V. Gautier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to determine the distribution of the three most significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *TGFB1* gene (rs1800469, rs1800470, rs1800471) and their haplotypes in children with liver fibrosis.

**Materials and methods.** The study included 107 pediatric liver recipients (45 boys, 62 girls) aged from 3 to 73 months (median — 8 months). The control group consisted of 199 healthy individuals (78 men, 121 women) aged  $32.7 \pm 9.6$  years. During histological examination of the liver removed before transplantation, fibrosis of different severity grades was diagnosed in all children in accordance with the criteria of the METAVIR scale: 5 cases — Grade F1, 9 cases — Grade F2, 14 cases — Grade F3 and 79 cases — Grade F4. The indication for liver transplantation was end-stage liver disease: biliary atresia ( $n = 61$ ) and hypoplasia ( $n = 8$ ), Alagille syndrome ( $n = 8$ ), Caroli disease ( $n = 8$ ), Byler disease ( $n = 6$ ) and other liver diseases ( $n = 16$ ). SNPs were determined by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes in genomic DNA, isolated from peripheral blood.

**Results.** In children with liver fibrosis of different severity grades, the frequency distribution of the studied *TGFB1* gene SNPs was: for rs1800469 — 38 % GG homozygotes, 42 % AG heterozygotes and 20 % AA homozygotes; for rs1800470 — 50 % AA, 29 % AG, 21 % GG; for rs1800471 — 93 % CC, 7 % GC, 0 % GG. The distribution of SNPs rs1800469 and rs1800471 corresponded to the Hardy — Weinberg equilibrium and did not differ from that in healthy individuals. The distribution of rs1800470 in children with fibrosis, in contrast to healthy controls, did not correspond to the Hardy — Weinberg law ( $p = 0.00026$ ). For the studied SNPs, linkage disequilibrium was shown; five main combinations were observed: three haplotypes, including two most common ones, were distributed, in total, in about 55 % of children with fibrosis and 91 % of healthy individuals; these frequencies were not statistically different in the group of patients and healthy individuals. Significant differences were detected in the distribution of two rarer haplotypes — A-A-C and G-G-C (respectively rs1800469, rs1800470, rs1800471), which were observed more often in patients with liver fibrosis than in healthy individuals: respectively, in 6.03 (95% CI: 3.06–11.89;  $p < 0.0001$ ) and 3.71 (95% CI: 1.94–7.08;  $p = 0.0001$ ) times.

**Conclusions.** In children with liver fibrosis, the distribution of single nucleotide polymorphism rs1800470 and two rare haplotypes rs1800469, rs1800470, rs1800471 of the *TGFB1* gene differs significantly from that in healthy individuals. Polymorphism of rs1800470, as well as haplotypes A-A-C or G-G-C at positions rs1800469, rs1800470, rs1800471, may predispose to the development of liver fibrosis in children with liver failure.

**Keywords:** congenital and hereditary liver diseases, biliary atresia and hypoplasia, pediatric liver recipients, rs1800469, rs1800470, rs1800471

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

**For citation:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.Ye., Shevchenko O.P., Gautier S.V. The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-95-104>

## Введение

Цирроз, терминальная стадия фиброза печени, является причиной более одного миллиона ежегодных смертей в мире [1]. Фиброз развивается в ответ на повреждающее действие травмирующих, токсических или инфекционных агентов, ведет к избыточной секреции и отложению экстрацеллюлярного матрикса, в результате чего функция ткани может частично или полностью нарушаться. В регуляцию фиброза печени включены различные клетки печени, В- и Т-лимфоциты, провоспалительные и профиброгенные цитокины, одним из которых является трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) [2, 3].

Содержание TGF- $\beta 1$  в крови и тканях при фиброзе печени может зависеть от множества факторов, в том числе может предопределяться генетически. Роль различных вариантов гена *TGFB1*

в развитии фиброза печени до конца неясна, а у детей с печеночной недостаточностью практически не исследована [4–6].

Для гена *TGFB1* характерен значительный одонуклеотидный полиморфизм (ОНП), который может играть определенную роль в развитии различных патологий [5, 7]. Наиболее значимыми считают три ОНП: rs1800469, rs1800470 и rs1800471. Полиморфизм rs1800469 — C(–509)T, замена цитозина на тимин в промоторной области, приводит к изменению связывания с факторами транскрипции; rs1800470 — T(+869)C, замена тимина на цитозин в кодоне 10, приводит к замене лейцина на пролин в молекуле белка; rs1800471 — C(+915)G, замена цитозина на гуанин в кодоне 25, ведет к замене аргинина на пролин в белковом продукте. Указанные ОНП могут приводить к различному

уровню экспрессии и активности белка TGF- $\beta$ 1 в тканях [8, 9].

В нашей предыдущей работе было показано, что у детей с печеночной недостаточностью распределение гаплотипов трех указанных ОНП гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц [10]. Этиология болезней печени исследованных пациентов включала как врожденные холестатические или метаболические заболевания, так и приобретенные циррозы и различные гепатиты. Разнообразие причин развития печеночной недостаточности в исследованной группе не позволило оценить вклад генетического полиморфизма *TGFB1* в патогенез болезней печени.

**Цель настоящего исследования:** определить распределение трех наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и их гаплотипов у детей с печеночной недостаточностью с морфологически подтвержденным фиброзом печени.

Понимание роли генетического полиморфизма *TGFB1* в развитии фиброза ткани может иметь как научное, так и практическое значение. Полученные данные могут быть использованы при создании диагностических панелей для оценки риска развития фиброза и при поиске новых мишеней для терапии фиброза.

## Материалы и методы

В исследование включено 107 детей-реципиентов печени (45 мальчиков, 62 девочки) возрасте от 3 до 73 мес. (медиана — 8 мес.). Контрольная группа состояла из 199 здоровых лиц (78 мужчин, 121 женщина) в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года.

Стадию фиброза печени определяли в морфологическом исследовании, включавшем макроскопическое описание и гистологический анализ образцов удаленной перед трансплантацией печени, в соответствии с критериями шкалы METAVIR: степень F0 — фиброз отсутствует; степень F1 — звездчатое расширение портальных трактов без образования септ; степень F2 — расширение портальных трактов с единичными портопортальными

септами; степень F3 — многочисленные портоцентральные септы без цирроза; степень F4 — цирроз. У всех детей был диагностирован фиброз различной степени тяжести: 5 случаев — F1, 9 случаев — F2, 14 случаев — F3 и 79 случаев — F4.

Показанием к трансплантации была терминальная стадия болезней печени в исходе: атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей, синдрома Алажилля, болезни Кароли, болезни Байлера и других редких заболеваний печени, в число которых вошли синдром Криглера — Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз. Демографические и клинические характеристики детей-реципиентов печени, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Включенным в исследование детям была проведена трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора. Реципиенты получали двух- или трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолаты. Плановое обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами Центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit на автоматическом анализаторе QIAcube™ (Qiagen, Германия) согласно протоколам производителей. Полиморфные варианты rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* тестировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan (Applied Biosystems, США) на амплификаторе CFX96™ (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистические расчеты проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Анализ частот распределения генотипов исследованных ОНП, их гаплотипов и оценку неравновесного сцепления (Linkage Disequilibrium, LD) проводили с помощью программы SNPstats

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Параметр / <i>Parameter</i>	Значение / <i>Value</i>
Количество пациентов, <i>n</i> / <i>Number of patients, n</i>	107
Возраст, мес., <i>Me</i> ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ) / <i>Age, months, Me</i> ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )	8 (3–73)
Пол, мужской/женский, <i>n</i> (%) / <i>Gender, male/female, n (%)</i>	45 (42 %) / 62 (58 %)
Заболевания, <i>n</i> (%) / <i>Pathologies, n (%)</i>	
Атрезия желчевыводящих путей / <i>Biliary atresia</i>	61 (57 %)
Гипоплазия желчевыводящих путей / <i>Hypoplasia of the biliary tract</i>	8 (7,5 %)
Синдром Кароли / <i>Caroli syndrome</i>	8 (7,5 %)
Синдром Алажилля / <i>Alagille syndrome</i>	8 (7,5 %)
Болезнь Байлера / <i>Byler disease</i>	6 (5,5 %)
Другие / <i>Other</i>	16 (15 %)

[11]. Для подтверждения независимого распределения аллелей изучаемых полиморфизмов оценивали их соответствие закону Харди — Вайнберга. Для сравнения частот генотипов или отдельных аллелей в различных группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для количественного представления силы влияния возможного генотипа на признак рассчитывались отношения шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ). Для оценки неравновесия по сцеплению рассчитывали  $D$  статистику и коэффициент корреляции  $r$ . Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом Центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. Для участия в исследовании пациенты или их опекуны подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

## Результаты

Результаты генотипирования ДНК включенных в исследование детей с фиброзом печени и здоровых лиц на наличие трех полиморфных вариантов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) представлены в виде частоты встречаемости различных генотипов и аллелей на рисунке 1.

Достоверные различия выявлены в распределении генотипов rs1800470 у детей с фиброзом печени и здоровых лиц (рис. 1Б):  $\chi^2 = 9,4778$ ;  $p = 0,0236$ . У детей с фиброзом печени в 1,6 раза реже, чем у здоровых встречался гетерозиготный генотип AG ( $p = 0,0024$ ). Сравнительный анализ частот встречаемости генотипов и аллелей двух других ОНП — rs1800469 (рис. 1А) и rs1800471 (рис. 1В) — не показал значимых различий в исследованных группах.

Анализ на равновесное распределение частот изученных генотипов в соответствии с законом Харди — Вайнберга представлен в таблице 2.

У детей с фиброзом печени распределение ОНП rs1800470 не соответствует равновесию Харди — Вайнберга:  $\chi^2 = 13,7673$ ;  $p = 0,00026$ . Во всех остальных случаях у детей с фиброзом и у здоровых

лиц распределение трех исследованных ОНП соответствовало закону Харди — Вайнберга.

Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей у детей с фиброзом печени и здоровых лиц трех ОНП в различных моделях взаимодействия аллельных генов: кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной. Для каждой модели рассчитаны отношение шансов и величина ошибки встретить тот или иной генотип в группе детей с фиброзом печени в сравнении со здоровыми лицами (табл. 3).

Достоверные различия обнаружены в распределении генотипов ОНП rs1800470 в кодоминантной (ОШ = 0,49; 95% ДИ: 0,29–0,84;  $p = 0,0088$ ) и сверхдоминантной (ОШ = 0,47; 95% ДИ: 0,28–0,77;  $p = 0,0024$ ) моделях. Представленный результат показывает, что в обеих моделях гетерозиготный генотип AG значительно реже встречается при фиброзе печени и может являться протективным фактором. Во всех остальных случаях значимых различий в распределении частот генетических вариантов у детей с фиброзом и здоровых лиц в зависимости от модели взаимодействия аллельных генов не выявлено.

Исследуемые полиморфизмы локализованы в одном гене и на одной хромосоме, что повышает вероятность сцепленного наследования близлежащих локусов. Результат анализа неравновесия по сцеплению (совместного наследования локусов и формирования гаплотипов) представлен в таблице 4.

Полученный результат ожидаемо выявил статистически значимое сцепление между всеми изученными вариантами. Наибольшее сцепление характерно для пары rs1800469 — rs1800470.

В обследованных группах детей с фиброзом и здоровых лиц наблюдалось пять основных (частота встречаемости — более 1 %) сочетаний изученных ОНП. В таблице 5 представлены наблюдаемые гаплотипы в порядке снижения частоты встречаемости, сами частоты для различных групп, ОШ между пациентами и здоровыми, а также величина ошибки для рассчитанного ОШ.

Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) выявлены для гаплотипов № 3 и 4, которые наблюдались чаще у детей с фиброзом, чем у здоровых

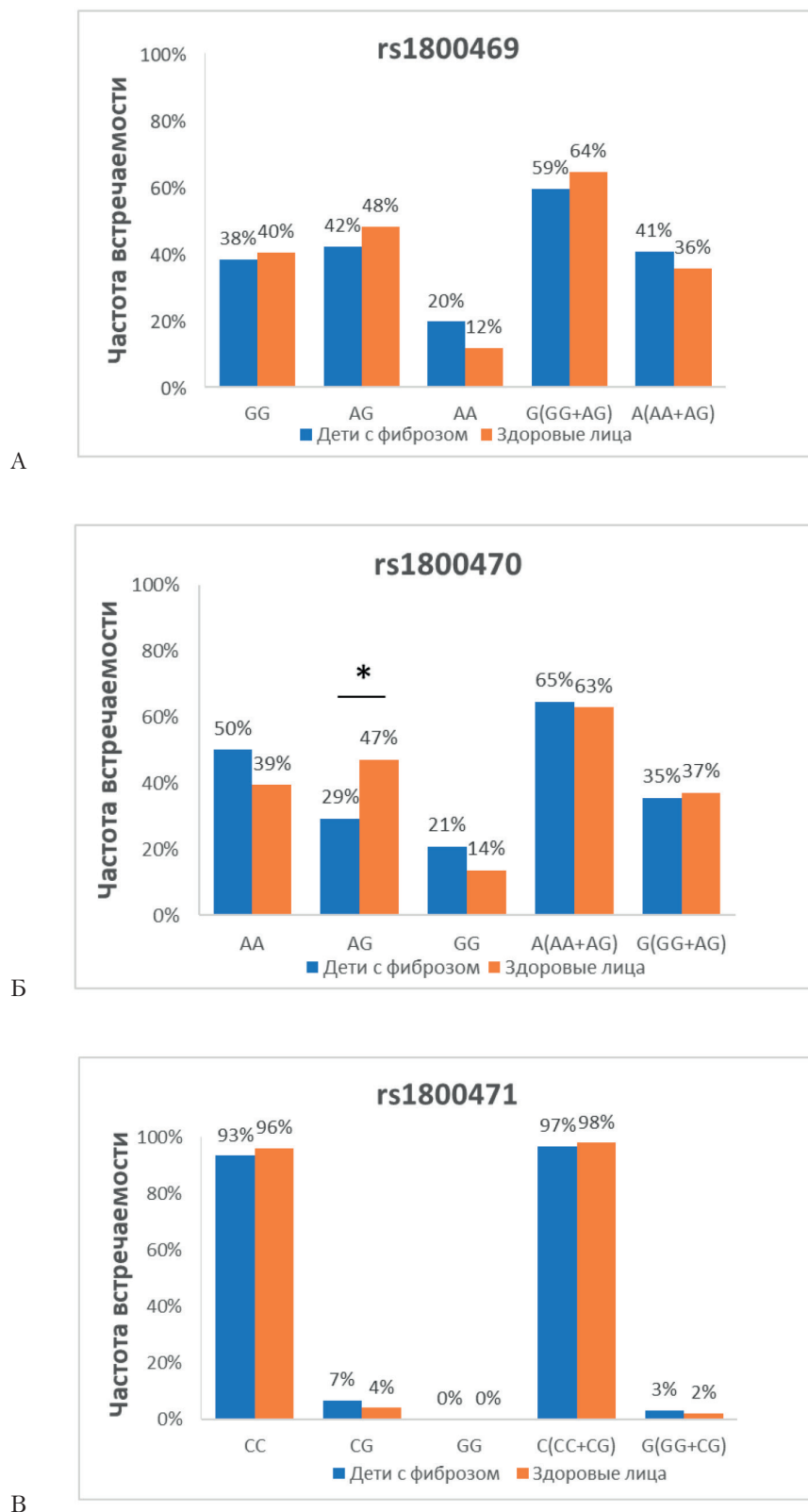
**Таблица 2.** Соответствие закону Харди — Вайнберга распределения полиморфизма *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц

**Table 2.** Compliance with the Hardy — Weinberg law of the distribution of *TGFB1* polymorphism in children with liver fibrosis and healthy individuals

Группы Groups	Однонуклеотидный полиморфизм / <i>Single nucleotide polymorphism</i>					
	rs1800469		rs1800470		rs1800471	
	$\chi^2$	$p$	$\chi^2$	$p$	$\chi^2$	$p$
Дети с фиброзом <i>Children with fibrosis</i>	1,7648	0,23	13,7673	0,00026*	0,1236	1
Здоровые лица <i>Healthy individuals</i>	0,4246	0,64	0,0075	1	0,0837	1

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  (не соответствует закону Харди — Вайнберга).

**Note:** \* —  $p < 0.05$  (does not comply with the Hardy — Weinberg law).



**Рисунок 1.** Частоты встречаемости генотипов и аллелей ОНП гена *TGFB1* — rs1800469 (А), rs1800470 (Б) и rs1800471 (В) — у детей с фиброзом печени и здоровых лиц (\* —  $p < 0,05$ )

**Figure 1.** Frequency of occurrence of genotypes and alleles of the *TGFB1* gene SNPs — rs1800469 (A), rs1800470 (Б) and rs1800471 (B) — in children with liver fibrosis and healthy individuals (\* —  $p < 0.05$ )

**Таблица 3.** Распределение полиморфизма *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в разных моделях

**Table 3.** Distribution of *TGFB1* polymorphism in children with liver fibrosis and healthy individuals in different models

ОНП / Модель SNP / Model	Генотип Genotype	Частота, % Frequency, %		ОИ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
rs1800469		Дети с фиброзом Children with fibrosis	Здоровые лица Healthy individuals		
кодминантная codominant	GG	38,3	40,4	1,00	0,17
	AG	42,1	48	0,92 (0,55–1,55)	
	AA	19,6	11,6	1,78 (0,88–3,59)	
доминантная dominant	GG	38,3	40,4	1,00	0,72
	AG-AA	61,7	59,6	1,09 (0,67–1,77)	
рецессивная recessive	GG-AG	80,4	88,4	1,00	0,062
	AA	19,6	11,6	1,86 (0,97–3,54)	
сверхдоминантная superdominant	GG-AA	57,9	52,0	1,00	0,32
	AG	42,1	48,0	0,79 (0,49–1,26)	
rs1800470					
кодминантная codominant	AA	50,0	39,4	1,00	0,0088*
	AG	29,2	47,0	0,49 (0,29–0,84)	
	GG	20,8	13,6	1,20 (0,62–2,33)	
доминантная dominant	AA	50,0	39,4	1,00	0,076
	AG-GG	50,0	60,6	0,65 (0,40–1,05)	
рецессивная recessive	AA-AG	79,2	86,4	1,00	0,11
	GG	20,8	13,6	1,66 (0,89–3,09)	
сверхдоминантная superdominant	AA-GG	70,8	53,0	1,00	0,0024*
	AG	29,2	47,0	0,47 (0,28–0,77)	
rs1800471					
кодминантная codominant	CC	93,4	96,0	1,00	0,33
	CG	6,6	4,0	1,69 (0,59–4,79)	

**Примечание:** ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ОИ (95% ДИ) – отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); \* –  $p < 0,05$ .

**Note:** SNP – single nucleotide polymorphism; OR (95% CI) – odds ratio (95% confidence interval); \* –  $p < 0.05$ .

**Таблица 4.** Статистическая оценка неравновесия по сцеплению для пар полиморфных вариантов гена *TGFB1*

**Table 4.** Statistical assessment of linkage disequilibrium for pairs of polymorphic variants of the *TGFB1* gene

Пары однонуклеотидных полиморфизмов Single nucleotide polymorphism pairs	D	r	p
rs1800469 – rs1800470	0,1448	0,6191	0*
rs1800469 – rs1800471	–0,0113	–0,1355	0,0001*
rs1800470 – rs1800471	0,0089	0,1066	0,002*

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

**Note:** \* –  $p < 0.05$ .

лиц (табл. 5). Гаплотип № 3 (A-A-C) встречался у 23,7 % детей с фиброзом, что в 6,03 раза чаще, чем у здоровых лиц ( $p < 0,0001$ ). Гаплотип № 4 (G-G-C) встречался у 18,5 % детей с фиброзом, в 3,71 раза чаще, чем в группе здоровых ( $p = 0,0001$ ). Суммарно, гаплотипы № 3 и 4 встречались почти у половины (42,2 %) детей с фиброзом и лишь у 7,4 % здоровых лиц.

Наиболее частые гаплотипы – № 1 и 2 (G-A-C и A-G-C) в целом были представлены у 57,8 %

детей с фиброзом и 92,6 % здоровых лиц, различия же во встречаемости каждого из гаплотипов № 1, 2 или 5 в отдельности не достигали статистической значимости.

## Обсуждение

Полиморфизм *TGFB1*, гена одного из ключевых профиброгенных цитокинов, может вносить значимый вклад в развитие фиброза, однако

**Таблица 5.** Частоты встречаемости гаплотипов гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц

**Table 5.** Frequency of occurrence of *TGFB1* gene haplotypes in children with liver fibrosis and healthy individuals

№ No.	Нуклеотид в положении <i>Nucleotide in position</i>			Частота встречаемости <i>Frequency of occurrence</i>			ОИ (95% ДИ) OR (95% CI)	<i>p</i>
	rs1800469	rs1800470	rs1800471	Всего <i>Total</i>	Дети с фиброзом <i>Children with fibrosis</i>	Здоровые лица <i>Healthy individuals</i>		
1	G	A	C	0,5268	0,3984	0,5885	1,00	
2	A	G	C	0,2724	0,146	0,3174	0,93 (0,60–1,46)	0,77
3	A	A	C	0,1006	0,2372	0,0372	6,03 (3,06–11,89)	< 0,0001*
4	G	G	C	0,0756	0,185	0,0369	3,71 (1,4–7,08)	0,0001*
5	G	G	G	0,0185	0,004	0,0175	2,14 (0,62–7,45)	0,23

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

**Note:** \* –  $p < 0.05$ .

у детей с фиброзом печени в исходе врожденных патологий печени его роль не исследована. В настоящей работе показано, что у детей с верифицированным фиброзом печени частота встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц, что позволяет предполагать повышенный риск развития фиброза печени у лиц с таким генотипом.

Полученные в нашей работе частоты встречаемости ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1* у здоровых лиц согласуются с данными российских авторов и базы NCBI (база биотехнологической информации США) для европейской популяции [12–14].

Анализ частот встречаемости трех наиболее значимых ОНП гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени показал, что распределение rs1800470 отличается от такового у здоровых людей и не соответствует равновесию Харди – Вайнберга. Неравновесное распределение генотипов может быть важным показателем медицинской значимости изучаемого локуса. У детей с фиброзом печени в 1,6 раза реже, чем в группе здоровых лиц встречался гетерозиготный генотип A/G, который в кодоминантной и сверхдоминантной моделях взаимодействия генов может служить протективным от фиброза фактором. Следует отметить, что в нашей предыдущей работе анализ распределения полиморфизма rs1800470 у 225 детей в терминальной стадии печеночной недостаточности не выявил достоверных отличий от здорового контроля, что можно объяснить отсутствием фиброза печени у части реципиентов, показанием к трансплантации которых в числе прочих были различные гепатиты и метаболические заболевания печени [10].

TGF- $\beta$ 1 является витальным белком и участвует в регуляции многих ключевых клеточных процессов, поэтому значительные нарушения его

функций могут быть несовместимы с жизнью [15]. Если одиночные однонуклеотидные замены могут слабо влиять на функцию белка, то сочетание нескольких замен может уже иметь клиническое проявление. Это положение подтверждается анализом гаплотипов исследованных ОНП, который выявил значительно большие различия у детей с фиброзом и здоровыми лицами в распределении гаплотипов, чем в случае одного ОНП rs1800470.

Исследованные полиморфизмы локализованы в одном гене, и ожидаемо было выявлено неравновесие по сцеплению между всеми парами ОНП rs1800469, rs1800470 и rs1800471.

В целом, в исследованной группе наблюдалось пять основных вариантов гаплотипов, встречаемость двух из которых была значительно чаще (от 3,7 до 6 раз) у детей с фиброзом, чем у здоровых лиц. Более редкие гаплотипы A-A-C и G-G-C встречались только у 7 % здоровых лиц и у более чем 40 % детей с фиброзом, что может свидетельствовать о предрасположенности к развитию фиброза печени у обладателей данных гаплотипов. Интересно, что оба гаплотипа несут в себе один минорный аллель в первом или втором положении и два основных аллеля. Можно предположить, что минорный вариант в положении rs1800469 или rs1800470 в сочетании с двумя основными может нарушать функцию профиброгенного цитокина и предрасполагать к развитию фиброза. В то же время гаплотип с двумя минорными аллелями (A-G-C) был вторым по распространенности, которая достоверно не различалась у детей с фиброзом и здоровых лиц.

Следует отметить, что частота встречаемости наиболее распространенного гаплотипа, содержащего все три основных аллеля (G-A-C), у здоровых лиц в исследованной выборке составляла около 60 % и совпадала с данными других авторов [12, 16, 17].

Таким образом, полученные нами данные показывают достоверные различия в частоте встречаемости полиморфизма гена *TGFB1* у детей с фиброзом и здоровых лиц, что свидетельствует о возможной связи полиморфных вариантов гена *TGFB1* с риском развития фиброза печени у детей. Других исследований генетического полиморфизма гена *TGFB1* у детей раннего возраста с фиброзом печени в российской или в другой популяции до настоящего времени не опубликовано.

У взрослых пациентов роль полиморфизма гена *TGFB1* в развитии фиброза печени исследована в нескольких работах, однако результаты не всегда однозначны [18], что, как полагают авторы, может быть связано с этническим происхождением исследуемых пациентов. В европейской популяции выявлены ассоциации между фиброзом печени и полиморфизмом гена *TGFB1*, тогда как в ряде азиатских популяций такой связи не обнаружено. Кроме того, показано, что полиморфизм *TGFB1* может играть определенную роль в развитии миокардиального фиброза и инфаркта миокарда [13, 19].

Патологические состояния часто находятся под влиянием большого числа генетических факторов/полиморфизмов, которые индивидуально могут вносить лишь небольшую долю в общий риск и их значение сложно оценить при анализе небольших групп. Для подтверждения полученных в работе выводов необходимы независимые исследования со значительно большим количеством участников.

Настоящее исследование является наблюдательным, ретроспективным и выдвигающим гипотезу, его дизайн основан на методе «случай-контроль». Ограниченность выводов статьи может быть связана с тем, что при гетерозиготном генотипе

однозначно определить гаплотип по генотипу методом ПЦР невозможно в силу диплоидного набора хромосом. В таких случаях точное определение гаплотипа обеспечивается только секвенированием.

Генетический анализ является неинвазивным, проводится один раз в жизни, независимо от возраста и физиологического состояния, может дать информацию об индивидуальных характеристиках пациента и позволит проводить персонализированную терапию. Предрасположенность к генетическим заболеваниям может зависеть от этнического происхождения индивида, что вызывает необходимость проведения исследований в генетически гомогенных группах. Однако в нашем исследовании определение этнической принадлежности не проводилось, а полученные результаты можно отнести к открытой российской популяции.

## Заключение

Развитие фиброза печени в числе других регулируется профиброгенным цитокином TGF- $\beta$ 1, содержание которого в ткани может определяться, в том числе, генетическим полиморфизмом самого гена *TGFB1*. В работе исследовано распределение трех наиболее значимых полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470 и rs1800471) и его гаплотипов у детей с фиброзом печени. Показано, что встречаемость гетерозиготного варианта (AG) rs1800470 в 1,6 раза реже, а гаплотипов A-A-C и G-G-C — в 6 и 3,7 раза чаще у детей с фиброзом печени, чем у здоровых лиц. Возможно, что генотип AG rs1800470 снижает, а гаплотипы A-A-C и G-G-C, соответствующие rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFB1*, повышают риск развития фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

## Литература / References

1. *GBD 2017 Cirrhosis Collaborators*. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199–210.
3. Leask A., Abraham D.J. TGF- $\beta$  signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004;18(7):816–27.
4. de Brito W.B., Queiroz M.A.F., da Silva Graça Amorim E., Lima S.S., da Silva Conde S.R.S., dos Santos E.J.M., et al. The *TGFB1* -509C/T polymorphism and elevated TGF- $\beta$ 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020;225(5):152002. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152002
5. Ge Y.Z., Wu R., Lu T.Z., Jia R.P., Li M.H., Gao X.F., et al. Combined effects of *TGFB1* +869 T/C and +915 G/C polymorphisms on acute rejection risk in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0093938
6. Liu K., Liu X., Gu S., Sun Q., Wang Y., Meng J., et al. Association between *TGFB1* genetic polymorphisms and chronic allograft dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62463–9. DOI: 10.18632/oncotarget.19516
7. Zhang X.X., Bian R.J., Wang J., Zhang Q.Y. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):15027599. DOI: 10.4238/gmr.15027599
8. Martelossi Cebinelli G.C., Paiva Trugilo K., Badaró Garcia S., Braão de Oliveira K. TGF- $\beta$ 1 functional polymorphisms: A review. *Eur Cytokine Netw*. 2016;27(4):81–9. DOI: 10.1684/ecn.2016.0382
9. Arrieta-Bolanos E., Madrigal J.A., Shaw B.E. Novel alleles of the transforming growth factor beta-1 regulatory region and exon 1. *Tissue Antigens*. 2015;85(6):484–91. DOI: 10.1111/tan.12555
10. Kurabekova R.M., Gichkun O.E., Tsiurnikova O.M., Pashkova I.E., Fomina V.A., Shevchenko O.P., et al. Analysis of the association between the *TGFB1* gene haplotype and liver diseases in children. *Acta Naturae*. 2023;15(3):75–81. DOI: 10.32607/actanaturae.19425
11. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
12. Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н. и др.

- Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1800470 гена трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGFB1) и rs231775 гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4) с риском развития бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;(54):23–9. [Razvodovskaya A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Shestovitsky V.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., et al. The study of association of single nucleotide polymorphisms of rs1800470 gene of transforming growth factor  $\beta 1$  (TGFB1) and rs231775 gene of cytotoxic t-lymphocyte-connected immunoglobulin 4 (CTLA4) with the risk of bronchial asthma development. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014;(54):23–9. (In Russ.)].
13. Барсова Р.М., Титов Б.В., Матвеева Н.А., Фаворов А.В., Рыбалкин И.Н., Власик Т.Н. и др. Участие гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae*. 2012;4(2):76–82. [Barsova R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Favorov A.V., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., et al. Involvement of the *TGFB1* gene in the formation of predisposition to myocardial infarction. *Acta Naturae*. 2012;4(2):76–82. (In Russ.)].
  14. NCBI db SNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=tgfb1>
  15. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737
  16. Судомойна М.А., Сухинина Т.С., Барсова Р.М., Фаворов А.В., Шахнович Р.М., Титов Б.В. и др. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда. *Молекулярная биология*. 2010;44(3):463–71. [Sudomoina M.A., Sukhinina T.S., Barsova R.M., Sakhnovich R.M., Titov B.V., et al. Complex analysis of association of inflammation gene polymorphisms with myocardial infarction. *Molecular Biology*. 2010;44(3): 463–471. (In Russ.)].
  17. Iriyoda T.M.V., Flauzino T., Costa N.T., Lozovoy M.A.B., Reiche E.M.V., Simão A.N.C. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):37–45. DOI: 10.1007/s10238-021-00725-9
  18. Guo P., Sun X., Feng X., Zhang C. Transforming growth factor- $\beta 1$  gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2018;58:164–70. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
  19. Gichkun O.E., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Mozheiko N.P., Shevchenko A.O. The rs1800470 polymorphism of the *TGFB1* gene is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients. *Acta Naturae*. 2021;13(4):42–6. DOI: 10.32607/actanaturae.11469

### Сведения об авторах

**Курабекова Ривада Мусабековна\*** — доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kourabr@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

**Гичкун Ольга Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: gichkunoe@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

**Цирульников Ольга Маргеновна** — доктор медицинских наук, профессор, врач-терапевт терапевтического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tsiroulnikova@mail.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

### Information about the authors

**Rivada M. Kurabekova\*** — Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs. Contact information: kourabr@yandex.ru; 123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

**Olga Ye. Gichkun** — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs; Associate Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: gichkunoe@yandex.ru; 123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

**Olga M. Tsiroulnikova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Physician of the The rapeutic Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs; Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tsiroulnikova@mail.ru; 123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

**Пашкова Ирина Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: irish7@inbox.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

**Шевченко Ольга Павловна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: transplant2009@mail.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

**Готье Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: gautier@list.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>

**Irina Ye. Pashkova** — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Center for Personalized Translational Technologies for the Treatment of Critical Conditions, Head of the Department of Pediatrics, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.  
Contact information: irish7@inbox.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

**Olga P. Shevchenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: transplant2009@mail.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

**Sergey V. Gautier** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, director, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: gautier@list.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Цирульникова О.М., Шевченко О.П.  
**Сбор и обработка материалов:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Пашкова И.Е.  
**Статистическая обработка:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е.  
**Написание текста:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Шевченко О.П.  
**Редактирование:** Цирульникова О.М., Готье С.В.  
**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Курабекова Р.М.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Tsirolnikova O.M., Shevchenko O.P.  
**Collection and processing of the material:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Pashkova I.Ye.  
**Statistical processing:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye.  
**Writing of the text:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Shevchenko O.P.  
**Editing:** Tsirolnikova O.M., Gautier S.V.  
**Proof checking and approval with authors:** Kurabekova R.M.

Поступила: 31.05.2024 Принята: 25.09.2024 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 31.05.2024 Accepted: 25.09.2024 Published: 30.04.2025



# The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease

Rivada M. Kurabekova<sup>1\*</sup>, Olga Ye. Gichkun<sup>1,2</sup>, Olga M. Tsirolnikova<sup>1,2</sup>, Irina Ye. Pashkova<sup>1</sup>, Olga P. Shevchenko<sup>1,2</sup>, Sergey V. Gautier<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to determine the distribution of the three most significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *TGFB1* gene (rs1800469, rs1800470, rs1800471) and their haplotypes in children with liver fibrosis.

**Materials and methods.** The study included 107 pediatric liver recipients (45 boys, 62 girls) aged from 3 to 73 months (median — 8 months). The control group consisted of 199 healthy individuals (78 men, 121 women) aged  $32.7 \pm 9.6$  years. During histological examination of the liver removed before transplantation, fibrosis of different severity grades was diagnosed in all children in accordance with the criteria of the METAVIR scale: 5 cases — Grade F1, 9 cases — Grade F2, 14 cases — Grade F3 and 79 cases — Grade F4. The indication for liver transplantation was end-stage liver disease: biliary atresia ( $n = 61$ ) and hypoplasia ( $n = 8$ ), Alagille syndrome ( $n = 8$ ), Caroli disease ( $n = 8$ ), Byler disease ( $n = 6$ ) and other liver diseases ( $n = 16$ ). SNPs were determined by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes in genomic DNA, isolated from peripheral blood.

**Results.** In children with liver fibrosis of different severity grades, the frequency distribution of the studied *TGFB1* gene SNPs was: for rs1800469 — 38 % GG homozygotes, 42 % AG heterozygotes and 20 % AA homozygotes; for rs1800470 — 50 % AA, 29 % AG, 21 % GG; for rs1800471 — 93 % CC, 7 % GC, 0 % GG. The distribution of SNPs rs1800469 and rs1800471 corresponded to the Hardy — Weinberg equilibrium and did not differ from that in healthy individuals. The distribution of rs1800470 in children with fibrosis, in contrast to healthy controls, did not correspond to the Hardy — Weinberg law ( $p = 0.00026$ ). For the studied SNPs, linkage disequilibrium was shown; five main combinations were observed: three haplotypes, including two most common ones, were distributed, in total, in about 55 % of children with fibrosis and 91 % of healthy individuals; these frequencies were not statistically different in the group of patients and healthy individuals. Significant differences were detected in the distribution of two rarer haplotypes — A-A-C and G-G-C (respectively rs1800469, rs1800470, rs1800471), which were observed more often in patients with liver fibrosis than in healthy individuals: respectively, in 6.03 (95% CI: 3.06–11.89;  $p < 0.0001$ ) and 3.71 (95% CI: 1.94–7.08;  $p = 0.0001$ ) times.

**Conclusions.** In children with liver fibrosis, the distribution of single nucleotide polymorphism rs1800470 and two rare haplotypes rs1800469, rs1800470, rs1800471 of the *TGFB1* gene differs significantly from that in healthy individuals. Polymorphism of rs1800470, as well as haplotypes A-A-C or G-G-C at positions rs1800469, rs1800470, rs1800471, may predispose to the development of liver fibrosis in children with liver failure.

**Keywords:** congenital and hereditary liver diseases, biliary atresia and hypoplasia, pediatric liver recipients, rs1800469, rs1800470, rs1800471

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

**For citation:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.Ye., Shevchenko O.P., Gautier S.V. The Risk of Developing Liver Fibrosis is Associated with Polymorphism and Rare Haplotypes of the *TGFB1* Gene in Children with End Stage Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-95-104>

## Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1* у детей с печеночной недостаточностью

Р.М. Курабекова<sup>1\*</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1,2</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1,2</sup>, И.Е. Пашкова<sup>1</sup>, О.П. Шевченко<sup>1,2</sup>, С.В. Готьё<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

**Цель исследования:** определить распределение трех наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и их гаплотипов у детей с фиброзом печени.

**Материалы и методы.** В исследование включено 107 детей-реципиентов печени (45 мальчиков, 62 девочки) в возрасте от 3 до 73 мес. (медиана — 8 мес.). Контрольная группа состояла из 199 здоровых лиц (78 мужчин, 121 женщина) в возрасте  $32,7 \pm 9,6$  года. При гистологическом исследовании удаленной перед трансплантацией печени у всех детей был диагностирован фиброз различной степени тяжести в соответствии с критериями шкалы METAVIR: 5 случаев — степень F1, 9 случаев — степень F2, 14 случаев — степень F3 и 79 случаев — степень F4. Показанием к трансплантации была терминальная стадия болезней печени в исходе: атрезии ( $n = 61$ ) и гипоплазии желчевыводящих путей ( $n = 8$ ), синдрома Алажилля ( $n = 8$ ), болезни Кароли ( $n = 8$ ), болезни Байлера ( $n = 6$ ) и других заболеваний печени ( $n = 16$ ). Указанные однонуклеотидные полиморфизмы определяли в выделенной из периферической крови геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan.

**Результаты.** У детей с фиброзом печени различной степени тяжести распределение частот изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена *TGFB1* составляло: для rs1800469 — 38 % гомозигот GG, 42 % гетерозигот AG и 20 % гомозигот AA; для rs1800470 — 50 % AA, 29 % AG, 21 % GG; для rs1800471 — 93 % CC, 7 % GC, 0 % GG. Встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов rs1800469 и rs1800471 соответствовала равновесию Харди — Вайнберга и не отличалась от таковой у здоровых лиц. Распределение rs1800470 у детей с фиброзом, в отличие от здоровых лиц, не соответствовало закону Харди — Вайнберга ( $p = 0,00026$ ). Анализ показал сцепленное наследование изученных однонуклеотидных полиморфизмов. Наблюдалось пять основных сочетаний: три гаплотипа, в том числе два наиболее частых, суммарно имели около 55 % детей с фиброзом и 91 % здоровых лиц — эти показатели статистически не различались в группе пациентов и здоровых лиц. Достоверные различия выявлены в распределении двух более редких гаплотипов — A-A-C и G-G-C (соответственно rs1800469, rs1800470, rs1800471), которые у пациентов с фиброзом печени наблюдались чаще чем у здоровых лиц: соответственно, в 6,03 (95% ДИ: 3,06–11,89;  $p < 0,0001$ ) и 3,71 (95% ДИ: 1,94–7,08;  $p = 0,0001$ ) раза.

**Выводы.** У детей с фиброзом печени распределение однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 и двух редких гаплотипов rs1800469, rs1800470, rs1800471 гена *TGFB1* значительно отличается от такового у здоровых лиц. Полиморфизм rs1800470, а также гаплотипы A-A-C или G-G-C в положении rs1800469, rs1800470, rs1800471 могут предрасполагать к развитию фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью.

**Ключевые слова:** врожденные и наследственные болезни печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей, дети — реципиенты печени, rs1800469, rs1800470, rs1800471

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Шевченко О.П., Готье С.В. Риск развития фиброза печени ассоциирован с полиморфизмом и редкими гаплотипами гена *TGFB1* у детей с печеночной недостаточностью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-95-104>

## Introduction

Cirrhosis, the end-stage liver fibrosis, is the cause of over one million deaths worldwide each year [1]. Fibrosis develops in response to the damaging effects of traumatic, toxic or infectious agents, leading to excessive secretion and deposition of extracellular matrix, resulting in partial or complete impairment of tissue function. The regulation of liver fibrosis involves various liver cells, B and T lymphocytes, proinflammatory and profibrogenic cytokines, one of which is transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [2, 3].

The content of TGF- $\beta$ 1 in the blood and tissues in liver fibrosis may depend on many factors, including genetic predisposition. The role of various variants of the *TGFB1* gene in the development of liver fibrosis is not fully understood, and in children with liver failure it has not been practically studied [4–6].

The *TGFB1* gene is characterized by significant single nucleotide polymorphism (SNP), which may play a certain role in the development of various pathologies [5, 7]. The most significant are considered to

be three SNPs: rs1800469, rs1800470 and rs1800471. Polymorphism rs1800469 — C(–509)T, replacement of cytosine with thymine in the promoter region leads to a change in binding to transcription factors; rs1800470 — T(+869)C, substitution of thymine for cytosine in codon 10 leads to substitution of leucine for proline in the protein molecule; rs1800471 — C(+915)G, substitution of cytosine for guanine in codon 25 leads to substitution of arginine for proline in the protein product. These SNPs can lead to different levels of expression and activity of the TGF- $\beta$ 1 protein in tissues [8, 9].

In our previous work, it was shown that in children with liver failure, the distribution of haplotypes of the three specified SNPs of the *TGFB1* gene differs significantly from that in healthy individuals [10]. The etiology of liver diseases in the studied patients included both congenital cholestatic or metabolic diseases and acquired cirrhosis and various hepatitis. The variety of causes of liver failure

in the studied group did not allow us to assess the contribution of *TGFB1* genetic polymorphism to the pathogenesis of liver diseases.

**The aim of this study:** to determine the distribution of the three most significant single nucleotide polymorphisms of the *TGFB1* gene (rs1800469, rs1800470, rs1800471) and their haplotypes in children with liver failure with morphologically confirmed liver fibrosis.

Understanding the role of *TGFB1* genetic polymorphism in the development of tissue fibrosis can be of both scientific and practical importance. The obtained data can be used to create diagnostic panels to assess the risk of developing fibrosis and to search for new targets for fibrosis therapy.

## Materials and methods

The study included 107 pediatric liver recipients (45 boys, 62 girls) aged 3 to 73 months (median — 8 months). The control group consisted of 199 healthy individuals (78 men, 121 women) aged  $32.7 \pm 9.6$  years.

The stage of liver fibrosis was determined in a morphological study, including a macroscopic description and histological analysis of samples of the liver removed before transplantation, in accordance with the METAVIR scale criteria: stage F0 — no fibrosis; stage F1 — stellate dilation of the portal tracts without septa; stage F2 — dilation of the portal tracts with single portoportal septa; stage F3 — multiple portocentral septa without cirrhosis; stage F4 — cirrhosis. All children were diagnosed with fibrosis of varying severity: 5 cases — F1, 9 cases — F2, 14 cases — F3 and 79 cases — F4.

The indication for transplantation was the terminal stage of liver diseases in the outcome: biliary atresia and hypoplasia, Alagille syndrome, Caroli disease, Byler disease and other rare liver diseases, including Crigler — Najjar syndrome, Gierke syndrome, alpha 1 antitrypsin deficiency, tyrosinemia, fulminant and autoimmune hepatitis, cryptogenic cirrhosis. The demographic and clinical characteristics

of the pediatric liver recipients included in the study are presented in Table 1.

The children included in the study underwent transplantation of a liver fragment from a living related donor. The recipients received 2- or 3-component immunosuppressive therapy, which included tacrolimus, corticosteroids and mycophenolates. Routine examination and treatment of patients was carried out in accordance with the clinical recommendations of the Russian Transplant Society and the protocols of the V.I. Shumakov Center for Transplantology and Artificial Organs.

Genomic DNA was isolated from peripheral blood using QIAamp DNA Blood Mini Kit by QIAcube™ automated analyzer (Qiagen, Germany) according to the manufacturers' protocols. Polymorphic variants rs1800469, rs1800470, rs1800471 of the *TGFB1* gene were tested by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes (Applied Biosystems, USA) by CFX96™ amplifier (Bio-Rad, USA) in accordance with the manufacturer's instructions.

Statistical calculations were performed using Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA). Analysis of the genotype distribution frequencies of the studied SNPs, their haplotypes, and assessment of linkage disequilibrium (LD) were performed using the SNPstats program [11]. To confirm the independent distribution of the alleles of the studied polymorphisms, their compliance with the Hardy — Weinberg law was assessed. To compare the frequencies of genotypes or individual alleles in different groups, the Pearson  $\chi^2$  criterion was used. To quantitatively represent the strength of the influence of a possible genotype on a trait, odds ratios (OR) and their 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated. To assess linkage disequilibrium, D statistics and the correlation coefficient  $r$  were calculated. The critical value of the significance level was taken to be 0.05.

The protocol of this study was approved by the local ethics committee of the V.I. Shumakov Center for Transplantology and Artificial Organs. To participate in the study, patients or their guardians signed

**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

Parameter / Параметр	Value / Значение
Number of patients, <i>n</i> / Количество пациентов, <i>n</i>	107
Age, months, <i>Me</i> ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ) / Возраст, мес., <i>Me</i> ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )	8 (3–73)
Gender, male/female, <i>n</i> (%) / Пол, мужской/женский, <i>n</i> (%)	45 (42 %) / 62 (58 %)
Pathologies, <i>n</i> (%) / Заболевания, <i>n</i> (%)	
Biliary atresia / Атрезия желчевыводящих путей	61 (57 %)
Hypoplasia of the biliary tract / Гипоплазия желчевыводящих путей	8 (7.5 %)
Caroli syndrome / Синдром Кароли	8 (7.5 %)
Alagille syndrome / Синдром Алажилля	8 (7.5 %)
Byler disease / Болезнь Байлера	6 (5.5 %)
Other / Другое	16 (15 %)

a written informed consent, which is stored in their medical record.

## Results

The results of DNA genotyping of children with liver fibrosis and healthy individuals included in the study for the presence of three polymorphic variants of the *TGFB1* gene: rs1800469, rs1800470 and rs1800471, are presented as the frequency of occurrence of various genotypes and alleles in Figure 1.

Significant differences were found in the distribution of rs1800470 genotypes in children with liver fibrosis and healthy individuals (Fig. 1B):  $\chi^2 = 9.4778$ ;  $p = 0.0236$ . In children with liver fibrosis, the heterozygous genotype AG was 1.6 times less common than in healthy individuals ( $p = 0.0024$ ). Comparative analysis of the frequencies of genotypes and alleles of two other SNPs — rs1800469 (Fig. 1A) and rs1800471 (Fig. 1C), did not show significant differences in the studied groups.

The analysis of the equilibrium distribution of the frequencies of the studied genotypes in accordance with the Hardy — Weinberg law is presented in Table 2.

In children with liver fibrosis, the distribution of SNP rs1800470 does not correspond to the Hardy — Weinberg equilibrium:  $\chi^2 = 13.7673$ ;  $p = 0.00026$ . In all other cases, in children with fibrosis and in healthy individuals, the distribution of the studied SNPs corresponded to the Hardy — Weinberg law.

A comparative analysis of the distribution of genotype and allele frequencies in children with liver fibrosis and healthy individuals for three SNPs was carried out in various models of interaction between allelic genes: codominant, dominant, recessive, and superdominant. For each model, the odds ratio and the error value for encountering a particular genotype in the group of children with liver fibrosis compared to healthy individuals were calculated (Table 3).

Significant differences were found in the distribution of genotypes of SNP rs1800470 in the codominant (OR = 0.49; 95 % CI: 0.29–0.84;  $p = 0.0088$ ) and superdominant (OR = 0.47; 95 % CI: 0.28–0.77;  $p = 0.0024$ ) models. The presented result shows that in both models the heterozygous genotype AG is significantly less common in liver fibrosis and can be a protective factor. In all other cases, no significant differences in the distribution of frequencies of genetic variants in children with fibrosis and healthy individuals depending on the model of interaction of allelic genes were found.

The studied polymorphisms are located in one gene and on one chromosome, which increases the likelihood of linked inheritance of nearby loci. The results of the analysis of linkage disequilibrium (linked inheritance of loci and formation of haplotypes) are presented in Table 4.

The obtained result, as expected, revealed statistically significant linkage between all studied variants. The highest linkage is characteristic of the pair rs1800469 — rs1800470.

In the examined groups of children with fibrosis and healthy individuals, five main (frequency of occurrence — more than 1 %) combinations of the studied SNPs were observed. Table 5 presents the observed haplotypes in order of decreasing frequency of occurrence, the frequencies themselves for different groups, OR between patients and healthy individuals, as well as the error value for the calculated OR.

Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) were found for haplotypes No. 3 and 4, which were observed more often in children with fibrosis than in healthy individuals (Table 5). Haplotype No. 3 (A-A-C) was found in 23.7 % of children with fibrosis, which is 6.03 times more often than in healthy individuals ( $p < 0.0001$ ). Haplotype No. 4 (G-G-C) was found in 18.5 % of children with fibrosis, 3.71 times more often than in the group of healthy individuals ( $p = 0.0001$ ). In total, haplotypes No. 3 and 4 were found in almost half (42.2 %) of

**Table 2.** Compliance with the Hardy — Weinberg law of the distribution of *TGFB1* polymorphism in children with liver fibrosis and healthy individuals

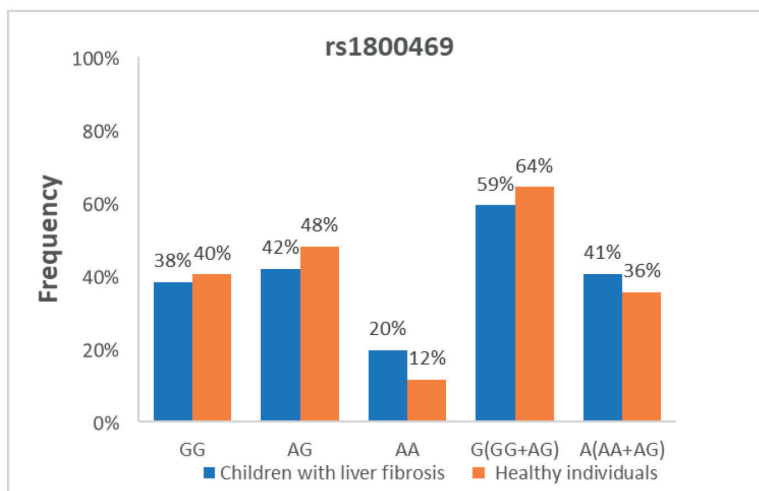
**Таблица 2.** Соответствие закону Харди — Вайнберга распределения полиморфизма *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц

Groups Группы	Single nucleotide polymorphism / Однонуклеотидный полиморфизм					
	rs1800469		rs1800470		rs1800471	
	$\chi^2$	$p$	$\chi^2$	$p$	$\chi^2$	$p$
Children with fibrosis Дети с фиброзом	1.7648	0.23	13.7673	0.00026*	0.1236	1
Healthy individuals Здоровые лица	0.4246	0.64	0.0075	1	0.0837	1

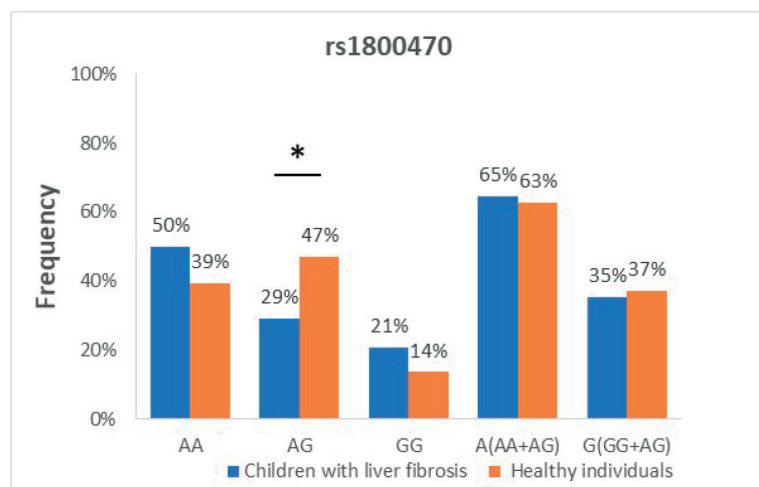
**Note:** \* —  $p < 0.05$  (does not comply with the Hardy — Weinberg law).

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  (не соответствует закону Харди — Вайнберга).

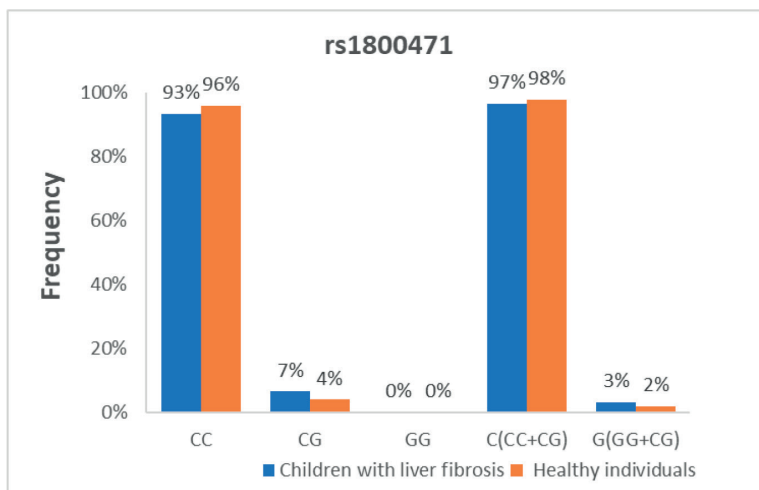
A



B



C



**Figure 1.** Frequency of occurrence of genotypes and alleles of the *TGFB1* gene SNPs — rs1800469 (A), rs1800470 (B) and rs1800471 (C) — in children with liver fibrosis and healthy individuals (\* —  $p < 0.05$ )

**Рисунок 1.** Частоты встречаемости генотипов и аллелей ОНП гена *TGFB1* — rs1800469 (A), rs1800470 (B) и rs1800471 (C) — у детей с фиброзом печени и здоровых лиц (\* —  $p < 0,05$ )

**Table 3.** Distribution of *TGFB1* polymorphism in children with liver fibrosis and healthy individuals in different models

**Таблица 3.** Распределение полиморфизма *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц в разных моделях

SNP / Model ОНП / Модель	Genotype Генотип	Frequency, % Частота, %		OR (95% CI) ОШ (95% ДИ)	p
rs1800469		Children with fibrosis Дети с фиброзом	Healthy individuals Здоровые лица		
codominant кодоминантная	GG	38.3	40.4	1.00	0.17
	AG	42.1	48	0.92 (0.55–1.55)	
	AA	19.6	11.6	1.78 (0.88–3.59)	
dominant доминантная	GG	38.3	40.4	1.00	0.72
	AG-AA	61.7	59.6	1.09 (0.67–1.77)	
recessive рецессивная	GG-AG	80.4	88.4	1.00	0.062
	AA	19.6	11.6	1.86 (0.97–3.54)	
superdominant сверхдоминантная	GG-AA	57.9	52.0	1.00	0.32
	AG	42.1	48.0	0.79 (0.49–1.26)	
rs1800470					
codominant кодоминантная	AA	50.0	39.4	1.00	0.0088*
	AG	29.2	47.0	0.49 (0.29–0.84)	
	GG	20.8	13.6	1.20 (0.62–2.33)	
dominant доминантная	AA	50.0	39.4	1.00	0.076
	AG-GG	50.0	60.6	0.65 (0.40–1.05)	
recessive рецессивная	AA-AG	79.2	86.4	1.00	0.11
	GG	20.8	13.6	1.66 (0.89–3.09)	
superdominant сверхдоминантная	AA-GG	70.8	53.0	1.00	0.0024*
	AG	29.2	47.0	0.47 (0.28–0.77)	
rs1800471					
codominant кодоминантная	CC	93.4	96.0	1.00	0.33
	CG	6.6	4.0	1.69 (0.59–4.79)	

**Note:** SNP — single nucleotide polymorphism; OR (95% CI) — odds ratio (95% confidence interval); \* —  $p < 0.05$ .

**Примечание:** ОНП — однонуклеотидный полиморфизм; ОШ (95% ДИ) — отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 4.** Статистическая оценка неравновесия по сцеплению для пар полиморфных вариантов гена *TGFB1*

**Table 4.** Statistical assessment of linkage disequilibrium for pairs of polymorphic variants of the *TGFB1* gene

Single nucleotide polymorphism pairs Пары однонуклеотидных полиморфизмов	D	r	p
rs1800469 — rs1800470	0.1448	0.6191	0*
rs1800469 — rs1800471	−0.0113	−0.1355	0.0001*
rs1800470 — rs1800471	0.0089	0.1066	0.002*

**Note:** \* —  $p < 0.05$ .

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ .

children with fibrosis and only in 7.4 % of healthy individuals.

The most frequent haplotypes — No. 1 and 2 (G-A-C and A-G-C) — were generally present in 57.8 % of children with fibrosis and 92.6 % of healthy individuals, while differences in the occurrence of each of the haplotypes No. 1, No. 2 or No. 5 separately did not reach statistical significance.

## Discussion

Polymorphism of *TGFB1*, a gene encoding one of the key profibrogenic cytokines, can make a significant contribution to the development of fibrosis; however, its role in the outcome of congenital liver pathologies has not been studied in children with liver fibrosis. In this study, we showed that the frequency of polymorphic variants of the *TGFB1* gene in children with verified liver

**Table 5.** Frequency of occurrence of *TGFB1* gene haplotypes in children with liver fibrosis and healthy individuals

**Таблица 5.** Частоты встречаемости гаплотипов гена *TGFB1* у детей с фиброзом печени и здоровых лиц

No. №	Nucleotide in position Нуклеотид в положении			Frequency of occurrence Частота встречаемости			OR (95% CI) ОШ (95% ДИ)	p
	rs1800469	rs1800470	rs1800471	Total Всего	Children with fibrosis Дети с фиброзом	Healthy individuals Здоровые лица		
1	G	A	C	0.5268	0.3984	0.5885	1.00	
2	A	G	C	0.2724	0.146	0.3174	0.93 (0.60–1.46)	0.77
3	A	A	C	0.1006	0.2372	0.0372	6.03 (3.06–11.89)	< 0.0001*
4	G	G	C	0.0756	0.185	0.0369	3.71 (1.4–7.08)	0.0001*
5	G	G	G	0.0185	0.004	0.0175	2.14 (0.62–7.45)	0.23

**Note:** \* –  $p < 0.05$ .

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

fibrosis differs significantly from that in healthy individuals, suggesting an increased risk of liver fibrosis in individuals with this genotype.

The frequencies of SNPs rs1800469, rs1800470, and rs1800471 of the *TGFB1* gene in healthy individuals obtained in our study are consistent with the data of Russian authors and the NCBI database for the European population [12–14].

Analysis of the frequencies of the three most significant SNPs of the *TGFB1* gene in children with liver fibrosis showed that the distribution of rs1800470 differs from that in healthy individuals and does not correspond to the Hardy – Weinberg equilibrium. Nonequilibrium distribution of genotypes can be an important indicator of the medical significance of the locus under study. In children with liver fibrosis, the heterozygous genotype A/G was found 1.6 times less frequently than in the group of healthy individuals, which can serve as a protective factor against fibrosis in the codominant and superdominant models of gene interaction. It should be noted that in our previous work, analysis of the distribution of rs1800470 polymorphism in 225 children with terminal liver failure did not reveal significant differences from the healthy control, which can be explained by the absence of liver fibrosis in some recipients, for whom the indication for transplantation, among others, was various hepatitis and metabolic liver diseases [10].

TGF- $\beta$ 1 is a vital protein and is involved in the regulation of many key cellular processes, so significant impairments of its functions may be incompatible with life [15]. While single nucleotide substitutions may have little effect on protein function, a combination of several substitutions may already have a clinical manifestation. This is confirmed by the analysis of haplotypes of the

studied SNPs, which revealed significantly greater differences in the distribution of haplotypes in children with fibrosis and healthy individuals than in the case of a single SNP rs1800470.

The studied polymorphisms are localized in one gene and, as expected, linkage disequilibrium was revealed between all pairs of SNPs rs1800469, rs1800470 and rs1800471.

In general, five main haplotype variants were observed in the studied group, the occurrence of two of which was significantly more frequent (from 3.7 to 6 times) in children with fibrosis than in healthy individuals. Rarer haplotypes A-A-C and G-G-C were found only in 7 % of healthy individuals and in more than 40 % of children with fibrosis, which may indicate a predisposition to the development of liver fibrosis in those with these haplotypes. Interestingly, both haplotypes carry one minor allele in the 1st or 2nd position and two major alleles. It can be assumed that the minor variant in position rs1800469 or rs1800470 in combination with two major ones can disrupt the function of the profibrogenic cytokine and predispose to the development of fibrosis. At the same time, the haplotype with two minor alleles (A-G-C) was the second most common, which did not differ significantly between children with fibrosis and healthy individuals.

It should be noted that the frequency of occurrence of the most common haplotype, containing all three major alleles (G-A-C), in healthy individuals in the studied sample was about 60 % and coincided with the data of other authors [12, 16, 17].

Thus, our data show reliable differences in the frequency of *TGFB1* gene polymorphism in children with fibrosis and healthy individuals, which indicates a possible association of *TGFB1* gene

polymorphic variants with the risk of developing liver fibrosis in children. Other studies of *TGFB1* gene genetic polymorphism in young children with liver fibrosis in the Russian or other populations have not been published to date.

In adult patients, the role of *TGFB1* gene polymorphism in the development of liver fibrosis has been researched in several studies, but the results are not always unambiguous [18], which, as the authors believe, may be due to the ethnic origin of the patients studied. In the European population, associations between liver fibrosis and *TGFB1* gene polymorphism have been identified, while in a number of Asian populations such a relationship was not found. In addition, it has been shown that *TGFB1* polymorphism can play a certain role in the development of myocardial fibrosis and myocardial infarction [13, 19].

Pathological conditions are often influenced by a large number of genetic factors/polymorphisms, which individually may contribute only a small share to the overall risk and their significance is difficult to assess when analyzing small groups. Independent studies with a significantly larger number of participants are needed to confirm the findings of this work.

The present study is observational, retrospective and hypothesis-provoking, its design is based on the case-control method. The limitations of the article's conclusions may be due to the fact that in case of a heterozygous genotype, it is impossible to unambiguously determine the haplotype by the genotype using the PCR method due to the diploid set of chromosomes. In such cases, an

accurate determination of the haplotype is ensured only by sequencing.

Genetic analysis is non-invasive, is carried out once in a lifetime, regardless of age and physiological condition, can provide information on the individual characteristics of the patient and allow for personalized therapy. Predisposition to genetic diseases may depend on the ethnic origin of the individual, which necessitates conducting studies in genetically homogeneous groups. However, in our study, ethnicity was not determined, and the results obtained can be attributed to the open Russian population.

## Conclusion

The development of liver fibrosis is regulated, among others, by the profibrogenic cytokine TGF- $\beta$ 1, the content of which in the tissue can be determined, among other things, by the genetic polymorphism of the *TGFB1* gene itself. The distribution of the three most significant polymorphisms of the *TGFB1* gene (rs1800469, rs1800470 and rs1800471) and its haplotypes in children with liver fibrosis was studied. It was shown that the occurrence of the heterozygous variant (AG) rs1800470 is 1.6 times less frequent, and the haplotypes A-A-C and G-G-C are 6 and 3.7 times more frequent in children with liver fibrosis than in healthy individuals. It is possible that the AG genotype of rs1800470 reduces, and the A-A-C and G-G-C haplotypes corresponding to rs1800469, rs1800470 and rs1800471 of the *TGFB1* gene increase the risk of developing liver fibrosis in children with liver failure.

## References / Литература

1. *GBD 2017 Cirrhosis Collaborators*. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199–210.
3. Leask A., Abraham D.J. TGF- $\beta$  signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004;18(7):816–27.
4. de Brito W.B., Queiroz M.A.F., da Silva Graça Amorás E., Lima S.S., da Silva Conde S.R.S., dos Santos E.J.M., et al. The *TGFB1* -509C/T polymorphism and elevated TGF- $\beta$ 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020;225(5):152002. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152002
5. Ge Y.Z., Wu R., Lu T.Z., Jia R.P., Li M.H., Gao X.F., et al. Combined effects of *TGFB1* +869 T/C and +915 G/C polymorphisms on acute rejection risk in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0093938
6. Liu K., Liu X., Gu S., Sun Q., Wang Y., Meng J., et al. Association between *TGFB1* genetic polymorphisms and chronic allograft dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62463–9. DOI: 10.18632/oncotarget.19516
7. Zhang X.X., Bian R.J., Wang J., Zhang Q.Y. Relationship between cytokine gene polymorphisms and acute rejection following liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):15027599. DOI: 10.4238/gmr.15027599
8. Martelossi Cebinelli G.C., Paiva Trugilo K., Badaró Garcia S., Brajão de Oliveira K. TGF- $\beta$ 1 functional polymorphisms: A review. *Eur Cytokine Netw*. 2016;27(4):81–9. DOI: 10.1684/ecn.2016.0382
9. Arrieta-Bolanos E., Madrigal J.A., Shaw B.E. Novel alleles of the transforming growth factor beta-1 regulatory region and exon 1. *Tissue Antigens*. 2015;85(6):484–91. DOI: 10.1111/tan.12555
10. Kurabekova R.M., Gichkun O.E., Tsiurlnikova O.M., Pashkova I.E., Fomina V.A., Shevchenko O.P., et al. Analysis of the association between the *TGFB1* gene haplotype and liver diseases in children. *Acta Naturae*. 2023;15(3):75–81. DOI: 10.32607/actanaturae.19425
11. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
12. Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н. и др.

- Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1800470 гена трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGFB1) и rs231775 гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4) с риском развития бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;(54):23–9. [Razvodovskaya A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Shestovitsky V.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., et al. The study of association of single nucleotide polymorphisms of rs1800470 gene of transforming growth factor  $\beta 1$  (TGFB1) and rs231775 gene of cytotoxic t-lymphocyte-connected immunoglobulin 4 (CTLA4) with the risk of bronchial asthma development. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014;(54):23–9. (In Russ.)].
13. Барсова Р.М., Титов Б.В., Матвеева Н.А., Фаворов А.В., Рыбалкин И.Н., Власик Т.Н. и др. Участие гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда. *Acta Naturae*. 2012;4(2):76–82. [Barsova R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Favorov A.V., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., et al. Involvement of the *TGFB1* gene in the formation of predisposition to myocardial infarction. *Acta Naturae*. 2012;4(2):76–82. (In Russ.)].
  14. NCBI db SNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=tgfb1>
  15. Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737
  16. Судомоина М.А., Сухинина Т.С., Барсова Р.М., Фаворов А.В., Шахнович Р.М., Титов Б.В. и др. Комплексный анализ ассоциации полиморфизма генов воспаления с инфарктом миокарда. *Молекулярная биология*. 2010;44(3):463–71. [Sudomoina M.A., Sukhinina T.S., Barsova R.M., Sakhnovich R.M., Titov B.V., et al. Complex analysis of association of inflammation gene polymorphisms with myocardial infarction. *Molecular Biology*. 2010;44(3): 463–471. (In Russ.)].
  17. Iriyoda T.M.V., Flauzino T., Costa N.T., Lozovoy M.A.B., Reiche E.M.V., Simão A.N.C. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):37–45. DOI: 10.1007/s10238-021-00725-9
  18. Guo P., Sun X., Feng X., Zhang C. Transforming growth factor- $\beta 1$  gene polymorphisms with liver cirrhosis risk: A meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2018;58:164–70. DOI: 10.1016/j.meegid.2017.12.019
  19. Gichkun O.E., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Mozheiko N.P., Shevchenko A.O. The rs1800470 polymorphism of the *TGFB1* gene is associated with myocardial fibrosis in heart transplant recipients. *Acta Naturae*. 2021;13(4):42–6. DOI: 10.32607/actanaturae.11469

### Information about the authors

**Rivada M. Kurabekova\*** — Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs.  
Contact information: kourabr@yandex.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

**Olga Ye. Gichkun** — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantation, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs; Associate Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: gichkunoe@yandex.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

**Olga M. Tsirolnikova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Physician of the Theapeutic Department, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs; Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: tsirolnikova@mail.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

### Сведения об авторах

**Курабекова Ривада Мусабековна\*** — доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kourabr@yandex.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

**Гичкун Ольга Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: gichkunoe@yandex.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3475-3161>

**Цирульников Ольга Мартеновна** — доктор медицинских наук, профессор, врач-терапевт терапевтического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: tsirolnikova@mail.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Irina Ye. Pashkova** — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Center for Personalized Translational Technologies for the Treatment of Critical Conditions, Head of the Department of Pediatrics, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: irish7@inbox.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

**Olga P. Shevchenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: transplant2009@mail.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

**Sergey V. Gautier** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, director, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: gautier@list.ru;  
123182, Moscow, Schoukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>

**Пашкова Ирина Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонализированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: irish7@inbox.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

**Шевченко Ольга Павловна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: transplant2009@mail.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

**Готье Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: gautier@list.ru;  
123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Tsirolnikova O.M., Shevchenko O.P.

**Collection and processing of the material:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Pashkova I.Ye.

**Statistical processing:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye.

**Writing of the text:** Kurabekova R.M., Gichkun O.Ye., Shevchenko O.P.

**Editing:** Tsirolnikova O.M., Gautier S.V.

**Proof checking and approval with authors:** Kurabekova R.M.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Цирульникова О.М., Шевченко О.П.

**Сбор и обработка материалов:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Пашкова И.Е.

**Статистическая обработка:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е.

**Написание текста:** Курабекова Р.М., Гичкун О.Е., Шевченко О.П.

**Редактирование:** Цирульникова О.М., Готье С.В.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Курабекова Р.М.

Submitted: 31.05.2024 Accepted: 25.09.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 31.05.2024 Принята: 25.09.2024 Опубликовано: 30.04.2025



# Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования)

М.Д. Чанышев<sup>1\*</sup>, Ю.Г. Сандлер<sup>2</sup>, Н.В. Власенко<sup>1</sup>, Н.А. Бодунова<sup>2</sup>, А.Г. Глущенко<sup>1</sup>, А.С. Чегодарь<sup>2</sup>, А.В. Выходцева<sup>1</sup>, Е.В. Винницкая<sup>2</sup>, К.Ф. Хафизов<sup>1</sup>, В.Г. Акимкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> БУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

**Цель работы:** определение аллелей генов *HLA*, ассоциированных с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и перекрестным синдромом (ПС), в российской популяции.

**Материалы и методы.** Исследование включало 160 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом АИГ или ПС. Контрольная группа — 320 условно здоровых участников. Для типирования аллелей генов *HLA* класса I и II использовали разработанную нами панель NGS. Статистический анализ проводился с использованием критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  с множественной поправкой FDR при исходном заданном  $p < 0,05$ . Для оценки аллелей *HLA* как предикторов заболевания применялась модель логистической регрессии.

**Результаты.** Были определены аллели и гаплотипы, частота встречаемости которых статистически достоверно различалась в исследуемой и контрольной группах. В исследуемой группе чаще встречались аллели *HLA-A\*01:01:01* (ОШ = 2,15; 95 % ДИ: 1,43–3,23), *HLA-B\*08:01:01* (ОШ = 3,38; 95 % ДИ: 2,10–5,44), *HLA-C\*07:01:01* (ОШ = 1,90; 95 % ДИ: 1,30–2,78), *HLA-DPB1\*01:01:01* (ОШ = 3,22; 95 % ДИ: 1,58–6,55), *DQB1\*02:01:01* (ОШ = 3,11; 95 % ДИ: 2,06–4,70), *HLA-DRB1\*03:01:01* (ОШ = 3,03; 95 % ДИ: 2,02–4,55). Частота встречаемости аллеля *DQB1\*03:01:01* в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной (ОШ = 0,49; 95 % ДИ: 0,34–0,71). Была построена модель логистической регрессии, которая характеризовалась точностью 0,688, чувствительностью 0,487, специфичностью 0,887.

**Выводы.** На репрезентативной выборке российской популяции были определены аллели и гаплотипы генов *HLA*, ассоциированные с АИГ и ПС.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, человеческий лейкоцитарный антиген, *HLA* I и II класса, аллели, гаплотип

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г., Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Глущенко А.Г., Чегодарь А.С., Выходцева А.В., Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г. Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):105–118. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-105-118>

## Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study)

Mikhail D. Chanyshv<sup>1\*</sup>, Yulia G. Sandler<sup>2</sup>, Natalia V. Vlasenko<sup>1</sup>, Natalia A. Bodunova<sup>2</sup>, Albina G. Glushchenko<sup>1</sup>, Anzhelika S. Chegodary<sup>2</sup>, Anastasiya V. Vykhodtseva<sup>1</sup>, Elena V. Vinnitskaya<sup>2</sup>, Kamil F. Khafizov<sup>1</sup>, Vasily G. Akimkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

**Aim:** determination of alleles of *HLA* genes associated with autoimmune hepatitis (AIH) and overlap syndrome (OS) in the Russian population.

**Materials and methods.** The study included 160 adult patients with a verified diagnosis of AIH or OS. The control group consisted of 320 conditionally healthy participants. A custom NGS panel was used to type the alleles of the *HLA* class I and II genes. The statistical analysis was carried out using Pearson's  $\chi^2$  test with multiple FDR correction ( $p < 0.05$ ). A logistic regression model was used to evaluate *HLA* alleles as predictors of the disease.

**Results.** Alleles and haplotypes which frequencies have statistically significant difference in the study and control groups were identified. In the study group, alleles *HLA-A\*01:01:01* (OR = 2.15; 95 % CI: 1.43–3.23), *HLA-B\*08:01:01* (OR = 3.38; 95 % CI: 2.10–5.44), *HLA-C\*07:01:01* (OR = 1.90; 95 % CI: 1.30–2.78), *HLA-DPB1\*01:01:01* (OR = 3.22; 95 % CI: 1.58–6.55), *DQB1\*02:01:01* (OR = 3.11; 95 % CI: 2.06–4.70), *HLA-DRB1\*03:01:01* (OR = 3.03; 95 % CI:

2.02–4.55) were more common. Frequency of occurrence of the DQB1\*03:01:01 allele in the study group was lower than in the control group (OR = 0.49; 95 % CI: 0.34–0.71). A logistic regression model was built, which was characterized by an accuracy of 0.688, a sensitivity of 0.487, and a specificity of 0.887.

**Conclusion.** Alleles and haplotypes of *HLA* genes associated with AIH and OS were identified in a representative sample of the Russian population.

**Key words:** autoimmune hepatitis, human leukocyte antigen, *HLA* class I and II, alleles, haplotype

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

**For citation:** Chanyshv M.D., Sandler Yu.G., Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Glushchenko A.G., Chegodar A.S., Vykhodtseva A.V., Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G. Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):105–118. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-105-118>

## Введение

Аутоиммунные заболевания представляют обширную группу патологических состояний, характеризующихся потерей иммунной системой толерантности к собственным клеткам и тканям. К подобного рода патологиям относится аутоиммунный гепатит (АИГ). Аутоиммунные заболевания печени, в целом, возникают относительно редко. Так, согласно метаанализу J.W. Hahn et al. (2023), глобальная совокупная заболеваемость и распространенность АИГ составили 1,28 случая на 100 тыс. населения в год и 15,65 случая на 100 тыс. населения соответственно [1]. В частности, заболеваемость АИГ в Дании составляет 1,68 случая на 100 тыс. населения в год [2], в США — 4 случая на 100 тыс. населения в год [3]. Следует отметить, что распространенность АИГ среди населения мира имеет стойкую тенденцию к росту с вовлечением пациентов любого возраста, от детского до пожилого. В структуре заболевания АИГ преобладает женский пол, и соотношение женщин к мужчинам составляет в среднем 4:1 [4–6]. Причины возникновения АИГ остаются достоверно неизвестными, но предполагается, что важную роль в развитии заболевания играют генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, в том числе инфекции, принимаемые препараты [7, 8].

Одним из ключевых диагностических маркеров АИГ являются аутоантитела (АТ). Несмотря на то что международная группа по АИГ не рекомендовала классифицировать АИГ по профилю АТ [9], исторически пациенты с АИГ изучались в контексте разделения АИГ на 1-й и 2-й тип в зависимости от профиля АТ. В случае 1-го типа пациенты положительны по ANA (anti-nuclear antibodies — антинуклеарные АТ) и/или SMA (smooth muscular antibodies — антигладкомышечные АТ). Подтип АИГ-2 определяется значительно реже и характеризуется циркулирующими anti-LKM1 (anti-liver kidney microsomal antibody type 1 — АТ к микросомам печени и почек), anti-LKM3 и/или anti-LC1 (anti-liver cytosol type 1 antibody — АТ к печеночному цитозолу) [10]. Титр и спектр АТ в дебюте заболевания и в дальнейшем при терапии не являются у взрослых точными показателями тяжести

заболевания или прогноза [11]. У одного и того же пациента с АИГ могут встречаться сразу несколько АТ, или же их спектр может меняться: «исчезают» одни и появляются другие, потеря АТ может быть связана с улучшением лабораторных показателей и морфологических результатов активности, но их исчезновение не предсказывает успешный результат терапии [12].

У генетически предрасположенных пациентов с АИГ может обостряться аутоиммунная деструкция желчных протоков, что приводит к смешанной клинической картине АИГ и первичного билиарного холангита (ПБХ) у таких пациентов. Наличие двух аутоиммунных заболеваний у одного пациента принято называть аутоиммунным перекрестным синдромом (ПС), или вариантной формой АИГ с признаками ПБХ (АИГ/ПБХ), которая представляет собой особую гибридную форму или атипичный фенотип АИГ, когда пациенты наряду с клинико-морфологической картиной АИГ имеют некоторые лабораторные, и/или иммунологические, и/или гистологические признаки ПБХ. Клиническая значимость выделения фенотипов ПС прежде всего — это выявление пациентов с АИГ, которые, кроме иммуносупрессивной терапии (ИСТ), нуждаются в дополнительной, комбинированной терапии, включающей как урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), так и препараты ИСТ, что может приводить к более благоприятным биохимическим и гистологическим ответам [13, 14].

При исследовании генетических факторов наибольшее внимание уделялось генам *HLA*, кодирующим компоненты системы главного комплекса гистосовместимости. Гены *HLA* располагаются на 6-й хромосоме и отличаются огромной вариабельностью. В многочисленных работах показана связь определенных аллелей и гаплотипов генов *HLA* и различных заболеваний, в том числе аутоиммунных [15, 16]. В ряде работ уже показана ассоциация аллелей *HLA* и заболеваемости АИГ. Интересно, что для различных популяций аллели высокого риска и протективные аллели различались. Для североамериканской и датской популяций была показана ассоциация между АИГ

и аллелями HLA-DRB1\*03:01 и HLA-DRB1\*04:01 [17, 18]. HLA-DRB1\*04:01 также был отмечен как аллель высокого риска для японской популяции [19]. В исследовании на аргентинской популяции аллели HLA-DRB1\*04:05 и HLA-DRB1\*13:01 были определены как аллели высокого риска, в то время как HLA-DRB1\*13:02 был связан с низким риском АИГ [20]. DRB1\*08:02 и DRB1\*08:03 были отмечены как факторы высокого риска в Японии, DRB1\*04:05 — в корейской популяции, DRB1\*13 и DRB1\*14 — в Пакистане, DRB1\*04:05, DRB1\*13:01, DQB1\*02 и DQB1\*06:03 — в Латинской Америке [8]. В популяции китайских пациентов с АИГ, положительных по anti-SLA/LP, отмечалась повышенная частота встречаемости аллелей В\*35:01 и С\*08:01 [21]. По нашим сведениям, в России было опубликовано одно исследование АИГ и *HLA*. На выборке из 54 пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (18 чел. с АИГ, 14 чел. с ПС) и на 100 контрольных образцах было показано увеличение частоты встречаемости аллелей A24, B27, DRB1\*04, DQB1\*02:01 и DQB1\*03:02 при АИГ и В35, DRB1\*14, DQB1\*06:03 при ПС [22].

Следует отметить, что большинство приведенных выше исследований *HLA* выполнены при помощи наименее точного серологического метода или при помощи ПЦР [23]. В единственной опубликованной в России работе выборка пациентов с АИГ крайне незначительна. Мы разработали панель NGS для быстрого и надежного типирования аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* и определили аллели данных генов в 160 образцах пациентов с АИГ или ПС и в 320 образцах контрольной группы.

## Материалы и методы исследования

### Пациенты

Исследуемая группа включала 160 взрослых пациентов с АИГ ( $n = 124$ ) и ПС ( $n = 36$ ), преимущественно женщины (91 %). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

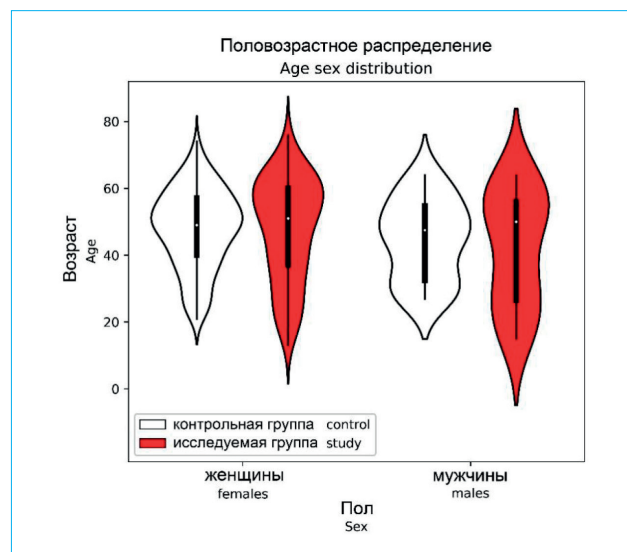
Диагноз установлен согласно упрощенным диагностическим критериям [24]. Всем пациентам была проведена биопсия печени с морфологической верификацией. В исследование также были включены 36 пациентов с ПС (АИГ с признаками ПБХ), которые наряду с клинико-иммунологическими и морфологическими признаками АИГ (повышенный уровень IgG, наличие АТ типичных для АИГ (ANA, ASMA, SLA/LP, LKM-1, LC-1), пограничный гепатит с лимфоплазмозитарной инфильтрацией, умеренной или высокой гистологической активностью), имели некоторые признаки ПБХ. Из 36 пациентов у 15 выявлены ПБХ специфичные АТ (AMA или sp100, gp210), 20 — имели уровень ЩФ от 1,5 до 3,0 от ВГН и 17 — неярко выраженные гистологические признаки

поражения желчных протоков. Все пациенты получали ИСТ: системные глюкокортикостероиды (реже топические,  $n = 14$ ) и азатиоприн, а пациенты с АИГ/ПБХ дополнительно получали препараты УДХК.

Контрольная группа включала 320 условно здоровых взрослых участников исследования. На рисунке 1 представлена половозрастная диаграмма исследуемой и контрольной группы. Для сравнения групп использовался *U*-критерий Манна — Уитни. Исследуемая и контрольная группы не характеризуются статистически значимым ( $p < 0,05$ ) различием в возрасте как отдельно для каждого пола ( $p = 0,54$  — для женщин,  $p = 0,81$  — для мужчин), так и для всех участников ( $p = 0,6$ )

### Секвенирование *HLA*

Выделение ДНК из образцов крови проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия). Концентрацию геномной ДНК измеряли с помощью набора Quantum («Евроген», Россия). Для амплификации экзонов генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* использовалась разработанная нами панель праймеров. Мультиплексную ПЦР-амплификацию проводили в двух отдельных реакциях, содержащих по 10 нг матричной ДНК, 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), праймеры и стерильную воду в конечном объеме 25 мкл. Профиль амплификации: 1) денатурация при 95 °C, 3 мин; 2) 16 циклов амплификации: 95 °C, 30 с; 55 °C, 30 с; 72 °C, 20 с; 3) финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Объединенные продукты ПЦР



**Рисунок 1.** Половозрастная диаграмма исследуемой ( $n = 160$ ; 145 женщин и 15 мужчин) и контрольной ( $n = 320$ ; 290 женщин и 30 мужчин) групп

**Figure 1.** Age and gender diagram of the study ( $n = 160$ ; 145 women and 15 men) and control ( $n = 320$ ; 290 women and 30 men) groups

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов  
**Table 1.** Overall characteristics of patients

Характеристика <i>Characteristics</i>	Включенные пациенты <i>Patients included in the study</i> <i>n = 160</i>
Демографические данные / <i>Demographics</i>	
Возраст, лет / <i>Age, years; Me (IQR)</i>	51,0 (36,0–60,0)
Женщины, <i>n (%)</i> / <i>Women; n (%)</i>	145 (91 %)
ИМТ / <i>BMI; Me (IQR)</i>	25,0 (20,5–27,0)
Биохимические показатели / <i>Biochemical parameters, Me (IQR)</i>	
Аланинаминотрансфераза, Ед./л / <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	610,0 (260–1100)
Аспаратаминотрансфераза, Ед./л / <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	450,0 (190,0–965,0)
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед./л / <i>Gamma-glutamyltranspeptidase, U/L</i>	83,0 (39,0–175,0)
Общий билирубин, мкмоль/л / <i>Total bilirubin, umol/L</i>	19,7 (14,0–49,0)
Щелочная фосфатаза, Ед./л / <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	121 (105–230)
Иммуноглобулин G, г/л / <i>Immunoglobulin G, g/L</i>	21,5 (17,0–29,0)
Наличие антител / <i>Presence of antibodies</i>	
ANA, <i>n</i>	159/160
ASMA, <i>n</i>	53/139
LKM-1, <i>n</i>	9/130
АМА / sp100, gp210, <i>n</i>	15/160
Серонегативные, <i>n</i> / <i>Seronegative, n</i>	1/160
Морфологическая верификация, <i>n (%)</i> / <i>Morphological verification, n (%)</i>	
Аутоиммунный гепатит / <i>Autoimmune hepatitis</i>	125 (78,1)
Аутоиммунный гепатит с признаками первичного билиарного холангита <i>Autoimmune hepatitis with signs of primary biliary cholangitis</i>	25 (21,9)
Гистологические признаки: активность и фиброз (по METAVIR) <i>Histological features: activity and fibrosis (according to METAVIR)</i>	
F0, <i>n (%)</i>	18 (11,2 %)
F, <i>n (%)</i>	36 (22,5 %)
F2, <i>n (%)</i>	30 (18,8 %)
F3, <i>n (%)</i>	39 (24,4 %)
F4, <i>n (%)</i>	37 (23,1 %)
Тяжелый фиброз $\geq$ F3, <i>n (%)</i> / <i>Severe fibrosis <math>\geq</math> F3, n (%)</i>	76 (47,5 %)
Цирроз печени F4, <i>n (%)</i> / <i>Liver cirrhosis F4, n (%)</i>	37 (23,1 %)
A0, <i>n (%)</i>	0 (0 %)
A1, <i>n (%)</i>	41 (25,6 %)
A2, <i>n (%)</i>	60 (37,5 %)
A3, <i>n (%)</i>	59 (36,9 %)
Активность $\geq$ A2, <i>n (%)</i> / <i>Activity <math>\geq</math> A2, n (%)</i>	119 (74,4 %)
Наличие иммуноопосредованных заболеваний, <i>n (%)</i> <i>Presence of immune-mediated diseases, n (%)</i>	
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, <i>n</i> <i>Autoimmune thyroid diseases, n</i>	21 / 64
Аутоиммунное заболевание соединительной ткани, <i>n</i> <i>Autoimmune connective tissue disease, n</i>	15 / 64
Воспалительные заболевания кишечника, <i>n</i> / <i>Inflammatory bowel diseases, n</i>	10 / 64
Другие, <i>n</i> / <i>Others, n</i>	18 / 64

**Примечание:** F – стадия фиброза по шкале METAVIR; A – степень гистологической активности по шкале METAVIR.  
**Note:** F – stage of fibrosis according to the METAVIR scale; A – degree of histological activity according to the METAVIR scale.

очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 0,8 : 1, объем элюирования составлял 15 мкл. ПЦР-индексацию проводили в реакционном объеме 25 мкл, содержащем 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), 5 мкл очищенных ПЦР-продуктов, стерильную воду и индексные адаптеры Nextera Illumina, конечная концентрация каждого праймера составляла 200 нМ. Профиль амплификации: 1) денатурация при 95 °C в течение 1 мин; 2) 25 циклов амплификации: 95 °C, 20 с; 55 °C, 30 с; 72 °C, 20 с; 3) финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Продукты ПЦР визуализировали с помощью электрофореза в 1,7 % агарозном геле. Смешанные продукты индексации очищали при помощи магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 0,8 : 1. Концентрации очищенной библиотеки измеряли с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit и флуориметра Qubit 4.0 (Invitrogen, США). Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с набором реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600 циклов).

#### Биоинформатика: титрование аллелей HLA

Качество данных секвенирования контролировали с помощью FastQC. Адаптерные последовательности удалялись с использованием утилиты Trimmomatic. Праймерные последовательности удалялись с помощью утилиты Cutadapt. Утилита Bowtie2 использовалась для картирования прочтений на референс. Для типирования аллелей использовалась программа SpecHLA [25]. Результаты SpecHLA были дополнительно верифицированы собственным скриптом Python.

#### Статистика

Все статистические расчеты проводились в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Stats. Визуализация полученных данных осуществлялась с использованием библиотек Seaborn и Matplotlib.

Статистика хи-квадрата Пирсона использовалась для сравнения частот аллелей и гаплотипов. Поправку на множественные сравнения проводили с помощью FDR,  $p_{FDR} < 0,05$  считали статистически значимым.

## Результаты исследования

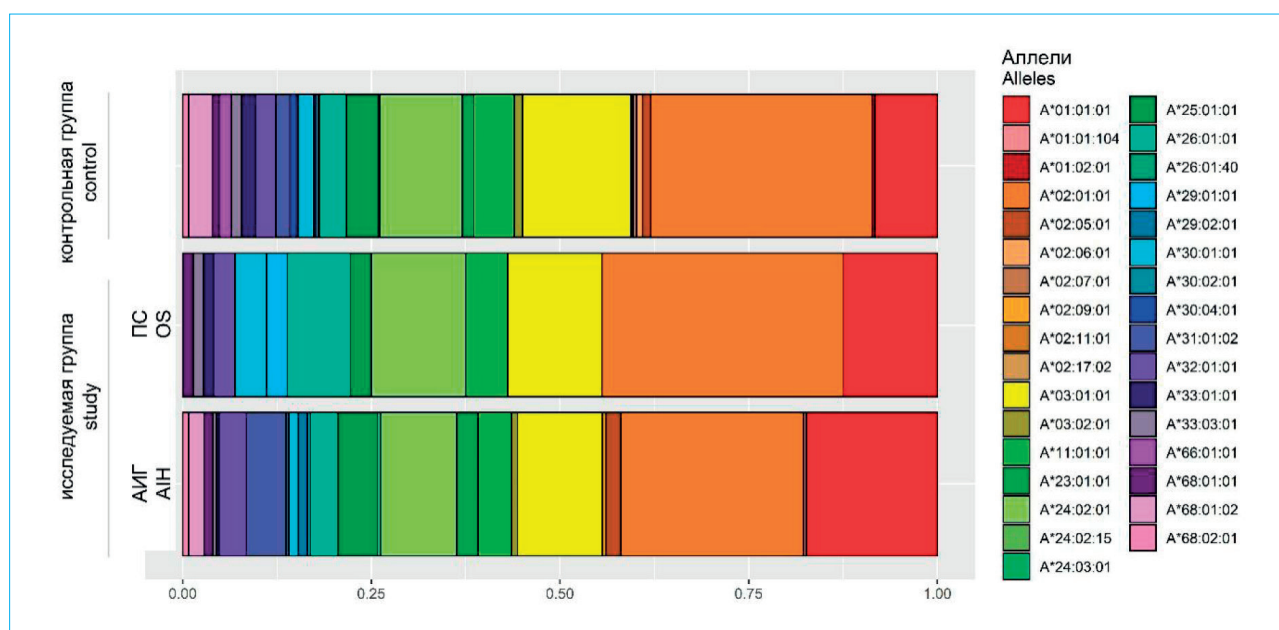
### Встречаемость аллелей HLA

В первую очередь нами была проанализирована частота встречаемости отдельных аллелей HLA в исследуемой и контрольной группах. Полученные результаты представлены на рисунках 2–7. Аллель HLA-A\*01:01:01 статистически достоверно чаще встречался в исследуемой группе (ОШ = 2,15; 95 % ДИ: 1,43–3,23;  $p_{FDR} = 0,0128$ ), эффект был более выражен для пациентов с АИГ, чем с ПС. Частота встречаемости HLA-B\*08:01:01 в исследуемой группе была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ = 3,38; 95 % ДИ: 2,10–5,44;  $p_{FDR} < 0,01$ ). HLA-B\*08:01:01 с одинаковой частотой встречался среди пациентов как с АИГ, так и с ПС. Аллель HLA-C\*07:01:01 статистически достоверно чаще встречался в исследуемой группе (ОШ = 1,90; 95 % ДИ: 1,30–2,78;  $p_{FDR} = 0,0391$ ), эффект был более выражен для пациентов с АИГ, чем с ПС. Частота встречаемости HLA-DPB1\*01:01:01 в исследуемой группе была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ = 3,22; 95 % ДИ: 1,58–6,55;  $p_{FDR} = 0,0433$ ). Данный эффект был более выражен для пациентов с АИГ, чем с ПС. Частота аллеля DQB1\*02:01:01 была увеличена в исследуемой группе по сравнению с контролем (ОШ = 3,11; 95 % ДИ: 2,06–4,70;  $p_{FDR} < 0,01$ ). При этом данный аллель с одинаковой частотой встречался среди пациентов как с АИГ, так и с ПС. Частота встречаемости аллеля DQB1\*03:01:01 была снижена в исследуемой группе по сравнению с контролем (ОШ = 0,49; 95 % ДИ: 0,34–0,71;  $p_{FDR} = 0,0083$ ). Аллель HLA-DRB1\*03:01:01 статистически

**Таблица 2.** Аллели генов HLA, встречаемость которых различается в исследуемой и контрольной группах ( $p_{FDR} < 0,05$ )

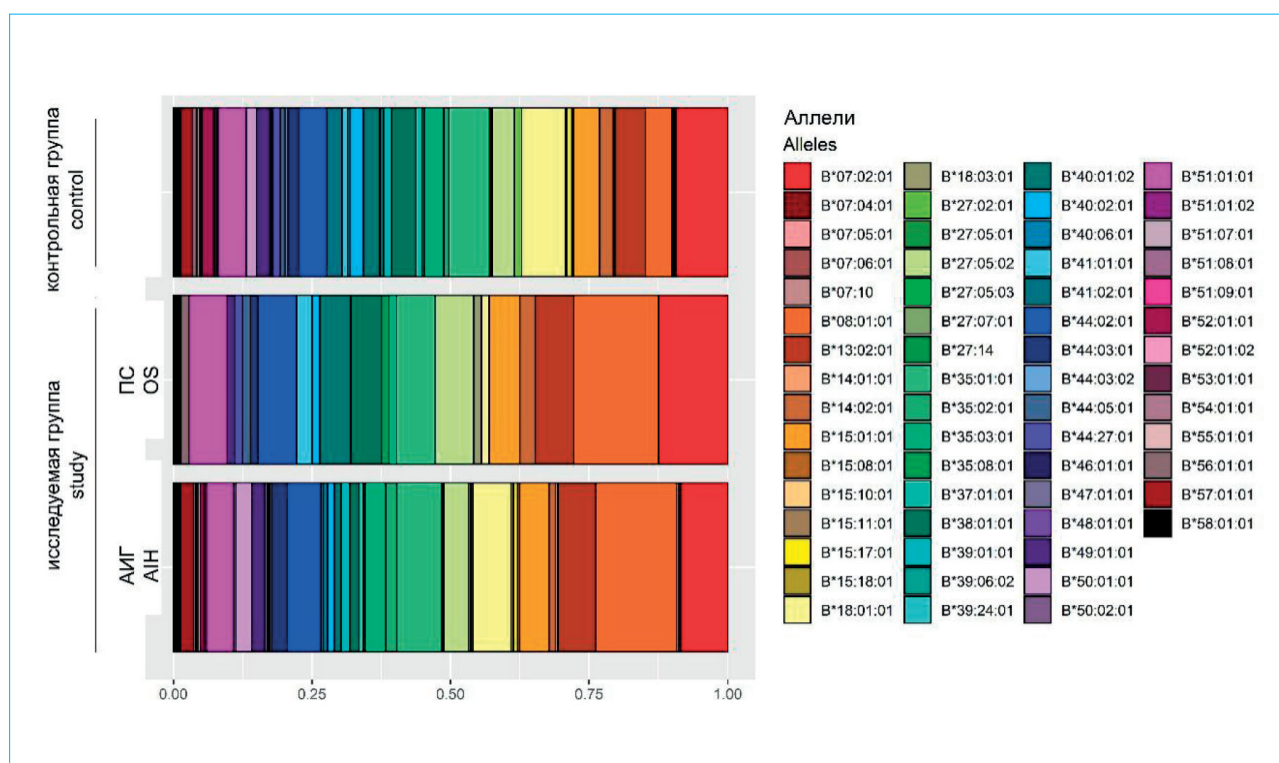
**Table 2.** Alleles of HLA genes, which occurrence differs in the study and control groups ( $p_{FDR} < 0.05$ )

Аллель <i>Allele</i>	Исследуемая группа <i>Study group</i> <i>n = 160</i>	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n = 320</i>	$p_{\chi^2}$	$p_{FDR}$	ОШ (95 % ДИ) <i>OR (95 % CI)</i>
A*01:01:01	52	53	0,0003	0,0128	2,15 (1,43; 3,23)
B*08:01:01	47	31	$2,7910^{-7}$	$2,01 \times 10^{-5}$	3,38 (2,10; 5,44)
C*07:01:01	59	68	0,0011	0,0391	1,90 (1,30; 2,78)
DPB1*01:01:01	20	13	0,0014	0,0433	3,22 (1,58; 6,55)
DQB1*02:01:01	61	45	$3,85 \times 10^{-8}$	$6,05 \times 10^{-6}$	3,11 (2,06; 4,70)
DQB1*03:01:01	44	157	0,0002	0,0083	0,49 (0,34; 0,71)
DRB1*03:01:01	62	47	$5,60 \times 10^{-8}$	$6,05 \times 10^{-6}$	3,03 (2,02; 4,55)



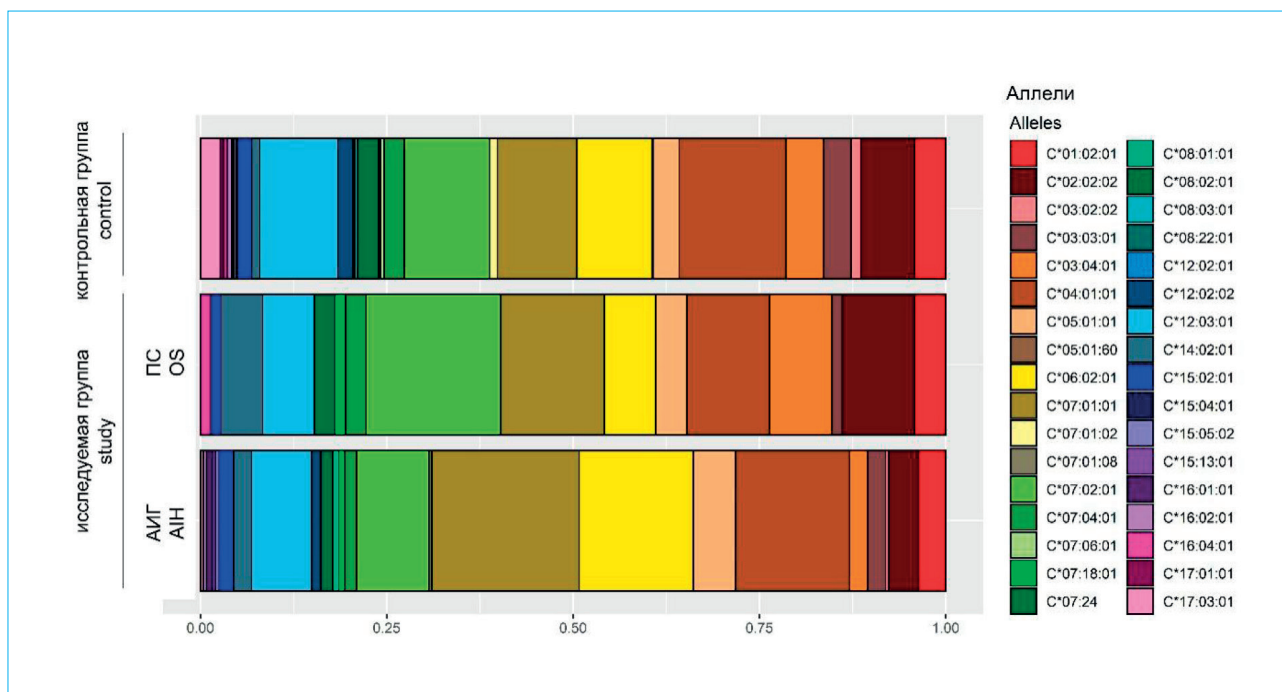
**Рисунок 2.** Распределение аллелей гена *HLA-A* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Figure 2.** Distribution of *HLA-A* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )



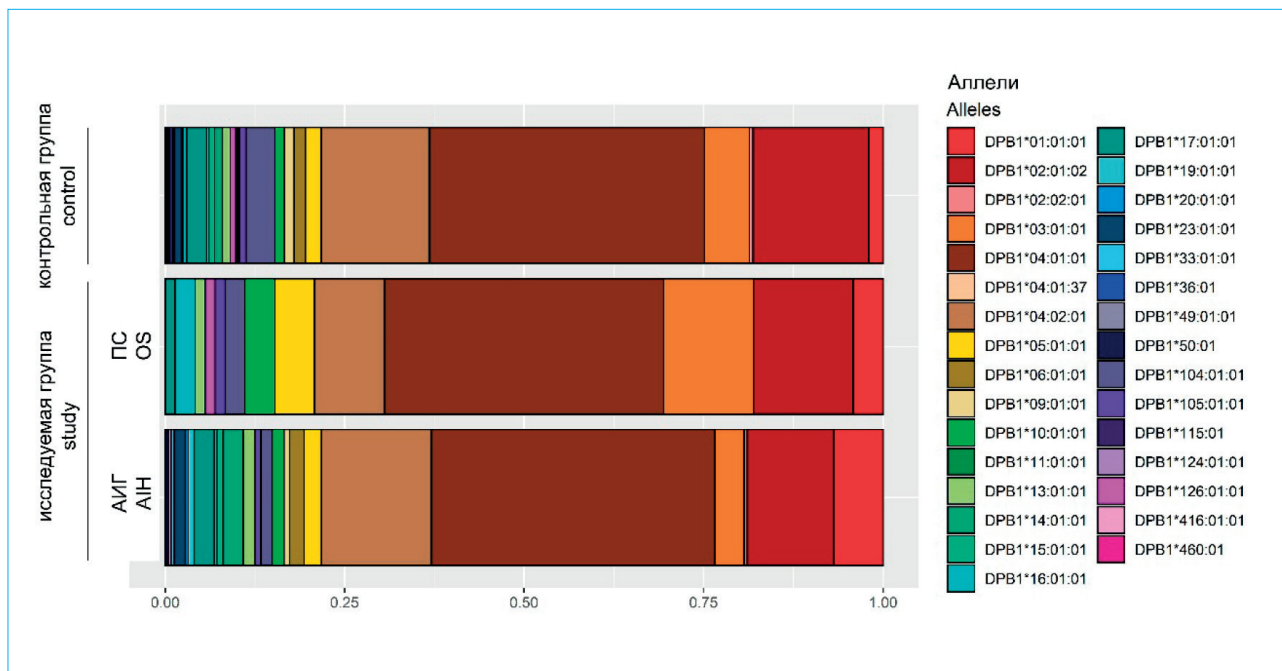
**Рисунок 3.** Распределение аллелей гена *HLA-B* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Figure 3.** Distribution of *HLA-B* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )



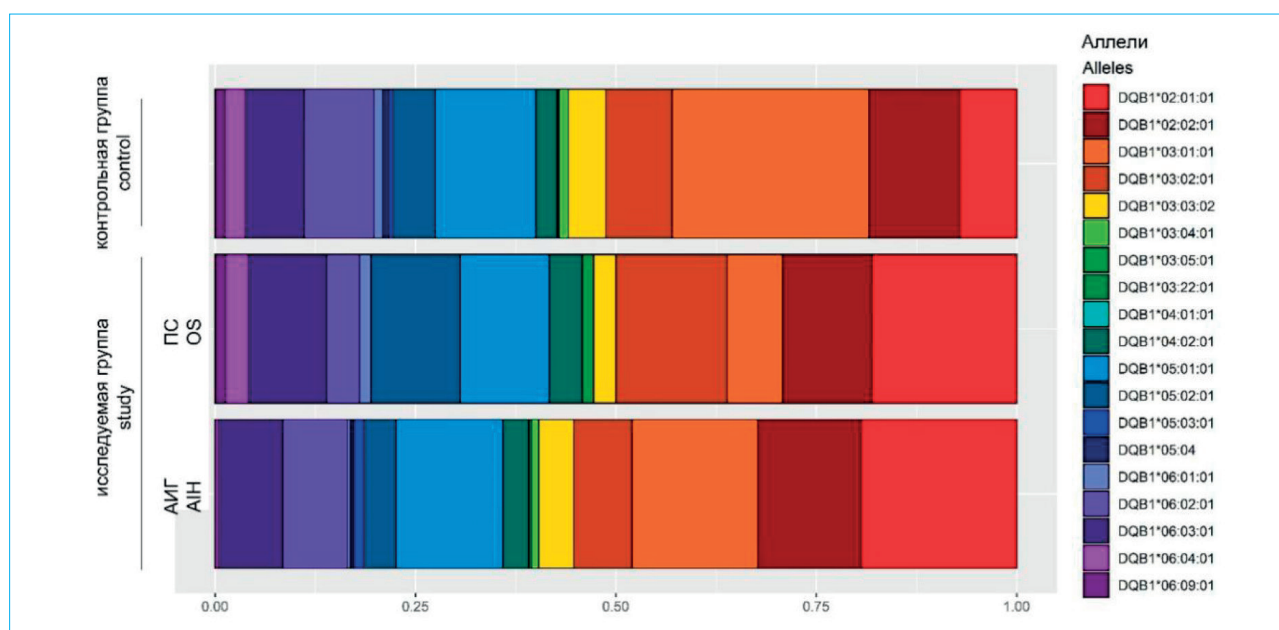
**Рисунок 4.** Распределение аллелей гена *HLA-C* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Figure 4.** Distribution of *HLA-C* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )



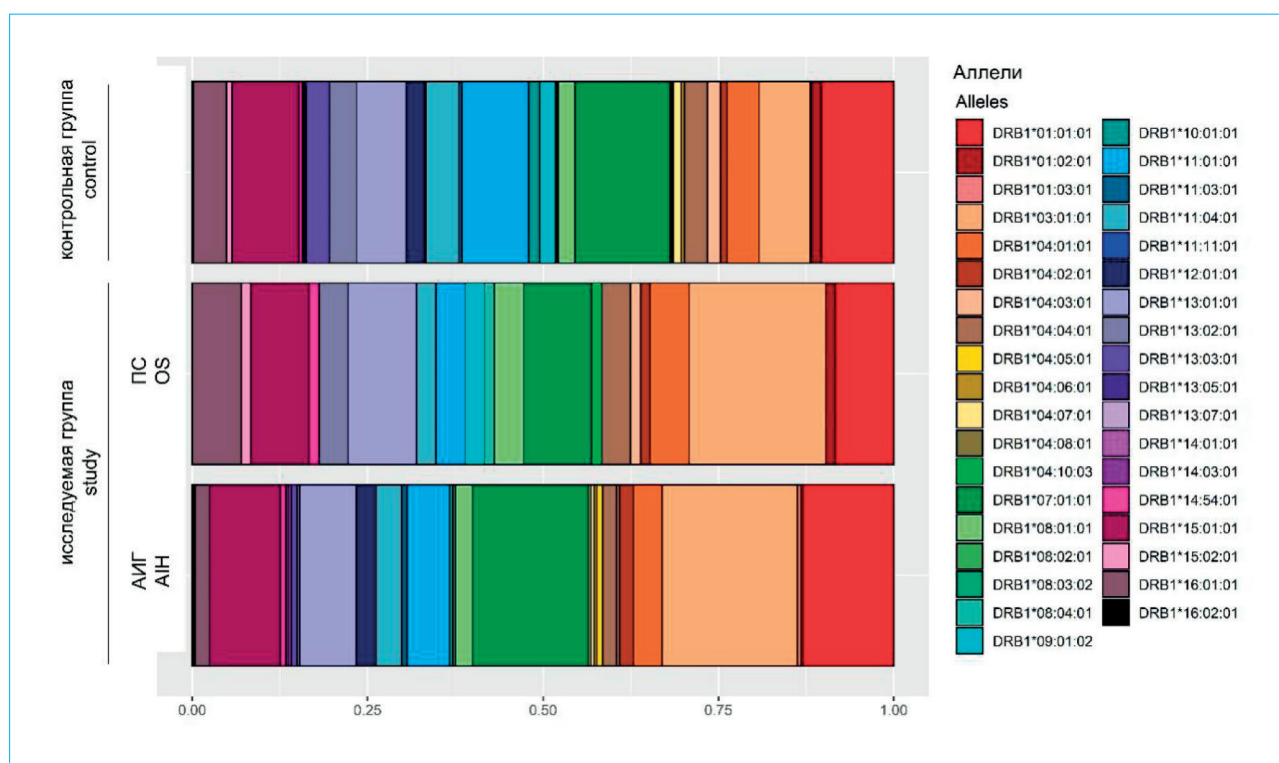
**Рисунок 5.** Распределение аллелей гена *HLA-DPB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Figure 5.** Distribution of *HLA-DPB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )



**Рисунок 6.** Распределение аллелей гена *HLA-DQB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Figure 6.** Distribution of *HLA-DQB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )



**Рисунок 7.** Распределение аллелей гена *HLA-DRB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Figure 7.** Distribution of *HLA-DRB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Таблица 3.** Гаплотипы генов HLA, встречаемость которых различается в исследуемой и контрольной группах ( $p_{\text{FDR}} < 0,05$ )

**Table 3.** Haplotypes of HLA genes, which occurrence differs in the study and control groups ( $p_{\text{FDR}} < 0.05$ )

Гаплотип <i>Haplotype</i>	Исследуемая группа <i>Study group</i> <i>n = 160</i>	Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n = 320</i>	$p_{\chi^2}$	$p_{\text{FDR}}$	ОИ (95 % ДИ) <i>OR (95 % CI)</i>
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0340	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0075	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0075	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-B*08:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	33	17	$5,21 \times 10^{-7}$	0,0075	4,63 (2,49; 8,62)
A*01:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0075	4,75 (2,52; 8,96)
B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	39	21	$6,09 \times 10^{-8}$	0,0040	4,59 (2,59; 8,12)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01	33	19	$2,30 \times 10^{-6}$	0,0081	4,12 (2,26; 7,51)
A*01:01:01-B*08:01:01-DQB1*02:01:01	33	17	$5,21 \times 10^{-7}$	0,0022	4,63 (2,49; 8,62)
A*01:01:01-B*08:01:01-DRB1*03:01:01	33	17	$5,21 \times 10^{-7}$	0,0022	4,63 (2,49; 8,62)
A*01:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0022	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5,66 \times 10^{-7}$	0,0022	4,75 (2,52; 8,96)
A*01:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	34	21	$4,02 \times 10^{-6}$	0,0127	3,84 (2,15; 6,88)
B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	39	21	$6,09 \times 10^{-8}$	0,0005	4,59 (2,59; 8,12)
B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	39	21	$6,09 \times 10^{-8}$	0,0005	4,59 (2,59; 8,12)
B*08:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	46	25	$2,61 \times 10^{-9}$	$8,23 \times 10^{-5}$	4,76 (2,79; 8,11)
C*07:01:01-DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01	27	15	$1,84 \times 10^{-5}$	0,0484	4,13 (2,13; 8,01)
C*07:01:01-DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01	27	15	$1,84 \times 10^{-5}$	0,0484	4,13 (2,13; 8,01)
C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	42	23	$2,00 \times 10^{-8}$	0,0003	4,60 (2,65; 7,98)
A*01:01:01-B*08:01:01	34	20	$2,04 \times 10^{-6}$	0,0016	4,05 (2,24; 7,30)
A*01:01:01-C*07:01:01	36	27	$3,21 \times 10^{-5}$	0,0175	3,15 (1,83; 5,41)
A*01:01:01-DQB1*02:01:01	34	21	$4,02 \times 10^{-6}$	0,0024	3,84 (2,15; 6,88)
A*01:01:01-DRB1*03:01:01	34	21	$4,02 \times 10^{-6}$	0,0024	3,84 (2,15; 6,88)
B*08:01:01-C*07:01:01	40	26	$8,64 \times 10^{-7}$	0,0008	3,77 (2,20; 6,45)
B*08:01:01-DQB1*02:01:01	46	25	$2,61 \times 10^{-9}$	$7,10 \times 10^{-6}$	4,76 (2,79; 8,11)
B*08:01:01-DRB1*03:01:01	46	25	$2,61 \times 10^{-9}$	$7,10 \times 10^{-6}$	4,76 (2,79; 8,11)
C*07:01:01-DQB1*02:01:01	42	23	$2,00 \times 10^{-8}$	$2,72 \times 10^{-5}$	4,60 (2,65; 7,98)
C*07:01:01-DRB1*03:01:01	42	23	$2,00 \times 10^{-8}$	$2,72 \times 10^{-5}$	4,60 (2,65; 7,98)
DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01	36	28	$5,46 \times 10^{-5}$	0,0248	3,03 (1,77; 5,18)
DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01	36	28	$5,46 \times 10^{-5}$	0,0248	3,03 (1,77; 5,18)
DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	58	44	$2,66 \times 10^{-8}$	$2,90 \times 10^{-5}$	3,57 (2,27; 5,61)

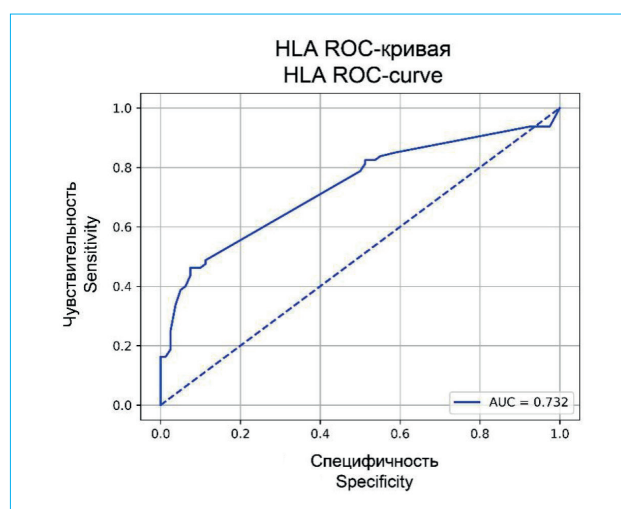
достоверно чаще встречался в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой (ОП = 3,03; 95 % ДИ: 2,02–4,55;  $p_{\text{FDR}} < 0,01$ ). Данный аллель с одинаковой частотой встречался среди пациентов как с АИГ, так и с ПС. В целом, мы не наблюдали значимых различий встречаемости аллелей *HLA* в зависимости от пола участников исследования. Описанные результаты представлены в таблице 2.

Также была проанализирована встречаемость гаплотипов *HLA* в исследуемой и контрольной группах. Принимая в расчет, что аллели *HLA-A\*01:01:01*, *HLA-B\*08:01:01*, *HLA-C\*07:01:01*, *HLA-DQB1\*02:01:01* и *HLA-DRB1\*03:01:01* статистически достоверно чаще встречались в исследуемой группе, гаплотипы данных аллелей также чаще регистрировались у участников исследования с АИГ и ПС. Кроме того, в исследуемой группе чаще встречались гаплотипы *DPB1\*04:01:01-DQB1\*02:01:01* и *DPB1\*04:01:01-DRB1\*03:01:01*. В таблице 3 приведены гаплотипы, частота встречаемости которых статистически достоверно различалась для исследуемой группы и группы сравнения.

Для оценки аллелей генов *HLA* в качестве прогностических маркеров использовалась логистическая регрессия. Для выравнивания шансов половина группы сравнения была случайным образом удалена; таким образом, в анализе использовались по 160 участников исследуемой группы и группы сравнения. Была построена таблица, отображающая наличие или отсутствие аллелей и гаплотипов, приведенных в таблицах 2 и 3. Участники исследования были поделены поровну на две выборки со стратификацией по заболеванию. Первая группа использовалась для обучения модели логистической регрессии, вторая — для тестирования. Для модели логистической регрессии были получены следующие параметры: точность — 0,688, чувствительность — 0,487, специфичность — 0,887. Полученная ROC-кривая представлена на рисунке 8.

## Обсуждение

В данной работе были получены распределения аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* на репрезентативной выборке пациентов с АИГ/ПС и условно здоровых участников исследования. Нами была обнаружена статистически достоверная ассоциация аллелей *A\*01:01:01*, *B\*08:01:01*, *C\*07:01:01* с АИГ/ПС. В большинстве недавних исследований, посвященных *HLA* и АИГ, аллели данных генов не определялись. Интересно, что в ряде ранних работ отмечены данные аллели. Впервые ассоциация *HLA-A1* и *HLA-B8* была отмечена в работе I.R. Mackay и P.J. Morris (1972) и позже была отмечена еще в ряде работ [26–29]. В работе M.D. Strettell et al. (1997) была отмечена повышенная частота встречаемости *HLA-C\*07* на выборке из 87 пациентов с АИГ и 100 условно здоровых участников английской популяции [30].



**Рисунок 8.** ROC-кривая логистической регрессии, построенной на аллелях и гаплотипах, приведенных в таблицах 1 и 2; AUC — площадь под кривой

**Figure 8.** ROC-curve of logistic regression built on the alleles and haplotypes given in Tables 1 and 2; AUC — area under the curve

Также нами было отмечено, что аллель *HLA-DPB1\*01:01:01* достоверно чаще определяется в исследуемой группе по сравнению с контрольной. По нашим сведениям, данное наблюдение не было отмечено в других работах. G. Opelz et al. (1977) выявили, что аллель *DPB1\*04* более характерен для пациентов с АИГ в сравнении с группой здорового населения (26 аллелей на 38 пациентов с АИГ, 22 аллеля на 91 контроль) в датской популяции [28]. В нашем исследовании частота встречаемости *DPB1\*04:01:01* в исследуемой и контрольной группах не различалась. Аллель *HLA-DQB1\*02:01:01* встречался с большей частотой в исследуемой группе, чем в контрольной. Данное наблюдение согласуется с результатами исследований как на российской популяции [22], так и на английской [31].

Аллель *DQB1\*03:01:01* статистически достоверно чаще встречался в контрольной группе, чем в исследуемой. В работе M.N. Vázquez-García et al. (1998) на мексиканской популяции данный аллель также чаще регистрировался в контрольной группе, чем у пациентов с АИГ [32]. Аллели гена *HLA-DRB1* наиболее часто встречаются в исследованиях АИГ. В настоящей работе была получена статистически достоверная ассоциация между *DRB1\*03:01:01* и АИГ. Следует отметить, что *DRB1\*03* является хорошо описанным фактором риска для многих популяций [29, 31, 33, 34]. Согласно литературным данным, аллель *DRB1\*04* также часто ассоциирован с АИГ. Например, повышенная частота *DRB1\*04* была отмечена для российской [22], мексиканской [32] и индийской популяций [35]. Однако в данном исследовании частота встречаемости аллелей

DRB1\*04 в исследуемой и контрольной группах значимо не различалась. При этом гаплотипы DPB1\*04:01:01-DQB1\*02:01:01 и DPB1\*04:01:01-DRB1\*03:01:01 чаще встречались в исследуемой группе.

Для проверки возможности использования описанных аллелей/гаплотипов как предикторов АИГ нами была использована модель логистической регрессии. Данная модель характеризовалась сравнительно небольшой точностью (0,688), что может отражать то, что развитие АИГ и ПС может быть связано со множеством факторов, кроме генов *HLA*. Была получена сравнительно низкая чувствительность (0,487). В целом низкая чувствительность генетических факторов при аутоиммунных болезнях со сложным генезом является нормальной, так как развитие болезни, очевидно, зависит от множества факторов. Например, было показано, что более 90 % пациентов с анкилозирующим спондилитом обладают аллелем HLA-B\*27 [36], но в то же время только у 1–2 % носителей данного аллеля развивается заболевание [37]. При этом в нашем исследовании модель логистической регрессии характеризовалась сравнительно высокой специфичностью (0,887). В целом можно отметить, что, несмотря на невысокую точность предсказания, с учетом

высокой специфичности аллели *HLA* могут быть использованы для определения вероятной группы риска.

## Выводы

В настоящем исследовании на репрезентативной выборке российской популяции были определены аллели и гаплотипы генов *HLA*, потенциально ассоциированные с развитием АИГ и его ПС. Проведенное исследование в отношении российской выборки пациентов с АИГ по определению роли генов системы *HLA* в развитии заболевания указывает на значимые отличия встречаемости отдельных аллелей в исследуемой группе. В целом, полученные нами результаты соответствуют данным, представленным в ряде зарубежных работ. В частности, аллель HLA-DRB1\*03:01:01 был ассоциирован с заболеванием, что отражено во множестве публикаций. Модель логистической регрессии, построенная на полученных данных, не отличалась высокой точностью, что может быть связано со сложным генезом заболевания и множеством предикторов. С другой стороны, высокая специфичность модели может говорить о том, что на основании аллелей генов *HLA* возможно сформировать потенциальную группу риска.

## Литература / References

- Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
- Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;60(3):612–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.020
- Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology*. 2023;77(2):367–78. DOI: 10.1002/hep.32653
- Lim J., Kim H.J. Epidemiology of autoimmune liver disease in Korea: Evidence from a nationwide real-world database. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):178. DOI: 10.1186/s13023-024-03086-0
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., et al. Gender specific medicine in liver diseases: A point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2127–35. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Buzzetti E., Parikh P.M., Gerussi A., Tsochatzis E. Gender differences in liver disease and the drug-dose gender gap. *Pharmacol Res*. 2017;120:97–108. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.014
- Higuchi T., Oka S., Furukawa H., Tohma S., Yatsushashi H., Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: Implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Hum Genomics*. 2021;15(1):6. DOI: 10.1186/s40246-020-00301-4
- Sirbe C., Simu G., Szabo I., Grama A., Pop T.L. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13578. DOI: 10.3390/ijms222413578
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9
- Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S100–1. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005
- Czaja A.J. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;30(3):394–401. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80096-8
- Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., Cassani F., Lenzi M., Muratori L., et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1281–7. DOI: 10.1111/apt.13210
- Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):86–97. [Sandler Y.G., Vinnitskaya E.V., Aleksandrova E.N. Clinical phenotypes of autoimmune hepatitis. *Effective pharmacotherapy*. 2024;20(2):86–97. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-86-97
- Freedman B.L., Danford C.J., Patwardhan V., Bond-er A. Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1449. DOI: 10.3390/jcm9051449
- Medhasi S., Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: Genetics and association with bacterial and viral infections. *J Immunol Res*. 2022;2022:9710376. DOI: 10.1155/2022/9710376
- Berryman M.A., Ilonen J., Triplett E.W., Ludvigsson J. Important denominator between autoimmune comorbidities: A review of class II HLA, autoimmune disease, and the gut. *Front Immunol*. 2023;14:1270488. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1270488
- Donaldson P.T. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):353–64. DOI: 10.1053/s-2002-35705
- van Gerven N.M., de Boer Y.S., Zwieters A., Verwer B.J., Drenth J.P., van Hoek B., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in auto-

- immune hepatitis type-1. *Genes Immun.* 2015;16(4):247–52. DOI: 10.1038/gene.2014.82
19. Furumoto Y., Asano T., Sugita T., Abe H., Chuganji Y., Fujiki K., et al. Evaluation of the role of HLA-DR antigens in Japanese type 1 autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:144. DOI: 10.1186/s12876-015-0360-9
  20. Pando M., Larriba J., Fernandez G.C., Fainboim H., Ciocca M., Ramonet M., et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology.* 1999;30(6):1374–80. DOI: 10.1002/hep.510300611
  21. Zhang H.P., Liu Y.M., Li Z., Ma Y.X., Li L.J., Zhao D.T., et al. Clinical characteristics and HLA genotypes in Chinese patients with anti-SLA/LP-positive autoimmune hepatitis. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):153. DOI: 10.21037/atm-20-8036
  22. Барановский А.Ю., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Зубарева А.С., Семенов Н.В. и др. HLA-антигены I и II класса при аутоиммунных заболеваниях печени в Северо-Западном регионе России. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2010;2(4):55–8. [Baranovsky A.Yu., Mityelglik U.A., Raikhelson K.L., Marchenko N.V., Zubareva A.S., Semenov N.V., et al. HLA-antigenes class I and II in autoimmune liver diseases in the North-Western region of Russia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2010;2(4):55–8. (In Russ.)].
  23. Kishore A., Petrek M. Next-generation sequencing based HLA typing: Deciphering immunogenetic aspects of sarcoidosis. *Front Genet.* 2018;9:503. DOI: 10.3389/fgene.2018.00503
  24. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
  25. Wang S., Wang M., Chen L., Pan G., Wang Y., Li S.C. SpecHLA enables full-resolution HLA typing from sequencing data. *Cell Rep Methods.* 2023;3(9):100589. DOI: 10.1016/j.crmeth.2023.100589
  26. Mackay I.R., Morris P.J. Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet.* 1972;2(7781):793–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)92149-6
  27. Lindberg J., Lindholm A., Lundin P., Iwarson S. Trigger factors and HL-A antigens in chronic active hepatitis. *Br Med J.* 1975;4(5988):77–9. DOI: 10.1136/bmj.4.5988.77
  28. Opelz G., Vogten A.J., Summerskill W.H., Schalm S.W., Terasaki P.I. HLA determinants in chronic active liver disease: Possible relation of HLA-Dw3 to prognosis. *Tissue Antigens.* 1977;9(1):36–40. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1977.tb01077.x
  29. Donaldson P.T., Doherty D.G., Hayllar K.M., McFarlane I.G., Johnson P.J., Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology.* 1991;13(4):701–6.
  30. Strettell M.D., Thomson L.J., Donaldson P.T., Bunce M., O'Neill C.M., Williams R. HLA-C genes and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1997;26(4):1023–6. DOI: 10.1002/hep.510260434
  31. Manabe K., Donaldson P.T., Underhill J.A., Doherty D.G., Mieli-Vergani G., McFarlane I.G., et al. Human leukocyte antigen A1-B8-DR3-DQ2-DPB1\*0401 extended haplotype in autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1993;18(6):1334–7.
  32. Vázquez-García M.N., Aláez C., Olivo A., Debaz H., Pérez-Luque E., Burquete A., et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1998;28(6):985–90. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80347-4
  33. Oliveira L.C., Porta G., Marin M.L., Bittencourt P.L., Kalil J., Goldberg A.C. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev.* 2011;10(4):189–93. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.024
  34. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:980768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.980768
  35. Kaur N., Minz R.W., Anand S., Saikia B., Aggarwal R., Das A., et al. HLA DRB1 alleles discriminate the manifestation of autoimmune hepatitis as type 1 or type 2 in North Indian population. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):14–8. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.002
  36. Sheehan N.J. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med.* 2004;97(1):10–4. DOI: 10.1177/014107680409700102
  37. Reveille J.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(4):332–41. DOI: 10.1097/01.bor.0000231899.81677.04

### Сведения об авторах

**Чанышев Михаил Дамирович\*** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: chanish@mail.ru;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

**Сандлер Юлия Григорьевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

**Власенко Наталья Викторовна** — научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

### Information about the authors

**Mikhail D. Chanyshev\*** — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: chanish@mail.ru;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

**Yulia G. Sandler** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

**Natalia V. Vlasenko** — Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: vlasenko@cmd.su;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Бодунова Наталья Александровна** — кандидат медицинских наук, заведующий Центром персонализированной медицины, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: n.bodunova@mknc.ru;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

**Глуценко Альбина Григорьевна** — лаборант лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: albinagluschenko@gmail.com;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

**Чегодар Анжелика Сергеевна** — врач-генетик Центра персонализированной медицины, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: a.chegodar@mknc.ru;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>

**Выходцева Анастасия Владимировна** — технолог лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: vyhodtseva@cmd.su;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1911-9620>

**Винницкая Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, заведующий отделом гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: evinn@mail.ru;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

**Хафизов Камил Фаридович** — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: kkhafizov@gmail.com;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

**Акимкин Василий Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, директор, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: vgakimkin@yandex.ru;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Contact information: vlasenko@cmd.su;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Natalia A. Bodunova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: n.bodunova@mknc.ru;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

**Albina G. Glushchenko** — Laboratory Assistant, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: albinagluschenko@gmail.com;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

**Anzhelika S. Chegodar** — Clinical Geneticist, Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: a.chegodar@mknc.ru;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>

**Anastasiia V. Vykhotdseva** — Technologist, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: vyhodtseva@cmd.su;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1911-9620>

**Elena V. Vinnitskaya** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: evinn@mail.ru;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

**Kamil F. Khafizov** — Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: kkhafizov@gmail.com;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

**Vasiliy G. Akimkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: vgakimkin@yandex.ru;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Вклад авторов**

**Концепция и дизайн исследования:** Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г.  
**Сбор и обработка материалов:** Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Чегодарь А.С., Выходцева А.В.  
**Статистическая обработка:** Глущенко А.Г.  
**Написание текста:** Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г.  
**Редактирование:** Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г.  
**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Чанышев М.Д.

**Authors' contributions**

**Concept and design of the study:** Chanyshv M.D., Sandler Yu.G.  
**Collection and processing of the material:** Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Chegodar A.S., Vykhotseva A.V.  
**Statistical analysis:** Glushchenko A.G.  
**Writing of the text:** Chanyshv M.D., Sandler Yu.G.  
**Editing:** Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G.  
**Proof checking and approval with authors:** Chanyshv M.D.

Поступила: 22.08.2024 Принята: 24.10.2024 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 22.08.2024 Accepted: 24.10.2024 Published: 30.04.2025



# Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study)

Mikhail D. Chanyshv<sup>1\*</sup>, Yulia G. Sandler<sup>2</sup>, Natalia V. Vlasenko<sup>1</sup>, Natalia A. Bodunova<sup>2</sup>, Albina G. Glushchenko<sup>1</sup>, Anzhelika S. Chegodar<sup>2</sup>, Anastasiia V. Vykhodtseva<sup>1</sup>, Elena V. Vinnitskaya<sup>2</sup>, Kamil F. Khafizov<sup>1</sup>, Vasiliy G. Akimkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

**Aim:** determination of alleles of *HLA* genes associated with autoimmune hepatitis (AIH) and overlap syndrome (OS) in the Russian population.

**Materials and methods.** The study included 160 adult patients with a verified diagnosis of AIH or OS. The control group consisted of 320 conditionally healthy participants. A custom NGS panel was used to type the alleles of the *HLA* class I and II genes. The statistical analysis was carried out using Pearson's  $\chi^2$  test with multiple FDR correction ( $p < 0.05$ ). A logistic regression model was used to evaluate *HLA* alleles as predictors of the disease.

**Results.** Alleles and haplotypes which frequencies have statistically significant difference in the study and control groups were identified. In the study group, alleles *HLA-A\*01:01:01* (OR = 2.15; 95 % CI: 1.43–3.23), *HLA-B\*08:01:01* (OR = 3.38; 95 % CI: 2.10–5.44), *HLA-C\*07:01:01* (OR = 1.90; 95 % CI: 1.30–2.78), *HLA-DPB1\*01:01:01* (OR = 3.22; 95 % CI: 1.58–6.55), *DQB1\*02:01:01* (OR = 3.11; 95 % CI: 2.06–4.70), *HLA-DRB1\*03:01:01* (OR = 3.03; 95 % CI: 2.02–4.55) were more common. Frequency of occurrence of the *DQB1\*03:01:01* allele in the study group was lower than in the control group (OR = 0.49; 95 % CI: 0.34–0.71). A logistic regression model was built, which was characterized by an accuracy of 0.688, a sensitivity of 0.487, and a specificity of 0.887.

**Conclusion.** Alleles and haplotypes of *HLA* genes associated with AIH and OS were identified in a representative sample of the Russian population.

**Key words:** autoimmune hepatitis, human leukocyte antigen, *HLA* class I and II, alleles, haplotype

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

**For citation:** Chanyshv M.D., Sandler Yu.G., Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Glushchenko A.G., Chegodar A.S., Vykhodtseva A.V., Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G. Occurrence of Alleles of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* Genes in Autoimmune Hepatitis (Results of a Single-Center Study). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):105–118. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-105-118>

## Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования)

М.Д. Чанышев<sup>1\*</sup>, Ю.Г. Сандлер<sup>2</sup>, Н.В. Власенко<sup>1</sup>, Н.А. Бодунова<sup>2</sup>, А.Г. Глущенко<sup>1</sup>, А.С. Чегодар<sup>2</sup>, А.В. Выходцева<sup>1</sup>, Е.В. Винницкая<sup>2</sup>, К.Ф. Хафизов<sup>1</sup>, В.Г. Акимкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

**Цель работы:** определение аллелей генов *HLA*, ассоциированных с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и перекрестным синдромом (ПС), в российской популяции.

**Материалы и методы.** Исследование включало 160 взрослых пациентов с верифицированным диагнозом АИГ или ПС. Контрольная группа — 320 условно здоровых участников. Для типирования аллелей генов *HLA* класса I и II использовали разработанную нами панель NGS. Статистический анализ проводился с использованием критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  с множественной поправкой FDR при исходном заданном  $p < 0,05$ . Для оценки аллелей *HLA* как предикторов заболевания применялась модель логистической регрессии.

**Результаты.** Были определены аллели и гаплотипы, частота встречаемости которых статистически достоверно различалась в исследуемой и контрольной группах. В исследуемой группе чаще встречались аллели *HLA-A\*01:01:01* (ОШ = 2,15; 95 % ДИ: 1,43–3,23), *HLA-B\*08:01:01* (ОШ = 3,38; 95 % ДИ: 2,10–5,44), *HLA-C\*07:01:01* (ОШ = 1,90; 95 % ДИ: 1,30–2,78), *HLA-DPB1\*01:01:01* (ОШ = 3,22; 95 % ДИ: 1,58–6,55),

DQB1\*02:01:01 (ОШ = 3,11; 95 % ДИ: 2,06–4,70), HLA-DRB1\*03:01:01 (ОШ = 3,03; 95 % ДИ: 2,02–4,55). Частота встречаемости аллеля DQB1\*03:01:01 в исследуемой группе была ниже, чем в контрольной (ОШ = 0,49; 95 % ДИ: 0,34–0,71). Была построена модель логистической регрессии, которая характеризовалась точностью 0,688, чувствительностью 0,487, специфичностью 0,887.

**Выводы.** На репрезентативной выборке российской популяции были определены аллели и гаплотипы генов *HLA*, ассоциированные с АИГ и ПС.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, человеческий лейкоцитарный антиген, *HLA* I и II класса, аллели, гаплотип

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г., Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Глущенко А.Г., Чегодарь А.С., Выходцева А.В., Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г. Встречаемость аллелей генов *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* при аутоиммунном гепатите (результаты одноцентрового исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):105–118. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-105-118>

## Introduction

Autoimmune diseases represent a broad group of pathological conditions characterized by the immune system's loss of tolerance to self-antigens and tissues. Autoimmune hepatitis (AIH) is one such disorder. In general, autoimmune liver diseases are relatively rare. According to a meta-analysis by J.W. Hahn et al. (2023), the global pooled incidence and prevalence of AIH are 1.28 cases per 100,000 population per year and 15.65 cases per 100,000 population, respectively [1]. Specifically, the incidence of AIH is reported to be 1.68 cases per 100,000 population per year in Denmark [2] and 4 cases per 100,000 per year in the United States [3]. Notably, the global prevalence of AIH is steadily increasing, affecting individuals across all age groups from pediatric to elderly. The disease exhibits a marked female predominance, with a female-to-male ratio averaging 4 : 1 [4–6]. The etiology of AIH remains incompletely understood; however, genetic predisposition, environmental factors, infections, and pharmacological agents are presumed to play significant roles in disease development [7, 8].

One of the key diagnostic markers of AIH is the presence of autoantibodies (AABs). Although the International Autoimmune Hepatitis Group has not endorsed classifying AIH based on autoantibody profiles [9], historically, patients have been categorized into type 1 and type 2 AIH according to their serological profiles. Type 1 AIH is associated with positivity for antinuclear antibodies (ANA) and/or smooth muscle antibodies (SMA). Type 2 AIH, which is significantly less common, is defined by the presence of circulating anti-liver kidney microsomal type 1 antibodies (anti-LKM1), anti-LKM3, and/or anti-liver cytosol type 1 antibodies (anti-LC1) [10]. Among adult patients, neither the autoantibody titer nor profile at disease onset or during therapy reliably reflects disease severity or prognosis [11]. Multiple autoantibodies may coexist in a single patient, and

their spectrum can evolve over time; specific antibodies may disappear and be replaced by others. The loss of autoantibodies may correlate with improvements in laboratory and histological activity markers but does not reliably predict therapeutic success [12]. In genetically predisposed individuals, AIH may be accompanied by autoimmune-mediated bile duct destruction, resulting in a mixed clinical phenotype of AIH and primary biliary cholangitis (PBC). The coexistence of two autoimmune liver diseases in a single patient is referred to as autoimmune overlap syndrome (OS), or a variant form of AIH with PBC features (AIH/PBC). This condition is considered a distinct hybrid form or atypical AIH phenotype, characterized by the presence of laboratory, immunological, and/or histological features of PBC in addition to the clinical and morphological picture of AIH. Identifying OS phenotypes is clinically significant, as these patients often require combination therapy including both immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid (UDCA), which may result in more favorable biochemical and histological outcomes [13, 14].

Among genetic factors, the greatest focus has been on *HLA* genes, which encode components of the major histocompatibility complex (MHC). These genes, located on chromosome 6, exhibit high polymorphism. Numerous studies have demonstrated associations between specific *HLA* alleles and haplotypes with various diseases, including autoimmune disorders [15, 16]. Associations between *HLA* alleles and AIH susceptibility have been established, with considerable inter-population variation in risk and protective alleles. In North American and Danish populations, AIH has been linked to HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 [17, 18]. HLA-DRB1\*04:01 has also been identified as a high-risk allele in the Japanese population [19]. In Argentine cohorts, HLA-DRB1\*04:05 and HLA-DRB1\*13:01 were

found to be high-risk alleles, whereas HLA-DRB1\*13:02 was associated with reduced risk [20]. DRB1\*08:02 and DRB1\*08:03 have been associated with increased risk in Japan; DRB1\*04:05 — in Korea; DRB1\*13 and DRB1\*14 — in Pakistan; and DRB1\*04:05, DRB1\*13:01, DQB1\*02, and DQB1\*06:03 — in Latin America [8]. Among Chinese AIH patients positive for anti-SLA/LP antibodies, elevated frequencies of B\*35:01 and C\*08:01 alleles have been reported [21]. To our knowledge, only one study investigating AIH and *HLA* has been published in Russia. This study included 54 patients with autoimmune liver diseases (18 with AIH and 14 with OS) and 100 control samples. It reported an increased frequency of HLA-A\*24, B\*27, DRB1\*04, DQB1\*02:01, and DQB1\*03:02 alleles in AIH patients, and B\*35, DRB1\*14, and DQB1\*06:03 in patients with OS [22].

It should be noted that most of the aforementioned *HLA* studies employed serological or PCR-based methods, which are considered less precise [23]. The only Russian study involved a very limited AIH patient sample. We developed an NGS-based panel for rapid and reliable typing of *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* alleles and determined their frequencies in 160 patients samples with AIH or OS, and 320 control samples.

## Materials and methods

### Patients

The study group included 160 adult patients with AIH ( $n = 124$ ) and PS ( $n = 36$ ), predominantly women (91 %). The general characteristics of the patients are presented in Table 1.

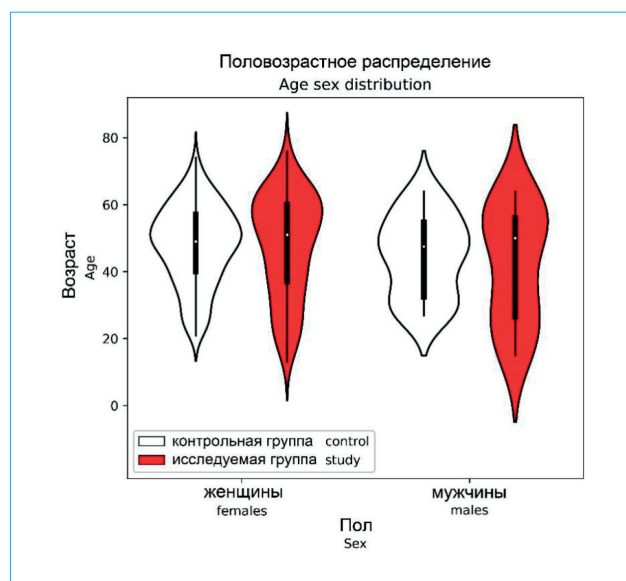
The diagnosis was established according to the simplified diagnostic criteria [24]. All patients underwent liver biopsy with histopathological verification. The study also included 36 patients with overlap syndrome (AIH with features of PBC), who, in addition to the clinical, immunological, and morphological features of AIH (elevated IgG levels, presence of autoantibodies typical of AIH such as ANA, ASMA, SLA/LP, LKM-1, LC-1, and interface hepatitis with lymphoplasmacytic infiltration and moderate or high histological activity), also exhibited certain features characteristic of PBC. Among these patients, 15 out of 36 tested positive for PBC-specific autoantibodies (AMA or sp100, gp210), 20 out of 36 had alkaline phosphatase (ALP) levels ranging from 1.5 to 3.0 times the upper limit of normal, and 17 out of 36 showed mild histological signs of bile duct injury. All patients received immunosuppressive therapy (IST): systemic glucocorticosteroids (topical forms were used less frequently,  $n = 14$ ) and azathioprine. Patients with AIH/PBC also

received ursodeoxycholic acid (UDCA) as part of combination therapy.

The control group consisted of 320 conditionally healthy adult participants. Figure 1 presents the age and sex distribution of the study and control groups. The Mann — Whitney U test was used to compare the groups. There were no statistically significant differences in age ( $p < 0.05$ ) between the study and control groups, either when stratified by sex (females:  $p = 0.54$ ; males:  $p = 0.81$ ) or when considered as a whole ( $p = 0.6$ ).

### HLA sequencing

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples using the “RIBO-prep” reagent kit (AmpliSens, Russia). DNA concentration was measured with the Quantum kit (Evrogen, Russia). Exons of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* genes were amplified using a custom-designed primer panel. Multiplex PCR amplification was performed in two separate reactions, each containing 10 ng of template DNA, 10  $\mu$ L of PCR-mix-2-blue (AmpliSens, Russia), 1.4  $\mu$ L of 4.4 mM dNTP mix (AmpliSens, Russia), primers, and sterile water to a final volume of 25  $\mu$ L. The PCR conditions were as follows: 1) initial denaturation at 95 °C for 3 minutes; 2) 16 cycles of amplification: 95 °C for 30 seconds; 55 °C for 30 seconds; and 72 °C for 20 seconds; 3) final extension at 72 °C for 3 minutes. Pooled PCR products were purified using AMPure XP magnetic beads (Beckman Coulter, USA) at a bead-to-sample ratio



**Figure 1.** Age and gender diagram of the study ( $n = 160$ ; 145 women and 15 men) and control ( $n = 320$ ; 290 women and 30 men) groups

**Рисунок 1.** Половозрастная диаграмма исследуемой ( $n = 160$ ; 145 женщин и 15 мужчин) и контрольной ( $n = 320$ ; 290 женщин и 30 мужчин) групп

**Table 1.** Overall characteristics of patients**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

Characteristics Характеристика	Patients included in the study Включенные пациенты n = 160
Demographics / Демографические данные	
Age, years / Возраст, лет; Me (IQR)	51.0 (36.0–60.0)
Women; n (%) / Женщины, n (%)	145 (91 %)
BMI / ИМТ; Me (IQR)	25.0 (20.5–27.0)
Biochemical parameters / Биохимические показатели, Me (IQR)	
Alanine aminotransferase, U/L / Аланинаминотрансфераза, Ед./л	610.0 (260–1100)
Aspartate aminotransferase, U/L / Аспаратаминотрансфераза, Ед./л	450.0 (190.0–965.0)
Gamma-glutamyltranspeptidase, U/L Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед./л	83.0 (39.0–175.0)
Total bilirubin, umol/L / Общий билирубин, мкмоль/л	19.7 (14.0–49.0)
Alkaline phosphatase, U/L / Щелочная фосфатаза, Ед./л	121 (105–230)
Immunoglobulin G, g/L / Иммуноглобулин G, г/л	21.5 (17.0–29.0)
Presence of antibodies / Наличие антител	
ANA, n	159/160
ASMA, n	53/139
LKM-1, n	9/130
AMA / sp100, gp210, n	15/160
Seronegative, n / Серонегативные, n	1/160
Morphological verification, n (%) / Морфологическая верификация, n (%)	
Autoimmune hepatitis / Аутоиммунный гепатит	125 (78.1)
Autoimmune hepatitis with signs of primary biliary cholangitis Аутоиммунный гепатит с признаками первичного билиарного холангита	25 (21.9)
Histological features: activity and fibrosis (according to METAVIR) Гистологические признаки: активность и фиброз (по METAVIR)	
F0, n (%)	18 (11.2 %)
F, n (%)	36 (22.5 %)
F2, n (%)	30 (18.8 %)
F3, n (%)	39 (24.4 %)
F4, n (%)	37 (23.1 %)
Severe fibrosis ≥ F3, n (%) / Тяжелый фиброз ≥ F3, n (%)	76 (47.5 %)
Liver cirrhosis F4, n (%) / Цирроз печени F4, n (%)	37 (23.1 %)
A0, n (%)	0 (0 %)
A1, n (%)	41 (25.6 %)
A2, n (%)	60 (37.5 %)
A3, n (%)	59 (36.9 %)
Activity ≥ A2, n (%) / Активность ≥ A2, n (%)	119 (74.4 %)
Presence of immune-mediated diseases, n (%) Наличие иммуноопосредованных заболеваний, n (%)	
Autoimmune thyroid diseases, n Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, n	21 / 64
Autoimmune connective tissue disease, n Аутоиммунное заболевание соединительной ткани, n	15 / 64
Inflammatory bowel diseases, n / Воспалительные заболевания кишечника, n	10 / 64
Others, n / Другие, n	18 / 64

**Note:** F — stage of fibrosis according to the METAVIR scale; A — degree of histological activity according to the METAVIR scale.  
**Примечание:** F — стадия фиброза по шкале METAVIR; A — степень гистологической активности по шкале METAVIR.

of 0.8 : 1, with an elution volume of 15  $\mu$ L. PCR indexing was performed in a 25  $\mu$ L reaction mixture containing 10  $\mu$ L of PCR-mix-2-blue (AmpliSens, Russia), 1.4  $\mu$ L of 4.4 mM dNTP mix (AmpliSens, Russia), 5  $\mu$ L of purified PCR products, sterile water, and Nextera Illumina index adapters, with a final primer concentration of 200 nM. The PCR conditions were as follows: 1) denaturation at 95 °C for 1 minute; 2) 25 cycles of amplification: 95 °C for 20 seconds; 55 °C for 30 seconds; and 72 °C for 20 seconds; 3) final extension at 72 °C for 3 minutes. PCR products were visualized via electrophoresis in a 1.7 % agarose gel. Indexed libraries were pooled and purified using AMPure XP magnetic beads (Beckman Coulter, USA) at a bead-to-sample ratio of 0.8 : 1. The concentration of the purified library was measured using the Qubit dsDNA HS Assay Kit and Qubit 4.0 fluorometer (Invitrogen, USA). High-throughput sequencing was performed on the Illumina MiSeq platform using the MiSeq Reagent Kit v3 (600 cycles).

### Bioinformatics: HLA allele typing

Sequencing data quality was assessed using FastQC. Adapter sequences were removed with Trimmomatic, and primer sequences were trimmed using Cutadapt. Bowtie2 was used to align the reads to the reference genome. Allele typing was performed using the SpecHLA software [25]. SpecHLA results were further validated using a custom Python script.

### Statistics

All statistical analyses were conducted in the Python programming environment using the Numpy, Pandas, SciPy, and Stats libraries. Data visualization was carried out with Seaborn and Matplotlib. Pearson's chi-squared test was used to compare allele and haplotype frequencies. Multiple comparisons were corrected using the false discovery rate (FDR) method;  $p$ -values with  $FDR < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

### Frequency of HLA alleles

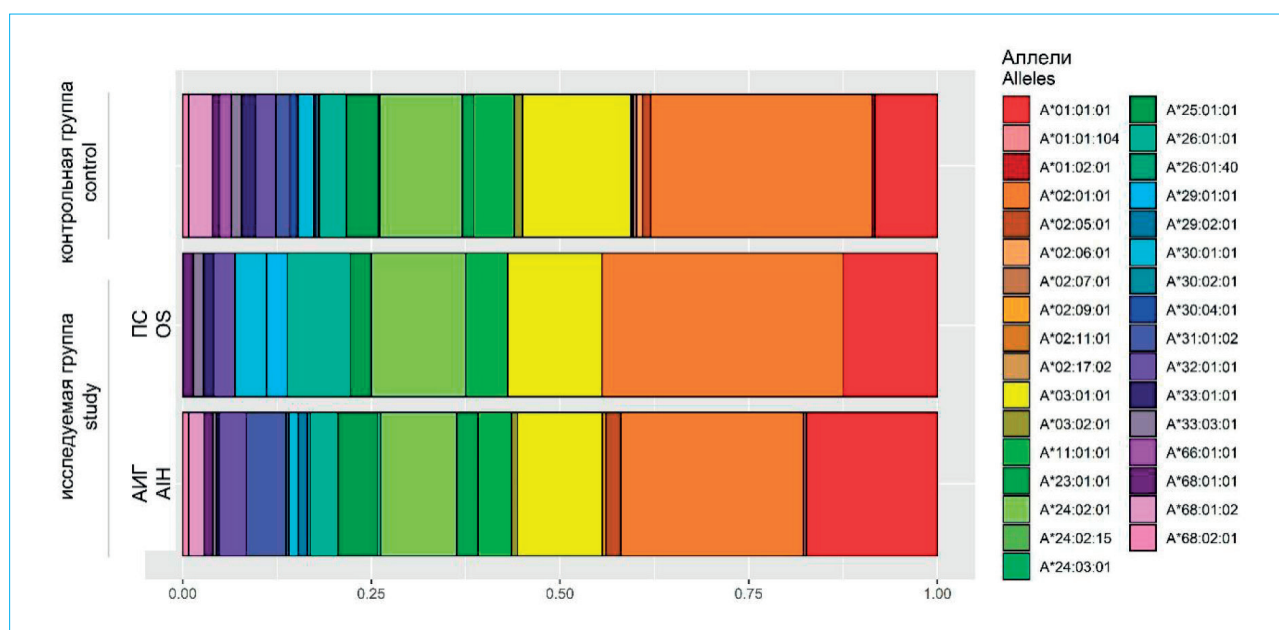
Initially, we analyzed the frequency of individual HLA alleles in the study and control groups. The results are shown in Figures 2–7. The HLA-A\*01:01:01 allele was significantly more frequent in the study group ( $OR = 2.15$ ; 95 % CI: 1.43–3.23;  $p_{FDR} = 0.0128$ ), with a more pronounced effect in patients with AIH than those with OS. The frequency of HLA-B\*08:01:01 was also significantly higher in the study group compared to the control group ( $OR = 3.38$ ; 95 % CI: 2.10–5.44;  $p_{FDR} < 0.01$ ). HLA-B\*08:01:01 was equally prevalent among patients with both AIH and OS. The HLA-C\*07:01:01 allele was significantly more frequent in the study group ( $OR = 1.90$ ; 95 % CI: 1.30–2.78;  $p_{FDR} = 0.0391$ ), again with a more pronounced effect in patients with AIH. The frequency of HLA-DPB1\*01:01:01 was significantly higher in the study group ( $OR = 3.22$ ; 95 % CI: 1.58–6.55;  $p_{FDR} = 0.0433$ ), with a stronger effect in patients with AIH than OS. The frequency of the DQB1\*02:01:01 allele was increased in the study group compared to the control group ( $OR = 3.11$ ; 95 % CI: 2.06–4.70;  $p_{FDR} < 0.01$ ), with this allele being equally common among patients with AIH and OS. Conversely, the frequency of the DQB1\*03:01:01 allele was reduced in the study group ( $OR = 0.49$ ; 95 % CI: 0.34–0.71;  $p_{FDR} = 0.0083$ ). The HLA-DRB1\*03:01:01 allele was significantly more frequent in the study group compared to controls ( $OR = 3.03$ ; 95 % CI: 2.02–4.55;  $p_{FDR} < 0.01$ ) and was equally distributed among AIH and OS patients. Overall, we observed no significant sex-related differences in HLA allele frequencies. The described findings are presented in Table 2.

HLA haplotype frequencies were also analyzed in the study and control groups. Considering that

**Table 2.** Alleles of HLA genes, which occurrence differs in the study and control groups ( $p_{FDR} < 0.05$ )

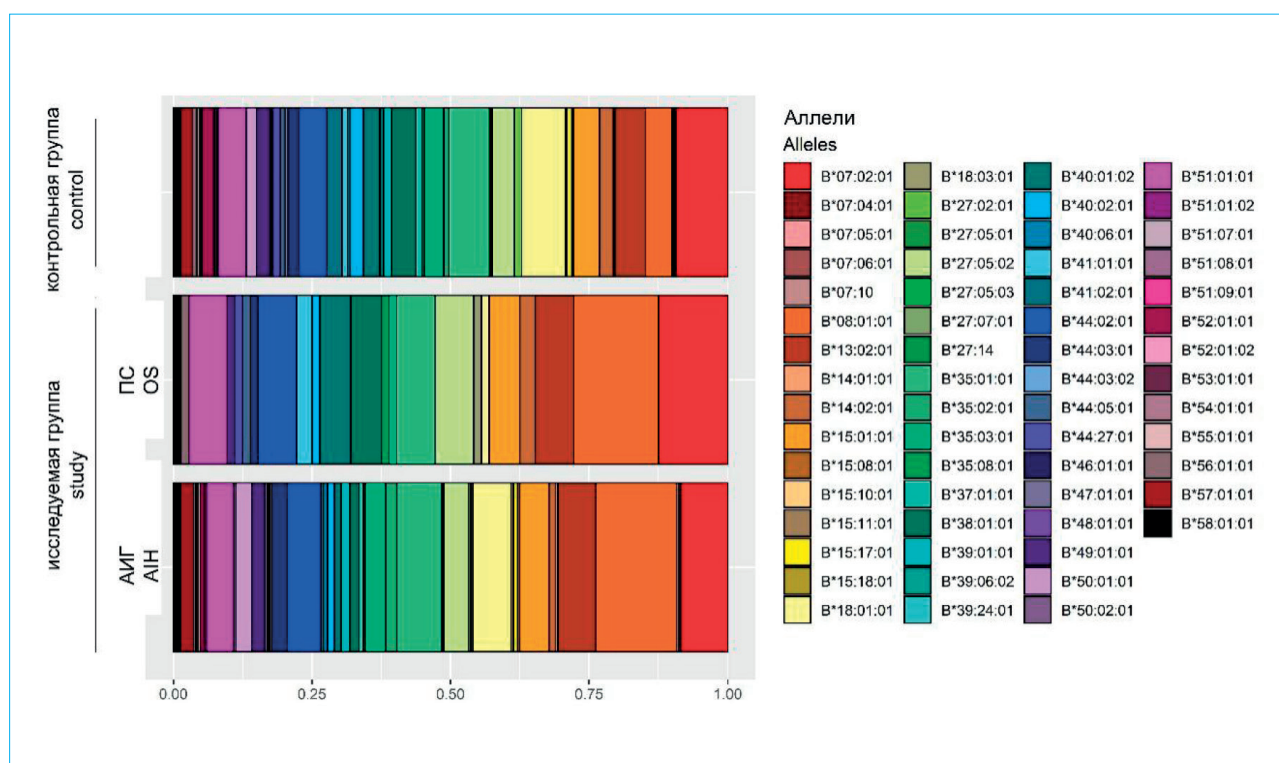
**Таблица 2.** Аллели генов HLA, встречаемость которых различается в исследуемой и контрольной группах ( $p_{FDR} < 0,05$ )

Allele Алель	Study group Исследуемая группа $n = 160$	Control group Контрольная группа $n = 320$	$p_{\chi^2}$	$p_{FDR}$	OR (95 % CI) ОШ (95 % ДИ)
A*01:01:01	52	53	0.0003	0.0128	2.15 (1.43; 3.23)
B*08:01:01	47	31	$2.7910^{-7}$	$2.01 \times 10^{-5}$	3.38 (2.10; 5.44)
C*07:01:01	59	68	0.0011	0.0391	1.90 (1.30; 2.78)
DPB1*01:01:01	20	13	0.0014	0.0433	3.22 (1.58; 6.55)
DQB1*02:01:01	61	45	$3.85 \times 10^{-8}$	$6.05 \times 10^{-6}$	3.11 (2.06; 4.70)
DQB1*03:01:01	44	157	0.0002	0.0083	0.49 (0.34; 0.71)
DRB1*03:01:01	62	47	$5.60 \times 10^{-8}$	$6.05 \times 10^{-6}$	3.03 (2.02; 4.55)



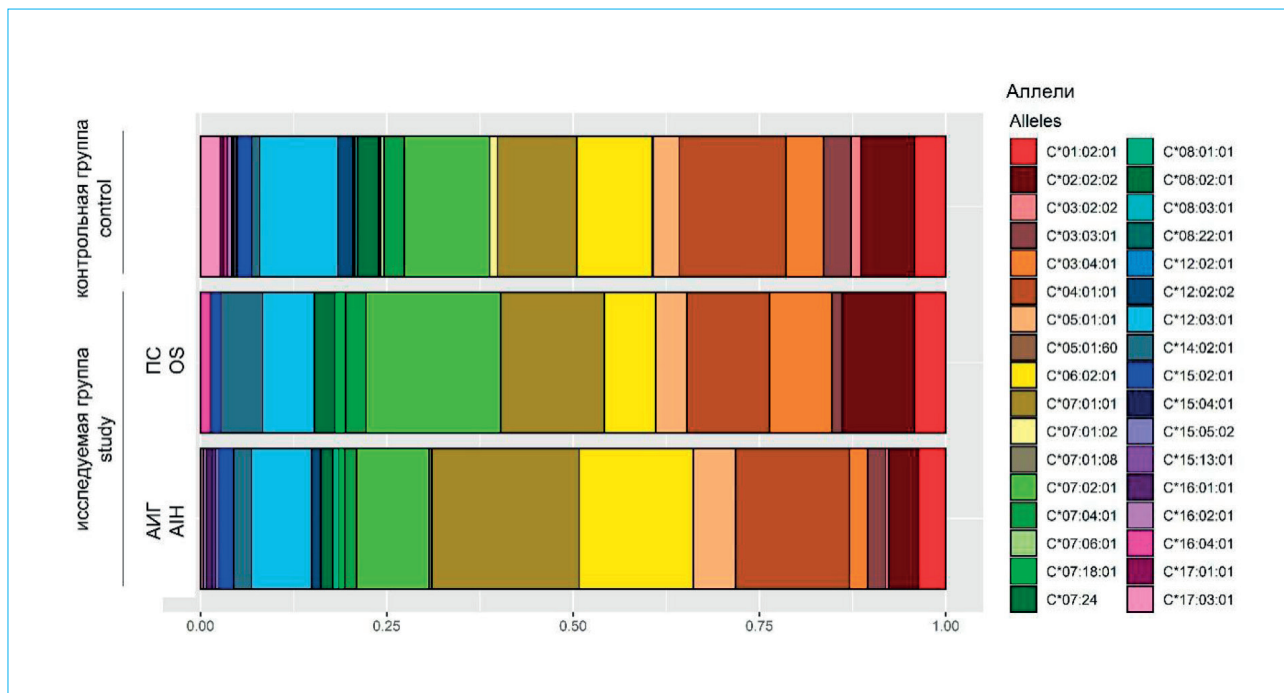
**Figure 2.** Distribution of *HLA-A* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Рисунок 2.** Распределение аллелей гена *HLA-A* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )



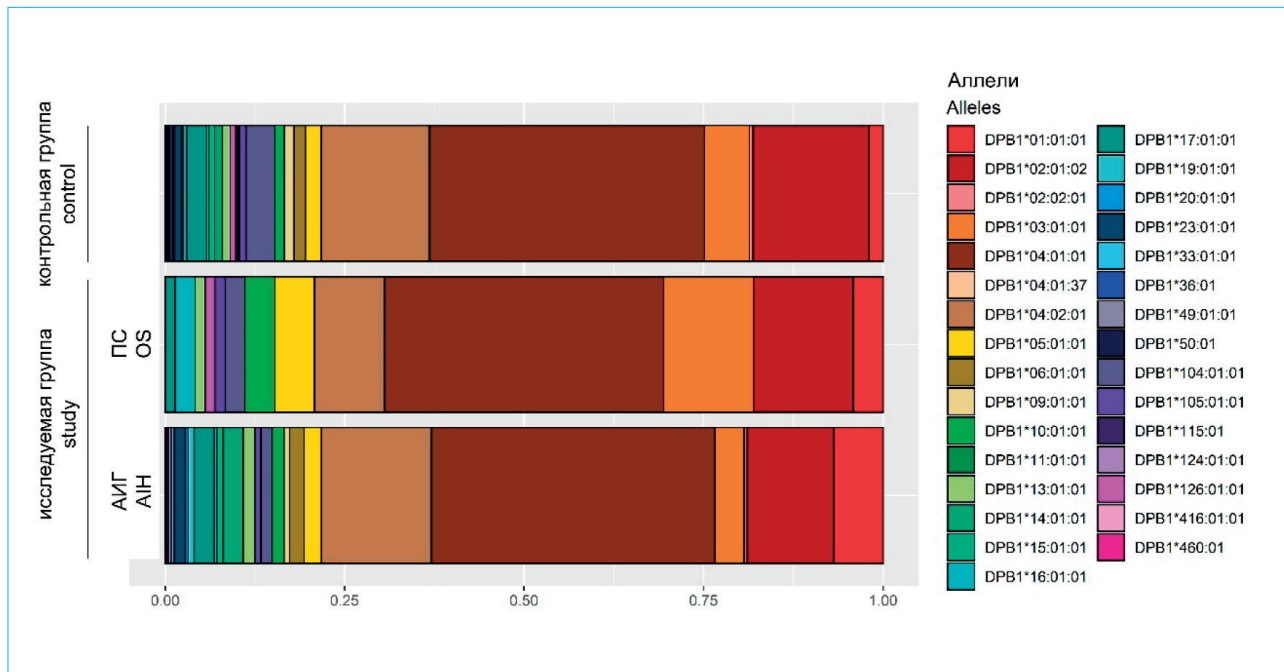
**Figure 3.** Distribution of *HLA-B* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Рисунок 3.** Распределение аллелей гена *HLA-B* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )



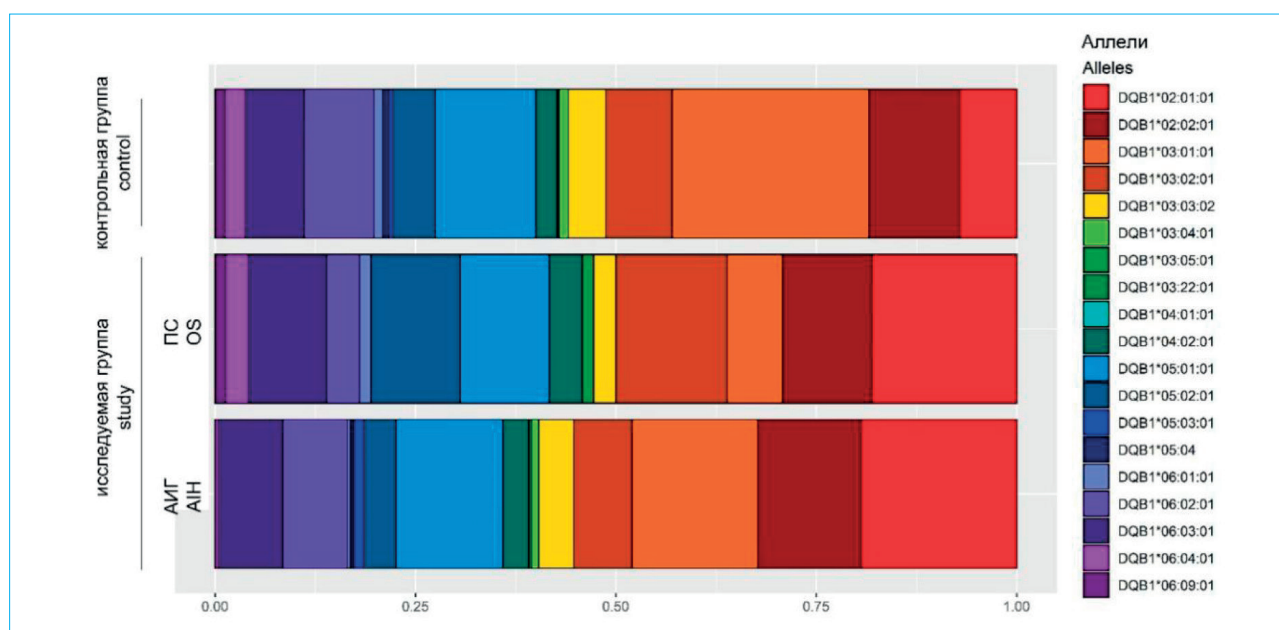
**Figure 4.** Distribution of *HLA-C* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Рисунок 4.** Распределение аллелей гена *HLA-C* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )



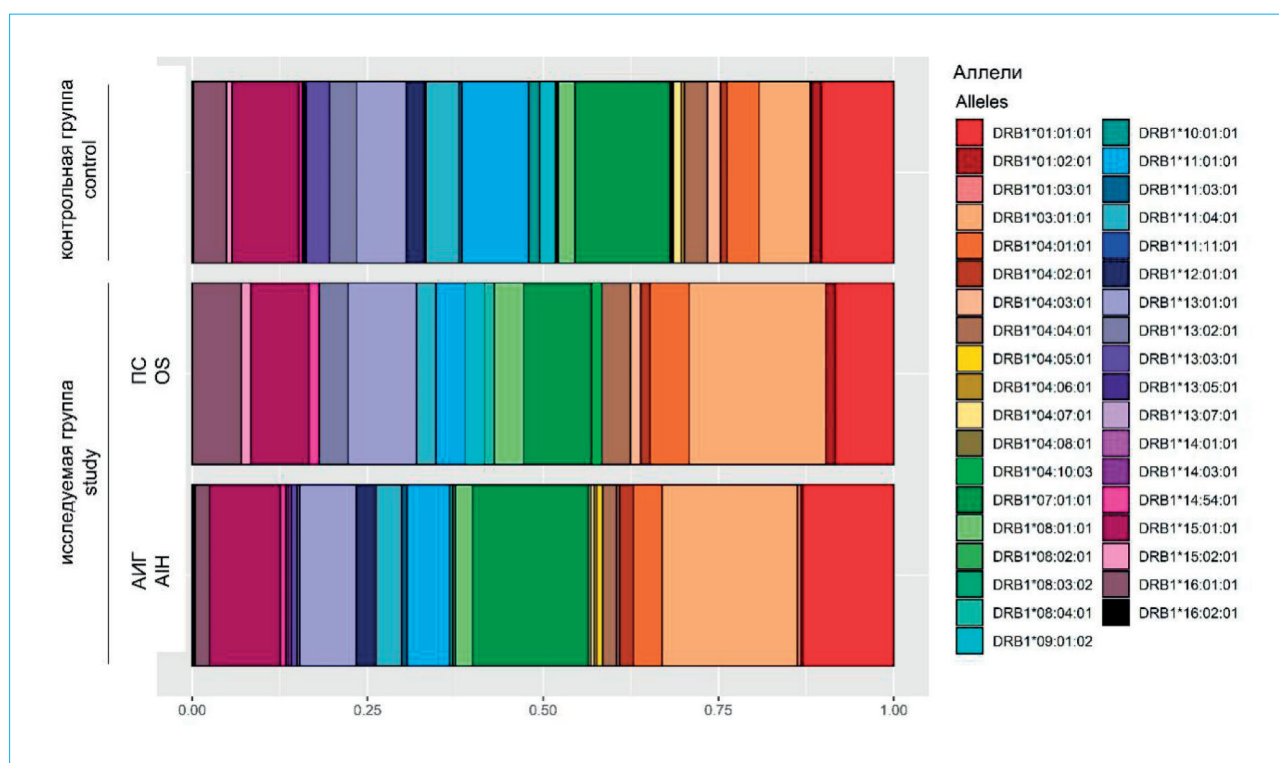
**Figure 5.** Distribution of *HLA-DPB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Рисунок 5.** Распределение аллелей гена *HLA-DPB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )



**Figure 6.** Distribution of *HLA-DQB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Рисунок 6.** Распределение аллелей гена *HLA-DQB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )



**Figure 7.** Distribution of *HLA-DRB1* gene alleles in the study and control groups. The study group included patients diagnosed with autoimmune hepatitis (AIH;  $n = 124$ ) and overlap syndrome (OS;  $n = 36$ )

**Рисунок 7.** Распределение аллелей гена *HLA-DRB1* в исследуемой и контрольной группах. Исследуемая группа включала пациентов с диагностированным аутоиммунным гепатитом (АИГ;  $n = 124$ ) и перекрестным синдромом (ПС;  $n = 36$ )

**Table 3.** Haplotypes of HLA genes, which occurrence differs in the study and control groups ( $p_{\text{FDR}} < 0.05$ )**Таблица 3.** Гаплотипы генов HLA, встречаемость которых различается в исследуемой и контрольной группах ( $p_{\text{FDR}} < 0,05$ )

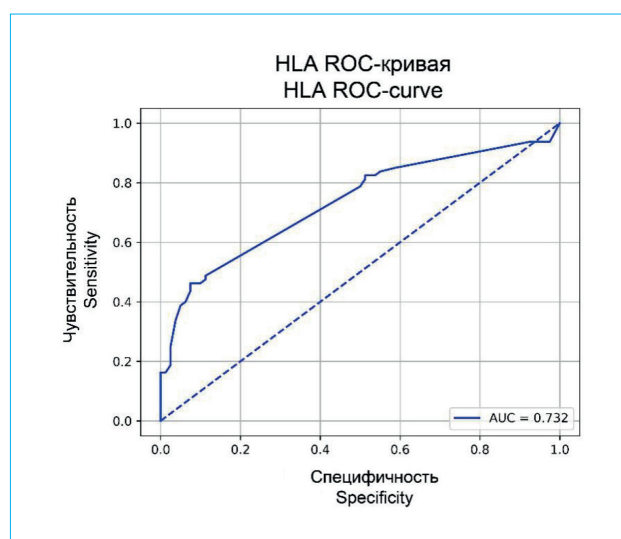
Haplotype Гаплотип	Study group Исследуемая группа $n = 160$	Control group Контрольная группа $n = 320$	$p_{\chi^2}$	$p_{\text{FDR}}$	OR (95% CI) ОШ (95% ДИ)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5.66 \times 10^{-7}$	0.0340	4.75 (2.52; 8.96)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	32	16	$5.66 \times 10^{-7}$	0.0075	4.75 (2.52; 8.96)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5.66 \times 10^{-7}$	0.0075	4.75 (2.52; 8.96)
A*01:01:01-B*08:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	33	17	$5.21 \times 10^{-7}$	0.0075	4.63 (2.49; 8.62)
A*01:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5.66 \times 10^{-7}$	0.0075	4.75 (2.52; 8.96)
B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	39	21	$6.09 \times 10^{-8}$	0.0040	4.59 (2.59; 8.12)
A*01:01:01-B*08:01:01-C*07:01:01	33	19	$2.30 \times 10^{-6}$	0.0081	4.12 (2.26; 7.51)
A*01:01:01-B*08:01:01-DQB1*02:01:01	33	17	$5.21 \times 10^{-7}$	0.0022	4.63 (2.49; 8.62)
A*01:01:01-B*08:01:01-DRB1*03:01:01	33	17	$5.21 \times 10^{-7}$	0.0022	4.63 (2.49; 8.62)
A*01:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	32	16	$5.66 \times 10^{-7}$	0.0022	4.75 (2.52; 8.96)
A*01:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	32	16	$5.66 \times 10^{-7}$	0.0022	4.75 (2.52; 8.96)
A*01:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	34	21	$4.02 \times 10^{-6}$	0.0127	3.84 (2.15; 6.88)
B*08:01:01-C*07:01:01-DQB1*02:01:01	39	21	$6.09 \times 10^{-8}$	0.0005	4.59 (2.59; 8.12)
B*08:01:01-C*07:01:01-DRB1*03:01:01	39	21	$6.09 \times 10^{-8}$	0.0005	4.59 (2.59; 8.12)
B*08:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	46	25	$2.61 \times 10^{-9}$	$8.23 \times 10^{-5}$	4.76 (2.79; 8.11)
C*07:01:01-DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01	27	15	$1.84 \times 10^{-5}$	0.0484	4.13 (2.13; 8.01)
C*07:01:01-DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01	27	15	$1.84 \times 10^{-5}$	0.0484	4.13 (2.13; 8.01)
C*07:01:01-DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	42	23	$2.00 \times 10^{-8}$	0.0003	4.60 (2.65; 7.98)
A*01:01:01-B*08:01:01	34	20	$2.04 \times 10^{-6}$	0.0016	4.05 (2.24; 7.30)
A*01:01:01-C*07:01:01	36	27	$3.21 \times 10^{-5}$	0.0175	3.15 (1.83; 5.41)
A*01:01:01-DQB1*02:01:01	34	21	$4.02 \times 10^{-6}$	0.0024	3.84 (2.15; 6.88)
A*01:01:01-DRB1*03:01:01	34	21	$4.02 \times 10^{-6}$	0.0024	3.84 (2.15; 6.88)
B*08:01:01-C*07:01:01	40	26	$8.64 \times 10^{-7}$	0.0008	3.77 (2.20; 6.45)
B*08:01:01-DQB1*02:01:01	46	25	$2.61 \times 10^{-9}$	$7.10 \times 10^{-6}$	4.76 (2.79; 8.11)
B*08:01:01-DRB1*03:01:01	46	25	$2.61 \times 10^{-9}$	$7.10 \times 10^{-6}$	4.76 (2.79; 8.11)
C*07:01:01-DQB1*02:01:01	42	23	$2.00 \times 10^{-8}$	$2.72 \times 10^{-5}$	4.60 (2.65; 7.98)
C*07:01:01-DRB1*03:01:01	42	23	$2.00 \times 10^{-8}$	$2.72 \times 10^{-5}$	4.60 (2.65; 7.98)
DPB1*04:01:01-DQB1*02:01:01	36	28	$5.46 \times 10^{-5}$	0.0248	3.03 (1.77; 5.18)
DPB1*04:01:01-DRB1*03:01:01	36	28	$5.46 \times 10^{-5}$	0.0248	3.03 (1.77; 5.18)
DQB1*02:01:01-DRB1*03:01:01	58	44	$2.66 \times 10^{-8}$	$2.90 \times 10^{-5}$	3.57 (2.27; 5.61)

the alleles HLA-A\*01:01:01, HLA-B\*08:01:01, HLA-C\*07:01:01, HLA-DQB1\*02:01:01, and HLA-DRB1\*03:01:01 were significantly more frequent in the study group, haplotypes including these alleles were also more frequently observed among participants with AIH and OS. Additionally, the haplotypes DPB1\*04:01:01-DQB1\*02:01:01 and DPB1\*04:01:01-DRB1\*03:01:01 were more frequently found in the study group. Table 3 presents the haplotypes whose frequencies differed significantly between the study group and the comparison group.

Logistic regression was used to evaluate *HLA* gene alleles as prognostic markers. To balance the odds, half of the comparison group was randomly removed, resulting in 160 participants from both the study and control groups being included in the analysis. A table was created indicating the presence or absence of alleles and haplotypes listed in Tables 2 and 3. The study participants were evenly divided into two samples with stratification by disease. The first group was used to train the logistic regression model, and the second group was used for testing. The logistic regression model yielded the following metrics: accuracy — 0.688, sensitivity — 0.487, specificity — 0.887. The resulting ROC curve is shown in Figure 8.

## Discussion

In this study, we obtained the allele distributions of the *HLA-A/B/C/DPB1/DQB1/DRB1* genes in a representative sample of patients with AIH/OS, as well as in conditionally healthy participants. We found a statistically significant association between the alleles A\*01:01:01, B\*08:01:01, and C\*07:01:01 with AIH/OS. In most recent studies focused on HLA and AIH, the alleles of these genes were not investigated. Interestingly, these alleles were noted in some earlier studies. The association between HLA-A1 and HLA-B8 was first reported by I.R. Mackay and P.J. Morris (1972), and subsequently observed in several other works [26–29]. M.D. Strettell et al. (1997) found an increased frequency of HLA-C\*07 in a sample of 87 AIH patients and 100 conditionally healthy participants from the English population [30]. We also observed that the HLA-DPB1\*01:01:01 allele was significantly more frequent in the study group compared to the control group. To the best of our knowledge, this observation has not been reported in other studies. G. Opelz et al. (1977) found that the DPB1\*04 allele was more characteristic of AIH patients compared to healthy controls in a Danish population



**Figure 8.** ROC-curve of logistic regression built on the alleles and haplotypes given in Tables 1 and 2; AUC — area under the curve

**Рисунок 8.** ROC-кривая логистической регрессии, построенной на аллелях и гаплотипах, приведенных в таблицах 1 и 2; AUC — площадь под кривой

(26 alleles in 38 AIH patients and 22 alleles in 91 controls) [28]. In our study, the frequency of DPB1\*04:01:01 was not significantly different between the study and control groups. The HLA-DQB1\*02:01:01 allele was more common in the study group than in the control group. This observation is consistent with findings in both Russian [22] and UK populations [31]. On the other hand, the DQB1\*03:01:01 allele was statistically significantly more frequent in the control group, aligning with findings from the Mexican population by M.N. Vázquez-García et al. (1998) [32]. The alleles of the *HLA-DRB1* gene are the most commonly studied in AIH research. In this study, we found a statistically significant association between DRB1\*03:01:01 and AIH. It should be noted that DRB1\*03 is a well-established risk factor in many populations [29, 31, 33, 34]. According to the literature, the DRB1\*04 allele is also frequently associated with AIH. For instance, an increased frequency of DRB1\*04 has been reported in Russian [22], Mexican [32], and Indian populations [35]. However, in this study, the frequency of DRB1\*04 alleles did not differ significantly between the study and control groups. Notably, the haplotypes DPB1\*04:01:01-DQB1\*02:01:01 and DPB1\*04:01:01-DRB1\*03:01:01 were more frequently observed in the study group.

To assess the potential of these alleles/haplotypes as predictors for AIH, we applied

a logistic regression model. The model showed a relatively low accuracy of 0.688, which may reflect the fact that the development of AIH and OS could be influenced by multiple factors beyond *HLA* genes. The sensitivity of the model was relatively low (0.487). In general, low sensitivity of genetic factors in complex autoimmune diseases is expected, as disease development clearly depends on a multitude of factors. For example, it has been shown that over 90 % of patients with ankylosing spondylitis carry the HLA-B\*27 allele [36], but only 1–2 % of these allele carriers actually develop the disease [37]. Despite the low predictive accuracy, the logistic regression model in our study demonstrated relatively high specificity (0.887). Overall, despite the moderate predictive accuracy, the high specificity suggests that *HLA* alleles could be used to identify individuals at potential risk for AIH.

## Conclusions

In this study, alleles and haplotypes of *HLA* genes potentially associated with the development of autoimmune hepatitis and overlap syndrome were identified in a representative sample of the Russian population. The investigation of the role of *HLA* system genes in the development of the disease among Russian AIH patients indicates significant differences in the prevalence of specific alleles between the study and control groups. Overall, our findings are consistent with data presented in several international studies. In particular, the HLA-DRB1\*03:01:01 allele was found to be associated with the disease, as reflected in numerous publications. The logistic regression model based on the data did not exhibit high accuracy, which may be attributed to the complex etiology of the disease and the presence of multiple predictors. On the other hand, the high specificity of the model suggests that *HLA* gene alleles could be used to identify individuals who belong to a potential high-risk group.

## References / Литература

- Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
- Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;60(3):612–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.020
- Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology*. 2023;77(2):367–78. DOI: 10.1002/hep.32653
- Lim J., Kim H.J. Epidemiology of autoimmune liver disease in Korea: Evidence from a nationwide real-world database. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):178. DOI: 10.1186/s13023-024-03086-0
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., et al. Gender specific medicine in liver diseases: A point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2127–35. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Buzzetti E., Parikh P.M., Gerussi A., Tsochatzis E. Gender differences in liver disease and the drug-dose gender gap. *Pharmacol Res*. 2017;120:97–108. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.014
- Higuchi T., Oka S., Furukawa H., Tohma S., Yatsuhashi H., Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: Implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Hum Genomics*. 2021;15(1):6. DOI: 10.1186/s40246-020-00301-4
- Sirbe C., Simu G., Szabo I., Grama A., Pop T.L. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13578. DOI: 10.3390/ijms222413578
- Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9
- Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S100–1. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005
- Czaja A.J. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;30(3):394–401. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80096-8
- Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., Cassani F., Lenzi M., Muratori L., et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1281–7. DOI: 10.1111/apt.13210
- Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):86–97. [Sandler Y.G., Vinnitskaya E.V., Aleksandrova E.N. Clinical phenotypes of autoimmune hepatitis. *Effective pharmacotherapy*. 2024;20(2):86–97. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-86-97
- Freedman B.L., Danford C.J., Patwardhan V., Bondar A. Treatment of overlap syndromes in autoimmune liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1449. DOI: 10.3390/jcm9051449
- Medhasi S., Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: Genetics and association with bacterial and viral infections. *J Immunol Res*. 2022;2022:9710376. DOI: 10.1155/2022/9710376
- Berryman M.A., Ilonen J., Triplett E.W., Ludvigsson J. Important denominator between autoimmune comorbidities: A review of class II HLA, autoimmune disease, and the gut. *Front Immunol*. 2023;14:1270488. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1270488
- Donaldson P.T. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):353–64. DOI: 10.1055/s-2002-35705
- van Gerven N.M., de Boer Y.S., Zwieters A., Verwer B.J., Drenth J.P., van Hoek B., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun*. 2015;16(4):247–52. DOI: 10.1038/gene.2014.82
- Furumoto Y., Asano T., Sugita T., Abe H., Chuganji Y., Fujiki K., et al. Evaluation of the role of HLA-DR anti-

- gens in Japanese type 1 autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:144. DOI: 10.1186/s12876-015-0360-9
20. Pando M., Larriba J., Fernandez G.C., Fainboim H., Ciocca M., Ramonet M., et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology.* 1999;30(6):1374–80. DOI: 10.1002/hep.510300611
  21. Zhang H.P., Liu Y.M., Li Z., Ma Y.X., Li L.J., Zhao D.T., et al. Clinical characteristics and HLA genotypes in Chinese patients with anti-SLA/LP-positive autoimmune hepatitis. *Ann Transl Med.* 2021;9(2):153. DOI: 10.21037/atm-20-8036
  22. Барановский А.Ю., Мителглик У.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Зубарева А.С., Семенов Н.В. и др. HLA-антигены I и II класса при аутоиммунных заболеваниях печени в Северо-Западном регионе России. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2010;2(4):55–8. [Baranovsky A.Yu., Mitelglik U.A., Raikhelson K.L., Marchenko N.V., Zubareva A.S., Semenov N.V., et al. HLA-antigenes class I and II in autoimmune liver diseases in the North-Western region of Russia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2010;2(4):55–8. (In Russ.)].
  23. Kishore A., Petrek M. Next-generation sequencing based HLA typing: Deciphering immunogenetic aspects of sarcoidosis. *Front Genet.* 2018;9:503. DOI: 10.3389/fgene.2018.00503
  24. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
  25. Wang S., Wang M., Chen L., Pan G., Wang Y., Li S.C. SpecHLA enables full-resolution HLA typing from sequencing data. *Cell Rep Methods.* 2023;3(9):100589. DOI: 10.1016/j.crmeth.2023.100589
  26. Mackay I.R., Morris P.J. Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet.* 1972;2(7781):793–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)92149-6
  27. Lindberg J., Lindholm A., Lundin P., Iwarson S. Trigger factors and HL-A antigens in chronic active hepatitis. *Br Med J.* 1975;4(5988):77–9. DOI: 10.1136/bmj.4.5988.77
  28. Opelz G., Vogten A.J., Summerskill W.H., Schalm S.W., Terasaki P.I. HLA determinants in chronic active liver disease: Possible relation of HLA-Dw3 to prognosis. *Tissue Antigens.* 1977;9(1):36–40. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1977.tb01077.x
  29. Donaldson P.T., Doherty D.G., Hayllar K.M., McFarlane I.G., Johnson P.J., Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: Human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology.* 1991;13(4):701–6.
  30. Strettell M.D., Thomson L.J., Donaldson P.T., Bunce M., O'Neill C.M., Williams R. HLA-C genes and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1997;26(4):1023–6. DOI: 10.1002/hep.510260434
  31. Manabe K., Donaldson P.T., Underhill J.A., Doherty D.G., Mieli-Vergani G., McFarlane I.G., et al. Human leukocyte antigen A1-B8-DR3-DQ2-DPB1\*0401 extended haplotype in autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1993;18(6):1334–7.
  32. Vázquez-García M.N., Aláez C., Olivo A., Debaz H., Pérez-Luque E., Burguete A., et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1998;28(6):985–90. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80347-4
  33. Oliveira L.C., Porta G., Marin M.L., Bittencourt P.L., Kalil J., Goldberg A.C. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmun Rev.* 2011;10(4):189–93. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.09.024
  34. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:980768. DOI: 10.3389/fimmu.2022.980768
  35. Kaur N., Minz R.W., Anand S., Saikia B., Aggarwal R., Das A., et al. HLA DRB1 alleles discriminate the manifestation of autoimmune hepatitis as type 1 or type 2 in North Indian population. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):14–8. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.002
  36. Sheehan N.J. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med.* 2004;97(1):10–4. DOI: 10.1177/014107680409700102
  37. Reveille J.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(4):332–41. DOI: 10.1097/01.bor.0000231899.81677.04

### Information about the authors

**Mikhail D. Chanyshev\*** — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.  
Contact information: chanish@mail.ru;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

**Yulia G. Sandler** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.  
Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

**Natalia V. Vlasenko** — Researcher, Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.  
Contact information: vlasenko@cmd.su;  
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

### Сведения об авторах

**Чанышев Михаил Дамирович\*** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.  
Контактная информация: chanish@mail.ru;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

**Сандлер Юлия Григорьевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.  
Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

**Власенко Наталья Викторовна** — научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.  
Контактная информация: vlasenko@cmd.su;  
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Natalia A. Bodunova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: n.bodunova@mknc.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

**Albina G. Glushchenko** — Laboratory Assistant, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: albinaglushchenko@gmail.com;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

**Anzhelika S. Chegodar** — Clinical Geneticist, Center for Personalized Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: a.chegodar@mknc.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>

**Anastasiia V. Vykhardtseva** — Technologist, Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: vykhodtseva@cmd.su;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1911-9620>

**Elena V. Vinnitskaya** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: evinn@mail.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

**Kamil F. Khafizov** — Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Genomic Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: kkhafizov@gmail.com;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

**Vasiliy G. Akimkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Contact information: vgakimkin@yandex.ru;

111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3A.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Бодунова Наталья Александровна** — кандидат медицинских наук, заведующий Центром персонализированной медицины, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: n.bodunova@mknc.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>

**Глушченко Альбина Григорьевна** — лаборант лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: albinaglushchenko@gmail.com;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

**Чегодарь Анжелика Сергеевна** — врач-генетик Центра персонализированной медицины, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: a.chegodar@mknc.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>

**Выходцева Анастасия Владимировна** — технолог лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: vykhodtseva@cmd.su;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1911-9620>

**Винницкая Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, заведующий отделом гепатологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: evinn@mail.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

**Хафизов Камиль Фаридович** — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории геномных исследований, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: kkhafizov@gmail.com;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

**Акимкин Василий Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, директор, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Контактная информация: vgakimkin@yandex.ru;

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Authors' contributions**

**Concept and design of the study:** Chanyshv M.D., Sandler Yu.G.

**Collection and processing of the material:** Vlasenko N.V., Bodunova N.A., Chegodar A.S., Vykhodtseva A.V.

**Statistical analysis:** Glushchenko A.G.

**Writing of the text:** Chanyshv M.D., Sandler Yu.G.

**Editing:** Vinnitskaya E.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G.

**Proof checking and approval with authors:** Chanyshv M.D.

**Вклад авторов**

**Концепция и дизайн исследования:** Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г.

**Сбор и обработка материалов:** Власенко Н.В., Бодунова Н.А., Чегодарь А.С., Выходцева А.В.

**Статистическая обработка:** Глущенко А.Г.

**Написание текста:** Чанышев М.Д., Сандлер Ю.Г.

**Редактирование:** Винницкая Е.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Чанышев М.Д.

Submitted: 22.08.2024 Accepted: 24.10.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 22.08.2024 Принята: 24.10.2024 Опубликовано: 30.04.2025



# Цитопротекция слизистой оболочки желудка и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: точки сопряжения

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева\*, Т.Л. Лапина

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

**Цель:** представить данные об основных компонентах защиты слизистой оболочки желудка и возможностях эрадикации *H. pylori* и цитопротективной фармакотерапии для ее восстановления.

**Основные положения.** Различные компоненты системы защиты соотносятся с предэпителиальным, эпителиальным и постэпителиальным уровнями в соответствии со структурной организацией слизистой оболочки желудка. Колонизация *H. pylori* слизистой оболочки желудка, развитие острого и хронического гастрита возможны благодаря целому ряду факторов, к которым относится форма бактерии, наличие факторов вирулентности (CagA, VacA, OipA), белков адгезии (BabA, SabA). *H. pylori* оказывает негативное воздействие на все уровни защиты гастродуоденальной слизистой оболочки, например влияет на секрецию муцинов, нарушает функционирование белков плотных контактов. Эрадикация инфекции *H. pylori* нивелирует его негативные эффекты. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* достигается включением в схемы терапии ребамипида. В Российской Федерации эффективность эрадикации при добавлении ребамипида к лечению составила 90,38 % по сравнению с 81,68 % без ребамипида. Включение ребамипида в схему лечения при назначении стандартной тройной терапии с висмутом трикалия дигидратом позволяет достичь показателей успешной эрадикации более 95 %. Цитопротективные свойства ребамипида обусловлены повышением синтеза эндогенных простагландинов, муцинов, содержащих O-гликаны, уменьшением окислительного стресса и воспаления.

**Заключение.** Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует восстановлению защитных свойств слизистой оболочки желудка. Ребамипид при включении в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность. Цитопротективные эффекты ребамипида позволяют назначать его при постэрадикационном гастрите на длительный срок.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, муцин, простагландины, эрадикационная терапия *H. pylori*, ребамипид  
**Конфликт интересов:** опубликовано при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

**Для цитирования:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л. Цитопротекция слизистой оболочки желудка и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: точки сопряжения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):119–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-119-128>

## Cytoprotection of the Gastric Mucosa and Eradication Therapy of *Helicobacter Pylori* Infection: Points of Conjugation

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rumyantseva\*, Tatiana L. Lapina

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

**Aim:** to present data on the main components of gastric mucosal protection and the possibilities of *H. pylori* eradication and cytoprotective pharmacotherapy for its restoration.

**Key points.** The various components of the protection system correspond to the pre-epithelial, epithelial and post-epithelial levels in accordance with the structural organization of the gastric mucosa. Colonization of the gastric mucosa by *H. pylori* and the development of acute and chronic gastritis are possible due to a number of factors, including the form of the bacterium, the presence of virulence factors (CagA, VacA, OipA), and adhesion proteins (BabA, SabA). *H. pylori* has a negative effect on all levels of protection of the gastroduodenal mucosa, for example, it affects the secretion of mucins, disrupts the tight junction proteins functioning. Eradication of *H. pylori* infection eliminates its negative effects. An increase in the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy is achieved by including rebamipide in therapy regimens. In the Russian Federation the eradication efficiency with the addition of rebamipide to treatment was 90.38 % compared with 81.68 % without rebamipide. The inclusion of rebamipide in the treatment regimen when prescribing standard triple therapy with bismuth tricalcium dicitrate allows achieving successful eradication rates of more than 95 %. The cytoprotective properties of rebamipide are due to an increase

in the synthesis of endogenous prostaglandins, mucins containing O-glycans, and a decrease in oxidative stress and inflammation.

**Conclusion.** Eradication of *H. pylori* infection helps restore the protective properties of the gastric mucosa. Rebamipide, when included in *H. pylori* eradication therapy regimens, increases its effectiveness. The cytoprotective effects of rebamipide make it possible to prescribe it for long-term treatment of post-eradication gastritis.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, mucin, prostaglandins, *H. pylori* eradication therapy, rebamipide

**Conflict of interest:** this publication is supported by PRO.MED.CS.

**For citation:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L. Cytoprotection of the Gastric Mucosa and Eradication Therapy of *Helicobacter Pylori* Infection: Points of Conjugation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):119–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-119-128>

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — это граммотрицательная спиралевидная микроаэрофильная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка. Глобальная инфицированность *H. pylori* составляет 43,9 %, а в Российской Федерации — 38,8 % [1, 2]. *H. pylori* служит этиологическим фактором гастрита, который, в свою очередь, является фоном для целого ряда заболеваний, ассоциированных с данной инфекцией, в том числе рака желудка [3].

### *Helicobacter pylori*: факторы вирулентности и патогенности

Колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori*, развитие острого и хронического гастрита возможны благодаря целому ряду факторов, к которым относятся форма бактерии, наличие факторов вирулентности, белков адгезии. В настоящее время выделяют три морфологические формы *H. pylori*: S-образные, U-образные и C-образные (переходные или промежуточные) и кокковидные [4]. Было установлено, что наибольшей уреазной активностью обладают спиралевидные (S-образные) формы *H. pylori* [5]. В свою очередь, кокковидные, C-образные и U-образные формы более устойчивы в широком диапазоне pH, сохраняют вирулентность, лучше переносят воздействие неблагоприятных факторов, в том числе антибактериальных препаратов. Благодаря спиралевидной форме и жгутикам бактерия может свободно перемещаться в слое желудочной слизи, а способность изменять свою форму со спиральной на кокковую повышает ее выживаемость в желудке [6]. Трансформация в кокковидные формы происходит при изменении условий обитания (истощении питательной среды) или воздействии антибиотиков и антисекреторных препаратов. С эпидемиологической точки зрения способность *H. pylori* образовывать C-образные и U-образные формы и переходить в состояние покоя является важным фактором в его распространении и повторном инфицировании [4].

Адгезия *H. pylori* с эпителиоцитами осуществляется благодаря экспрессии поверхностных белков, обеспечивающих тесное прилипание к клеткам. К ним можно отнести адгезин, связывающийся с антигенами группы крови Льюиса b на эпителиоцитах (blood group antigen binding adhesion, BabA), и адгезин, связывающий сиаловую

кислоту (SabA) [6]. BabA способствует прилипанию *H. pylori* к эпителиоцитам, проникновению в клетку факторов вирулентности, в том числе белка — продукта цитотоксин-ассоциированного гена A (*CagA*) и вакуолизирующего цитотоксина VacA. Не только CagA и VacA, но и BabA стимулирует воспалительные и иммунные реакции (выработку IL-8, воспалительную инфильтрацию), что приводит к прямому или опосредованному повреждению слизистой оболочки желудка [7]. По мнению некоторых авторов, от BabA зависит связывание *H. pylori* с муцином MUC5AC в желудочном эпителии [8].

SabA присутствует примерно в 40 % штаммов *H. pylori*, и его экспрессия связана со степенью бактериальной колонизации. Данный адгезин способен приводить к развитию воспаления, тяжелой кишечной метаплазии и канцерогенезу в желудке, вызывая выраженную инфильтрацию нейтрофилами и атрофию слизистой оболочки желудка, а также способствуя индукции окислительного повреждения [9]. S. Kato et al. продемонстрировали, что у пациентов с *H. pylori* повышенная экспрессия SabA является одним из триггеров, вызывающих дефицит железа [10].

Липополисахариды *H. pylori* имеют структурную гомологию с антигенами группы крови Льюиса на эпителиоцитах желудка. Такая антигенная мимикрия, маскируя бактерию, может привести к иммунной толерантности к антигенам *H. pylori* и колонизации слизистой оболочки желудка [11].

Одним из основных факторов вирулентности *H. pylori* является CagA. CagA — это эффекторный белок острова патогенности *cag* PAI, играющего ключевую роль в канцерогенезе. Проникновение CagA в эпителиальную клетку осуществляется через пили, образованные системой секреции типа 4 (T4SS). В зависимости от наличия в геноме гена *CagA* выделяются CagA-положительные, обладающие большей патогенностью, и CagA-негативные штаммы *H. pylori*. Существует несколько генотипов CagA, которые коррелируют с этнической принадлежностью пациентов и демонстрируют различную степень выраженности экспрессии интерлейкина-8 (IL-8) и цитотоксинов, воспалительной реакции или апоптоза в эпителии желудка [6]. Инфекции, вызванные CagA-положительными штаммами *H. pylori*, связаны с большей выраженностью воспалительных изменений в слизистой

оболочке желудка и худшим клиническим исходом у пациентов. CagA-положительные штаммы стимулируют повышение уровней IL-8 и IL-12 в сыворотке крови [12, 13]. Канцерогенез в желудке может быть обусловлен тем, что CagA стимулирует повышенную экспрессию фактора транскрипции CDX1, оказывает антиапоптотическое действие, принимает участие в многочисленных путях, влияющих на активность белков-супрессоров опухолей (фактор транскрипции 3, связанный с *run* (RUNX3), или белок, стимулирующий апоптоз p53 2 (ASPP2)) [14, 15]. Прогрессированию неопластических изменений в слизистой оболочке желудка также способствуют подавление белка программируемой клеточной смерти 4 (PDCD4), чрезмерная активация фибробластов, снижение активности гликогенсинтазы киназы 3 (GSK-3), подавление микроРНК-134, изменение пути уес-ассоциированного белка (YAP) или подавление белка Afadin, подавление экспрессии белков теплового шока (HSPH1 (HSP105), HSPA1A (HSP72) и HSPD1 (HSP60)) [6, 16].

Интересно отметить, что, по данным метаанализа, несмотря на большую патогенность, CagA-положительные штаммы, по сравнению с CagA-отрицательными, легче поддаются эрадикационной терапии [17].

VacA является важным фактором вирулентности, обеспечивающим бактериальную колонизацию и выживание *H. pylori*. Его экспрессия коррелирует с экспрессией CagA. VacA вызывает клеточную вакуолизацию и считается одним из ключевых факторов в патогенезе заболеваний желудка [18]. VacA участвует в формировании внутриклеточных вакуолей, а также пор и деполяризации мембраны эпителиальных клеток. VacA нарушает функции эндосом и лизосом и вмешивается в процесс аутофагии, индуцирует апоптоз и некроз эпителиоцитов. Он способствует высвобождению IL-8, ингибирует активацию и пролиферацию T- и B-клеток и индуцирует апоптоз макрофагов с помощью ингибирования сигнального пути IFN- $\beta$  [6]. В настоящее время выделяют несколько генотипов VacA (s1, s2, m1, m2, s1m1, s1m2, s2m2 и s2m1). Считается, что полиморфизм VacA может определять клинические исходы инфекции *H. pylori*. При язвенной болезни наиболее распространенным является генотип VacA s1 [19]. У больных с хроническим гастритом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, преобладает генотип VacA s1m1. При раке желудка у лиц с *H. pylori* выявляются преимущественно генотипы VacA s1 и m1 [20].

Между факторами вирулентности *H. pylori* имеется синергизм. Например, CagA может накапливаться в аутофагосомах, поврежденных VacA [21]. Доказано, что взаимодействие между VacA, CagA и BabA значительно усиливает воспаление в желудке и связано с более высокой частотой кишечной метаплазии [22, 23].

Еще одним фактором вирулентности является воспалительный белок A наружной мембраны

(OipA). Он способствует бактериальной адгезии, колонизации, индукции многочисленных провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-17), матриксной металлопротеиназы 1 (MMP-1), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и прогрессированию воспаления в слизистой оболочке желудка [24, 25]. Экспрессия OipA регулирует синтез CagA и VacA. Считается, что OipA-положительные штаммы вызывают большее повреждение, которое зависит от длительности персистенции *H. pylori* и коррелирует с более высоким риском развития рака желудка или язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [26, 27].

### Естественная защита слизистой оболочки желудка от *H. pylori*

Различные компоненты системы защиты условно соотносятся с тремя уровнями в соответствии со структурной организацией слизистой оболочки. Предэпителиальный уровень защиты слизистой оболочки составляют вещества, которые секретируются в просвет желудочно-кишечного тракта (например, слизь, бикарбонаты, фосфолипиды, иммуноглобулины и лактоферрин). Собственно слой клеток составляет эпителиальный уровень защиты. Источником восполнения естественной убыли покровно-ямочного и железистого эпителия слизистой оболочки желудка являются стволовые клетки. Осуществление защитной функции возможно в условиях адекватного кровоснабжения и иннервации, поэтому микроциркуляторное русло относят к постэпителиальному уровню защиты.

Первым уровнем защиты слизистой оболочки желудка считается слизисто-бикарбонатный слой. Слизь состоит из двух слоев. Внутренний слой тонкий, стерильный, и его трудно удалить (прикрепленный слой). Напротив, внешний легко деквамируемый слой состоит из секретируемых муцинов, которые образуют вязкую, гелеобразную жидкость, захватывающую патогенные микроорганизмы. Муцины — группа гликозилированных гликопротеинов с высокой молекулярной массой, которые содержат высокие концентрации сериновых и треонин-связанных гликанов (О-гликанов). Муцины, ассоциированные с клеточной поверхностью, необходимы для защиты от патогенов, которые преодолели внешний слой слизи [28].

За биосинтез О-гликанов отвечает  $\alpha$ 1,4-N ацетилглюкозаминилтрансфераза ( $\alpha$ 4GnT), которая экспрессируется слизистыми клетками желудочных желез и железами Бруннера в двенадцатиперстной кишке. Муцины, содержащие терминальный  $\alpha$ 1,4-связанный N-ацетилглюкозамин ( $\alpha$ 1,4-GlcNAc) (MUC-6), обладают антихеликобактерной активностью, выступая в качестве естественного антибиотика. Влияние на рост *H. pylori* осуществляется благодаря ингибированию биосинтеза основного компонента клеточной стенки — холестерина  $\alpha$ -гликозида. *In vitro* продемонстрирована способность олигосахаридов, содержащих

$\alpha$ 1,4-GlcNAc, подавлять активность фермента холестерин  $\alpha$ -глюкозилтрансферазы и рост *H. pylori* [29, 30].

Экспрессия муцинов может меняться при различных заболеваниях желудка. При канцерогенезе наблюдается потеря экспрессии определенного паттерна муцинов, характерного для нормального эпителия. Например, при развитии полной кишечной метаплазии (тип I) наблюдается выраженная экспрессия кишечного MUC2 в бокаловидных клетках при значительном уменьшении экспрессии MUC1, MUC5AC и MUC6 в метаплазированном эпителии и повышении MUC2. Для неполного типа кишечной метаплазии характерна одновременная экспрессия MUC1, MUC5AC в бокаловидных и столбчатых клетках и MUC2 в основном в бокаловидных клетках [31].

Аберрантное гликозилирование, генетические полиморфизмы, влияющие на изменение экспрессии муцинов, в настоящее время рассматриваются как факторы, оказывающие влияние на канцерогенез желудка. В ряде работ продемонстрировано, что при кишечном типе рака желудка повышается экспрессия не только MUC2, но и MUC3, MUC4 и MUC5B наряду со снижением MUC5AC и MUC6 [32, 33]. У больных с раком желудка отмечена чрезмерная экспрессия MUC1, способного модулировать сигнальный путь Wnt [34].

*H. pylori* способен влиять на секрецию муцинов: снижает экспрессию MUC5AC на 52 %, что способствует колонизации бактерией слизистой оболочки. Одновременно экспрессия MUC6, обладающего антихеликобактерной активностью, увеличивается на 24 % и свидетельствует об активизации защитных антибактериальных механизмов в желудке [35].

Еще одной защитной антибактериальной субстанцией слизистого слоя считается фактор «трилистника» 2 (trefoil factor 2, TFF2), секретлируемый железами желудка [36]. TFF2 является Са-независимым рН-устойчивым лектином, который связывается с О-гликанами на MUC6 [37]. У пациентов с инфекцией *H. pylori* выявляется повышенная экспрессия TFF2 и MUC6 в эпителии желудка. Считается, что секретлируемый TFF2 контролирует восстановление эпителия и регулирует воспалительную мононуклеарную инфильтрацию при хеликобактерной инфекции [38]. TFF2 выступает в качестве медиатора, который усиливает ингибирующее действие  $\alpha$ GlcNAc на образование основного компонента клеточной стенки *H. pylori*, холестерил  $\alpha$ -d-глюкопиранозида. Защитная роль фактора «трилистника» подтверждается быстрым развитием дисплазии в пилорическом отделе желудка у мышей TFF2<sup>-/-</sup>, инфицированных *H. pylori* [39].

Эпителиальный уровень защиты слизистой оболочки желудка представлен в том числе белками плотных контактов, которые участвуют в обеспечении нормальной проницаемости эпителия. Повышение проницаемости приводит к проникновению различных веществ в подслизистый слой,

активации иммунной системы, развитию гастрита, метаплазии и канцерогенезу [40, 41]. *H. pylori* благодаря своим факторам вирулентности способен взаимодействовать с белками плотных контактов и нарушать их функционирование [42].

Таким образом, учитывая роль повышенной проницаемости эпителия в развитии и поддержании воспаления в желудке, патогенетически обоснованной является цитопротективная терапия.

### Основные биологические эффекты ребамипида

Ребамипид является оптически активным производным  $\alpha$ -аминокислоты 2(1H)-хинолинона. Способность препарата влиять на все три уровня защиты слизистой оболочки желудка обуславливает его цитопротективный эффект. На сегодняшний день ребамипид обладает большой доказательной базой, которая постоянно расширяется, демонстрируя его высокую многогранную эффективность при заболеваниях не только желудка, но также пищевода и кишки.

Ребамипид оказывает прямое влияние на секрецию желудочной слизи, способствует увеличению продукции простагландинов (простагландина E2 и простагличина) и муцина [43, 44]. К. Iijima et al. показали, что четырехнедельная терапия ребамипидом приводит у *H. pylori*-негативных здоровых добровольцев к двукратному увеличению продукции муцина в желудочной слизи после стимуляции гастрином [43].

Н. Suetsugu et al. изучили влияние ребамипида на секрецию желудочной слизи путем влияния на ген рецептора простагландина EP4 (EP4) [45]. Известно, что простагличин E2 (PGE2) играет важную роль в регуляции секреции слизи. Увеличение секреции происходит благодаря влиянию PGE2 на EP4. Авторами было отмечено, что пероральный прием ребамипида значительно увеличил экспрессию гена EP4 в антральном отделе желудка крыс. Также было отмечено увеличение толщины поверхностной слизи и профилактики стресс-индуцированного язвообразования в слизистой оболочке желудка. *In vitro* выявлено значительное увеличение экспрессии гена EP4 в нормальной линии клеток слизистой оболочки желудка крысы, а PGE2 значительно увеличил продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том, что ребамипид стимулирует экспрессию гена EP4, что способствует увеличению секреции желудочной слизи в слизистой оболочке антрального отдела желудка [45].

В эксперименте при воздействии этанола на желудок крыс ребамипид активировал аутофагию, уменьшал окислительный стресс, снижал скорость апоптоза, существенно улучшал показатели стресса эндоплазматического ретикула [46].

Способность ребамипида подавлять адгезию *H. pylori* к эпителиоцитам была продемонстрирована

S. Hayashi et al. [47]. В данном исследовании использовали клетки MKN-28 и MKN-45, полученные из карциномы желудка человека. Было выявлено значительное ингибирование адгезии *H. pylori* после предварительной обработки этих клеток 100 мкг/мл ребамипида в течение полутора часов по сравнению с контрольной группой. Также было отмечено, что данная концентрация препарата не влияла на жизнеспособность клеток MKN-28 и MKN-45. Антиадгезионный механизм ребамипида, возможно, может быть обусловлен его некоторым структурным сходством с адгезинами *H. pylori*.

*H. pylori* активирует нейтрофилы в слизистой оболочке, которые вырабатывают кислородные радикалы, повреждающие эпителиоциты в желудке. Ребамипид, благодаря способности улавливать кислородные радикалы, уменьшает повреждение клеток слизистой оболочки желудка [48]. Промонстрирована способность ребамипида подавлять экспрессию ИЛ-8 и матричной металлопротеиназы-9, выработка которых индуцируется *H. pylori*. В нескольких работах отмечена защита эпителиальных клеток от CagA-индуцированных эффектов, восстановление межклеточных контактов [49, 50].

Внимания заслуживает канцеропреентивный эффект ребамипида. Н. Tsukamoto et al. в экспериментальной модели на крысах оценили влияние ребамипида на канцерогенез, вызванный N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином (MNNG) [51]. Животные были разделены на четыре группы в зависимости от приема ребамипида (по 5 мг/кг/сут) и/или мутагена MNNG. Через 50 недель у крыс, получавших ребамипид и мутаген, рак желудка выявлялся достоверно реже, чем в группе, получавшей только мутаген. Таким образом, авторы пришли к выводу, что ребамипид подавляет канцерогенез, индуцированный N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином. Кроме того, канцеропреентивный эффект ребамипида может быть связан с подавлением экспрессии фосфолипазы D (PLD), которая в большом количестве обнаруживается при раке [52]. Ребамипид способствует снижению экспрессии PLD1, так и PLD2, ингибируя их ферментативную активность, а также ингибирует активацию ядерного фактора каппа В (NF-κB), который, в свою очередь, увеличивает экспрессию PLD1.

По мнению некоторых авторов, с целью канцеропреентивии продолжительность приема данного препарата должна быть не менее 26 недель [53].

G.H. Seo et al. провели популяционное когортное исследование 711 пациентов, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу ранних новообразований желудка [54]. Было выявлено, что назначение высоких доз ребамипида (900 мг/сут) ассоциировано со снижением риска развития рака желудка в этой группе высокого риска (отношение шансов (ОШ) — 0,858; 95%-ный

доверительный интервал (95% ДИ): 0,739–0,998;  $p = 0,043$ ).

X. Han et al. продемонстрировали улучшение состояния слизистой оболочки желудка, оцененной по шкале Ланза, уменьшение воспаления, степени метаплазии и интраэпителиальной неоплазии низкой степени на фоне терапии ребамипидом [55]. В данной работе также продемонстрировано снижение экспрессии маркеров кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка: фактора «трилистника» 3 (TFF3) и транскрипционного фактора CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2).

### Ребамипид для повышения эффективности эрадикационной терапии

Добавление ребамипида (Ребагита) в схему эрадикационной терапии в настоящее время рассматривается как один из методов, повышающих ее эффективность [3, 56]. Данное утверждение основано на результатах трех метаанализов, два из которых систематизировали данные из разных регионов мира, а третий — в российской популяции [57–59]. В 6 (611 пациентов) и 11 (1227 пациентов) рандомизированных контролируемых исследованиях было показано достоверное повышение эффективности лечения у пациентов, получающих ребамипид (ОШ = 1,737; 95% ДИ: 1,194–2,527 и ОШ = 1,753; 95% ДИ: 1,312–2,343) [57, 58]. В Российской Федерации эффективность эрадикации при добавлении данного препарата составила 90,376 % (95% ДИ: 86,311–93,560) по сравнению с 81,681 % (95% ДИ: 76,499–86,141) без ребамипида [59]. Согласно имеющимся данным, включение ребамипида в схему лечения при назначении стандартной тройной терапии и висмута трикалия дигидрата позволяет достичь показателей успешной эрадикации более 95 % [60, 61].

Помимо повышения эффективности эрадикации, добавление ребамипида в современные схемы лечения *H. pylori* приводит к снижению в слизистой оболочке желудка уровней IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, фактора, активирующего нейтрофилы (GRO-α), и хемокинов, выделяемых Т-клетками при активации (RANTES) [62].

Нельзя не отметить целесообразность продолжения приема данного препарата после завершения курса антихеликобактерного лечения, особенно у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки [63, 64]. Это объясняется сохранением хронического воспаления в желудке, которое может способствовать прогрессированию предраковых изменений слизистой оболочки даже после успешной эрадикации инфекции *H. pylori* [65, 66]. Исследования, посвященные данному вопросу, показывают, что через год только у 13,2 % происходит восстановление структуры слизистой оболочки и полная редукция воспалительных изменений [67, 68]. У половины больных (58,6 %) в гастробиоптатах наблюдается частичное уменьшение

воспалительного мононуклеарного инфильтрата, который определяет темпы обновления клеток эпителия слизистой оболочки желудка, в то время как у 28,2 % выраженность воспалительных изменений остается прежней. К. Naguma et al. продемонстрировали, что длительное лечение ребамипидом улучшает не только гистологическую картину слизистой оболочки желудка, но и снижает уровень гастрина в сыворотке крови [69]. У пациентов, получавших ребамипид, по сравнению с контрольной группой отмечено значительное снижение инфильтрации мононуклеарными клетками в антральном отделе и теле желудка, а также уменьшение инфильтрации нейтрофилами в антральном отделе. Данные изменения происходят параллельно со снижением продукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS).

Т. Kamada et al. отметили уменьшение хронического воспаления малой кривизны желудка у пациентов, принимавших ребамипид в течение года после успешной эрадикации инфекции *H. pylori* [70].

Таким образом, длительный прием ребамипида как после эрадикационной терапии, так и при персистенции *H. pylori* эффективен для уменьшения гистологических показателей воспаления в результате снижения нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации [60, 69–71]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, продолжительность курса ребамипида (Ребагита) после эрадикационной терапии составляет от 4 до 8 недель в соответствии с инструкцией по применению [72], хотя в ряде клинических исследований продемонстрирована

эффективность и безопасность более длительных курсов (6–12 месяцев) [54, 70].

## Заключение

Эрадикационная терапия служит этиологическим лечением заболеваний желудка, связанных с инфекцией *H. pylori*. Способность *H. pylori* индуцировать воспаление, системно снижать защиту слизистой оболочки желудка, влиять на эпителиальную проницаемость считается основанием для назначения эпителиопротективной терапии. Важную роль в защите слизистой оболочки играют слой слизи, муцины и О-гликаны, препятствующие адгезии *H. pylori*. На сегодняшний день к препаратам, способным оказывать влияние на эпителиальную проницаемость, увеличивать резистентность слизистой оболочки желудка, повышать эффективность эрадикационной терапии, уменьшать воспаление в постэрадикационном периоде, относится ребамипид. Можно предположить, что данные эффекты реализуются благодаря способности ребамипида стимулировать экспрессию гена *EP4*, повышать синтез эндогенных простагландинов, муцинов, содержащих О-гликаны, уменьшать окислительный стресс, нормализовать аутофагию и апоптоз. Имеющаяся на сегодняшний день доказательная база эффективности ребамипида позволила включить препарат в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита, язвенной болезни у взрослых как для увеличения эффективности схем эрадикационной терапии *H. pylori*, так и для длительной цитопротективной терапии.

## Литература / References

1. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., Kuo C.L., Chang Y.Y., Meng F.T., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605–19. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.022
2. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voinovan I., Skibo I., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
4. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4867–78. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4867
5. Can F., Karahan C., Dolapci I., Demirbilek M., Tekeleli A., Arslan H. Urease activity and urea gene sequencing of coccoid forms of *H. pylori* induced by different factors. *Curr Microbiol*. 2008;56(2):150–5. DOI: 10.1007/s00284-007-9047-y
6. Baj J., Forma A., Sitarz M., Portincasa P., Garruti G., Krasowska D., et al. *Helicobacter pylori* virulence factors – mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells*. 2020;10(1):27. DOI: 10.3390/cells10010027
7. Rad R., Gerhard M., Lang R., Schöninger M., Rösch T., Schepp W., et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol*. 2002;168(6):3033–41. DOI: 10.4049/jimmunol.168.6.3033
8. Lindén S., Nordman H., Hedenbro J., Hurtig M., Borén T., Carlstedt I. Strain- and blood group-dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric MUC5AC glycoforms. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1923–30. DOI: 10.1053/gast.2002.37076
9. Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduode-

- nal disease. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(3):174–81. DOI: 10.3855/jidc.259
10. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* SabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One.* 2017;12(8):e0184046. DOI: 10.1371/journal.pone.0184046
  11. Edwards N.J., Monteiro M.A., Faller G., Walsh E.J., Moran A.P., Roberts I.S., et al. Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol Microbiol.* 2000;35(6):1530–9. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01823.x
  12. Ferreira R.M., Pinto-Ribeiro I., Wen X., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M., Carneiro F., et al. *Helicobacter pylori* cagA promoter region sequences influence CagA expression and interleukin 8 secretion. *J Infect Dis.* 2015;213(4):669–73. DOI: 10.1093/infdis/jiv467
  13. Eskandari-Nasab E., Sepanjnia A., Moghadampour M., Hadadi-Fishani M., Rezaeifar A., Asadi-Saghandi A., et al. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in *Helicobacter pylori*-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. *Scand J Infect Dis.* 2012;45(5):342–9. DOI: 10.3109/00365548.2012.737930
  14. Bergé C., Terradot L. Structural insights into *Helicobacter pylori* Cag protein interactions with host cell factors. In: Current topics in microbiology and immunology molecular pathogenesis and signal transduction by *Helicobacter pylori*. Springer; Cham, Switzerland; 2017:129–47.
  15. Choi S.I., Yoon C., Park M.R., Lee D., Kook M.-C., Lin J.-X., et al. CDX1 expression induced by CagA-expressing *Helicobacter pylori* promotes gastric tumorigenesis. *Mol Cancer Res.* 2019;17(11):2169–83. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0181
  16. Lang B.J., Gorrell R.J., Tafreshi M., Hatakeyama M., Kwok T., Price J.T. The *Helicobacter pylori* cytotoxin CagA is essential for suppressing host heat shock protein expression. *Cell Stress Chaperones.* 2016;21(3):523–33. DOI: 10.1007/s12192-016-0680-x
  17. Wang D., Li Q., Gong Y., Yuan Y. The association between vacA or cagA status and eradication outcome of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177455. DOI: 10.1371/journal.pone.0177455
  18. Kobayashi M., Lee H., Nakayama J., Fukuda M. Roles of gastric mucin-type O-glycans in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Glycobiology.* 2009;19(5):453–61. DOI: 10.1093/glycob/cwp004
  19. Keikha M., Ali-Hassanzadeh M., Karbalaee M. Association of *Helicobacter pylori* vacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):266. DOI: 10.1186/s12876-020-01406-9
  20. Román-Román A., Martínez-Carrillo D.N., Atrisco-Morales J., Azúcar-Heziquio J.C., Cuevas-Caballero A.S., Castañón-Sánchez C.A., et al. *Helicobacter pylori* vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut Pathog.* 2017;9:18. DOI: 10.1186/s13099-017-0167-z
  21. Abdullah M., Greenfield L.K., Bronte-Tinkew D., Capurro M.I., Rizzuti D., Jones N.L. VacA promotes CagA accumulation in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection. *Sci Rep.* 2019;9(1):38. DOI: 10.1038/s41598-018-37095-4
  22. Bridge D.R., Merrell D.S. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. *Gut Microb.* 2013;4(2):101–17. DOI: 10.4161/gmic.23797
  23. Zambon C.-F. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2003;56(4):287–91. DOI: 10.1136/jcp.56.4.287
  24. Yamaoka Y., Kwon D.H., Graham D.Y. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(13):7533–8. DOI: 10.1073/pnas.130079797
  25. Zhao Q., Yin W., Zhao R., Wang Y., Song C., Wang H., et al. Outer inflammatory protein of *Helicobacter pylori* impacts IL-8 expression, adherence, cell apoptosis and cell cycle of gastric cells independent of its copy number. *Med Microbiol Immunol.* 2020;209(5):621–30. DOI: 10.1007/s00430-020-00688-w
  26. Al-Maleki A.R., Loke M.F., Lui S.Y., Ramli N.S.K., Khosravi Y., Ng C.G., et al. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A (OipA) suppresses apoptosis of AGS gastric cells *in vitro*. *Cell Microbiol.* 2017;19(12):e12771. DOI: 10.1111/cmi.12771
  27. Sallas M.L., Santos M.P.D., Orcini W.A., David É.B., Peruquetti R.L., Payão S.L.M., et al. Status (on/off) of oipA gene: Their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins. *Arch Microbiol.* 2018;201(1):93–7. DOI: 10.1007/s00203-018-1580-5
  28. Mohideen F.I., Mahal L.K. Infection and the glycome – new insights into host response. *ACS Infect Dis.* 2024;10(8):2540–50. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00315
  29. Lee H., Kobayashi M., Wang P., Nakayama J., Seeburger P.H., Fukuda M. Expression cloning of cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase, a unique enzyme that can be inhibited by natural antibiotic gastric mucin O-glycans, from *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;349(4):1235–41. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.145
  30. Lee H., Wang P., Hoshino H., Ito Y., Kobayashi M., Nakayama J., et al.  $\alpha$ 1,4GlcNAc-capped mucin-type O-glycan inhibits cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase from *Helicobacter pylori* and suppresses *H. pylori* growth. *Glycobiology.* 2008;18(7):549–58. DOI: 10.1093/glycob/cwn037
  31. Reis C.A., David L., Correa P., Carneiro F., de Bolós C., Garcia E., et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res.* 1999;59(5):1003–7.
  32. Pinto-de-Sousa J., David L., Reis C.A., Gomes R., Silva L., Pimenta A. Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. *Virchows Arch.* 2002;440(3):304–10. DOI: 10.1007/s00428-001-0548-y
  33. Utsunomiya T., Yonezawa S., Sakamoto H., Kitamura H., Hokita S., Aiko T., et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: Its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res.* 1998;4(11):2605–14.
  34. Kufe D.W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: Activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(9):1073–81. DOI: 10.1038/onc.2012.158
  35. Niv Y., Banić M. Gastric barrier function and toxic damage. *Dig Dis.* 2014;32(3):235–42. DOI: 10.1159/000357855
  36. Morozov V., Borkowski J., Hanisch F.G. The double face of mucin-type O-glycans in lectin-mediated infection and immunity. *Molecules.* 2018;23(5):1151. DOI: 10.3390/molecules23051151
  37. Hanisch F.-G., Bonar D., Schloerer N., Schrotten H. Human trefoil factor 2 is a lectin that binds  $\alpha$ -GlcNAc-capped mucin glycans with antibiotic activity against *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem.* 2014;289(40):27363–75. DOI: 10.1074/jbc.M114.597757
  38. Playford R.J., Marchbank T., Chinery R., Evison R., Pignatelli M., Boulton R.A., et al. Human spasmodic polypeptide is a cytoprotective agent that stimulates cell migration. *Gastroenterology.* 1995;108(1):108–16. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90014-4
  39. Fox J.G., Rogers A.B., Whary M.T., Ge Z., Ohtani M., Jones E.K., et al. Accelerated progression of gastritis to dysplasia in the pyloric antrum of TFF2  $-/-$  C57BL/6 x Sv129 *Helicobacter pylori*-infected mice. *Am J Pathol.* 2007;171(5):1520–8. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070249
  40. Lu Y., Jing J., Sun L., Gong Y., Chen M., Wang Z., et al. Expression of claudin-11, -23 in different gastric tissues and its relationship with the risk and prognosis of gastric

- cancer. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174476. DOI: 10.1371/journal.pone.0174476
41. Khazaaleh S., Alomari M., Rashid M.U., Castaneda D., Castro F.J. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(1):33–9. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23015
  42. Zhang Y., Zhang J., Xia Y., Sun J. Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia*. 2023;35:100847. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100847
  43. Iijima K., Ichikawa T., Okada S. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: Evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci*. 2009;54(7):1500–7. DOI: 10.1007/s10620-008-0507-4
  44. Ishihara K., Komuro Y., Nishiyama N., Yamasaki K., Hotta K. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(12):1462–6.
  45. Suetsugu H., Ishihara S., Moriyama N., Kazumori H., Adachi K., Fukuda R., et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–7. DOI: 10.1067/mlc.2000.107303
  46. He Q., Liu M., Rong Z., Liang H., Xu X., Sun S., et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
  47. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M., et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–9. DOI: 10.1128/AAC.42.8.1895
  48. Han B.G., Kim H.S., Rhee K.H., Han H.S., Chung M.H. Effects of rebamipide on gastric cell damage by *Helicobacter pylori*-stimulated human neutrophils. *Pharmacol Res*. 1995;32(4):201–7. DOI: 10.1016/s1043-6618(05)80023-4
  49. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W., et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
  50. Kang D.W., Noh Y.N., Hwang W.C., Choi K.Y., Min D.S. Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-induced self-renewal capacity via modulation of  $\beta$ -catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol*. 2016;113:36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003
  51. Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T., Hayashi N., Ozeki K., Ebi M., et al. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67(3):271–7. DOI: 10.1016/j.etp.2015.01.003
  52. Kang D.W., Min G., Park D.Y., Hong K.W., Min D.S. Rebamipide-induced down-regulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med*. 2010;42(8):555–64. DOI: 10.3858/emmm.2010.42.8.056
  53. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. Терапевтический архив. 2017;89(4):101–9. [Mayev I.V., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(4):101–9. (In Russ.)].
  54. Seo G.H., Lee H. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
  55. Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
  56. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
  57. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
  58. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
  59. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., et al. Effectiveness of rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
  60. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П. и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):7–23. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., et al. *H. pylori*-associated gastritis, gastritis after *H. pylori* eradication and *H. pylori*-negative gastritis: Algorithm of diagnosis and treatment (Literature review and resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):7–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23
  61. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Voinov I.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: Results from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). In: European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG). Abstracts. *Microb Health Dis*. 2024;6:e1023. DOI: 10.26355/mhd\_2024\_1023
  62. Hahm K.B., Lee K.J., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Yim H., et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):192S–7S.
  63. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl 4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
  64. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., et al.; Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: A randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial. *J Gastroenterol.* 2007;42(8):690–3. DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2
65. Лапина Т.Л., Тертышный А.С., Насретдинова Э.Р., Картавенко И.М., Параскевова А.В., Юрьева Е.Ю. и др. Итоги длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(4):101–8. [Lapina T.L., Tertychny A.S., Nasretdinova E.R., Kartavenko I.M., Paraskevo A.V., Yur'yeva Ye.Yu., et al. Results of long-term follow-up of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(4):101–8. (In Russ.)].
  66. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):81–7. [Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):81–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
  67. Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач.* 2011;7:14–31. [Livzan M.A., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* — simple traces or serious consequences? *Lechashchii Vrach.* 2011;7:14–31. (In Russ.)].
  68. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии.* 2005;67(3):17–21. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Predvechnaya I.K., Novikova L.D. Morphology of surface and atrophic gastritis in eradication of *Helicobacter pylori*. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2005;67(3):17–21. (In Russ.)].
  69. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
  70. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Mura T., Matsumoto H., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146
  71. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В. и др. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):7–14. [Martynov A.I., Sheptulin A.A., Maev I.V., Kazyulin A.N., Karateev A.E., Melekhov A.V., et al. New prospects of cytoprotection in the treatment and prevention of gastric and intestinal diseases (Resolution of an Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14
  72. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

### Сведения об авторах

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

**Румянцева Диана Евгеньевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Лапина Татьяна Львовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### Information about the authors

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

**Diana E. Rumyantseva\*** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Tatiana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Contact information: lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

### Вклад авторов

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Сбор и обработка материалов:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Написание текста:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Редактирование:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Румянцева Д.Е.

### Authors' contributions

**Concept and formulating the purpose of a literature review:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L.

**Collection and processing of the material:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L.

**Writing of the text:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L.

**Editing:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Lapina T.L.

**Proof checking and approval with the authors:** Rumyantseva D.E.

Поступила: 22.08.2024 Принята: 24.10.2024 Опубликовано: 30.04.2025  
Submitted: 22.08.2024 Accepted: 24.10.2024 Published: 30.04.2025



# Cytoprotection of the Gastric Mucosa and Eradication Therapy of *Helicobacter pylori* Infection: Points of Conjugation

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rummyantseva\*, Tatiana L. Lapina

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

**Aim:** to present data on the main components of gastric mucosal protection and the possibilities of *H. pylori* eradication and cytoprotective pharmacotherapy for its restoration.

**Key points.** The various components of the protection system correspond to the pre-epithelial, epithelial and post-epithelial levels in accordance with the structural organization of the gastric mucosa. Colonization of the gastric mucosa by *H. pylori* and the development of acute and chronic gastritis are possible due to a number of factors, including the form of the bacterium, the presence of virulence factors (CagA, VacA, OipA), and adhesion proteins (BabA, SabA). *H. pylori* has a negative effect on all levels of protection of the gastroduodenal mucosa, for example, it affects the secretion of mucins, disrupts the tight junction proteins functioning. Eradication of *H. pylori* infection eliminates its negative effects. An increase in the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy is achieved by including rebamipide in therapy regimens. In the Russian Federation the eradication efficiency with the addition of rebamipide to treatment was 90.38 % compared with 81.68 % without rebamipide. The inclusion of rebamipide in the treatment regimen when prescribing standard triple therapy with bismuth tricalcium dicitrate allows achieving successful eradication rates of more than 95 %. The cytoprotective properties of rebamipide are due to an increase in the synthesis of endogenous prostaglandins, mucins containing O-glycans, and a decrease in oxidative stress and inflammation.

**Conclusion.** Eradication of *H. pylori* infection helps restore the protective properties of the gastric mucosa. Rebamipide, when included in *H. pylori* eradication therapy regimens, increases its effectiveness. The cytoprotective effects of rebamipide make it possible to prescribe it for long-term treatment of post-eradication gastritis.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, mucin, prostaglandins, *H. pylori* eradication therapy, rebamipide

**Conflict of interest:** this publication is supported by PRO.MED.CS.

**For citation:** Trukhmanov A.S., Rummyantseva D.E., Lapina T.L. Cytoprotection of the Gastric Mucosa and Eradication Therapy of *Helicobacter Pylori* Infection: Points of Conjugation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):119–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-119-128>

## Цитопротекция слизистой оболочки желудка и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: точки сопряжения

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева\*, Т.Л. Лапина

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

**Цель:** представить данные об основных компонентах защиты слизистой оболочки желудка и возможностях эрадикации *H. pylori* и цитопротективной фармакотерапии для ее восстановления.

**Основные положения.** Различные компоненты системы защиты соотносятся с предэпителиальным, эпителиальным и постэпителиальным уровнями в соответствии со структурной организацией слизистой оболочки желудка. Колонизация *H. pylori* слизистой оболочки желудка, развитие острого и хронического гастрита возможны благодаря целому ряду факторов, к которым относится форма бактерии, наличие факторов вирулентности (CagA, VacA, OipA), белков адгезии (BabA, SabA). *H. pylori* оказывает негативное воздействие на все уровни защиты gastroduodenальной слизистой оболочки, например влияет на секрецию муцинов, нарушает функционирование белков плотных контактов. Эрадикация инфекции *H. pylori* нивелирует его негативные эффекты. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* достигается включением в схемы терапии ребамипида. В Российской Федерации эффективность эрадикации при добавлении ребамипида к лечению составила 90,38 % по сравнению с 81,68 % без ребамипида. Включение ребамипида в схему лечения при назначении стандартной тройной терапии с висмутом трикалия дидитратом позволяет достичь показателей успешной эрадикации более 95 %. Цитопротективные свойства ребамипида обусловлены повышением синтеза эндогенных простагландинов, муцинов, содержащих О-гликаны, уменьшением окисли-

тельного стресса и воспаления.

**Заключение.** Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует восстановлению защитных свойств слизистой оболочки желудка. Ребамипид при включении в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность. Цитопротективные эффекты ребамипида позволяют назначать его при постэрадикационном гастрите на длительный срок.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, муцин, простагландины, эрадикационная терапия *H. pylori*, ребамипид  
**Конфликт интересов:** опубликовано при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

**Для цитирования:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л. Цитопротекция слизистой оболочки желудка и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: точки сопряжения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):119–128. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-119-128>

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — is a gram-negative, spiral-shaped, microaerophilic bacterium that colonizes the gastric mucosa. The global prevalence of *H. pylori* infection is estimated at 43.9 %, while in Russian Federation, it is slightly lower — at 38.8 % [1, 2]. *H. pylori* is a recognized etiological agent of gastritis, which serves as a precursor for various diseases associated with the infection, including gastric cancer [3]. Over the past three decades, the prevalence of *H. pylori* infection in adults has been declining, likely due to public health efforts aimed at reducing the incidence of gastric cancer.

#### Virulence and pathogenicity factors of *H. pylori*

The colonization of the gastric mucosa by *H. pylori* and the development of acute and chronic gastritis are facilitated by several factors, including its shape, virulence factors, and adhesive proteins. *H. pylori* exists in three morphological forms: *S*-shaped, *U*-shaped, and *C*-shaped (intermediate or transitional), as well as coccoid forms [4]. Studies indicate that spiral forms of *H. pylori* exhibit the highest urease activity [5]. Meanwhile, coccoid, *C*-shaped, and *U*-shaped forms demonstrate greater resistance to a wide pH range, maintain virulence, and better tolerate adverse factors, including antibacterial agents. The bacterium's spiral shape and flagella allow it to move freely within the gastric mucus layer. Furthermore, its ability to transition from a spiral to a coccoid form enhances its survival by facilitating colonization of the mucous layer [6]. This transformation into coccoid forms occurs under nutrient depletion or exposure to antibiotics and antisecretory drugs. Epidemiologically, the capacity of *H. pylori* to adopt *C*-shaped and *U*-shaped forms and enter a dormant state is significant for its persistence and potential for reinfection [4].

*H. pylori* adheres to epithelial cells through the expression of surface proteins that mediate tight attachment. Notable among these are the blood group antigen-binding adhesin (BabA), which binds to Leb antigens on epithelial cells, and

sialic acid-binding adhesin (SabA) [6]. BabA facilitates *H. pylori* adhesion to epithelial cells and promotes the delivery of virulence factors, such as CagA and VacA, into host cells. Additionally, BabA stimulates inflammatory and immune responses (e.g., IL-8 production and granulocyte infiltration), leading to direct or indirect damage to the gastric mucosa [7]. Some researchers suggest that BabA is involved in the binding of *H. pylori* to mucin MUC5AC in the gastric epithelium [8].

SabA is expressed in approximately 40 % of *H. pylori* strains and is associated with bacterial colonization density. This adhesin contributes to inflammation, severe intestinal metaplasia, and gastric carcinogenesis by inducing excessive neutrophil infiltration, mucosal atrophy, and oxidative damage [9]. Furthermore, S. Kato et al. demonstrated that increased SabA expression in *H. pylori*-infected patients serves as a trigger for iron deficiency [10].

*H. pylori* lipopolysaccharides exhibit structural homology with Leb antigens on gastric epithelial cells. This antigenic mimicry masks the bacterium, potentially leading to immune tolerance and facilitating colonization of the gastric mucosa [11].

One of the principal virulence factors of *H. pylori* is the cytotoxin-associated gene A (*CagA*). CagA is an effector protein encoded by the *cag* pathogenicity island (*cag* PAI), which plays a pivotal role in gastric carcinogenesis. CagA is translocated into epithelial cells via type IV secretion system (T4SS) pili. *H. pylori* strains can be classified as CagA-positive or CagA-negative, with the former demonstrating greater pathogenicity. There are several CagA genotypes that correlate with the ethnicity of patients and exhibit varying degrees of expression of interleukin-8 (IL-8) and cytotoxins, inflammatory response, or apoptosis in gastric epithelial cells [6]. CagA-positive strains are associated with increased IL-8 and IL-12 levels in serum, heightened inflammatory changes in the gastric mucosa, and worse clinical outcomes [12, 13]. CagA promotes carcinogenesis by inducing overexpression of the transcription factor CDX1, exerting anti-apoptotic effects, and interacting

with tumor suppressor proteins such as RUNX3 and ASPP2 [14, 15]. Additional mechanisms include the suppression of programmed cell death protein 4 (PDCD4), hyperactivation of fibroblasts, reduced activity of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), downregulation of microRNA-134, and alterations in pathways involving Yes-associated protein (YAP) and Afadin. Moreover, CagA impacts heat shock proteins (e.g., HSPH1, HSPA1A, HSPD1), further contributing to gastric mucosal neoplastic progression [6, 16].

It is noteworthy that, despite their higher pathogenicity, CagA-positive *H. pylori* strains are more susceptible to eradication compared to CagA-negative strains [17].

The vacuolating cytotoxin (VacA) is a critical virulence factor that promotes bacterial colonization and survival of *H. pylori*. Its expression is closely associated with that of CagA. VacA induces cellular vacuolization and plays a central role in the pathogenesis of gastric diseases [18]. It participates in pore formation, intracellular vacuole development, epithelial cell membrane depolarization, autophagy, apoptosis, and necrosis. VacA also induces the release of interleukin-8 (IL-8), inhibits T- and B-cell activity and proliferation, impairs IFN- $\beta$  signaling that triggers macrophage apoptosis, and prevents cell elongation by suppressing Erk1/2 kinase pathways [6]. Several VacA genotypes have been identified, including s1, s2, m1, m2, s1m1, s1m2, s2m2, and s2m1. Polymorphisms in VacA are believed to influence the clinical phenotype of *H. pylori* infection. Among infected individuals, the VacA s1 genotype is most prevalent and is strongly associated with peptic ulcer disease [19]. The s1m1 genotype predominates in patients with chronic gastritis linked to *H. pylori* infection, while the s1 and m1 genotypes are frequently detected in gastric cancer patients [20].

There is a synergy between the virulence factors of *H. pylori*. For example, CagA can accumulate in autophagosomes damaged by VacA [21]. It has been proven that the interaction between VacA, CagA, and BabA significantly increases inflammation in the stomach and is associated with a higher incidence of intestinal metaplasia [22, 23].

Another virulence factor is the outer membrane inflammatory protein A (OipA). It promotes bacterial adhesion, colonization, and the induction of numerous pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, and IL-17), matrix metalloproteinase 1 (MMP-1), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and the progression of inflammation in the gastric mucosa [24, 25]. OipA expression regulates the synthesis of CagA and VacA. It is believed that OipA-positive strains cause greater damage, which

depends on the duration of *H. pylori* persistence and correlates with a higher risk of developing stomach cancer or peptic ulcer of the stomach and duodenum [26, 27].

### Natural defense mechanisms of the stomach against *H. pylori*

The various components of the protection system are conventionally correlated with three levels in accordance with the structural organization of the mucous membrane. The preepithelial level of mucosal protection consists of substances that are secreted into the lumen of the gastrointestinal tract (for example, mucus, bicarbonates, phospholipids, immunoglobulins, and lactoferrin). The actual cell layer is the epithelial layer of protection. Stem cells are a source of replenishment of the natural loss of the integumentary and glandular epithelium of the gastric mucosa. The protective function is possible under conditions of adequate blood supply and innervation; therefore, the microcirculatory system is classified as a postepithelial level of protection.

The first level of protection of the gastric mucosa is considered to be the mucosal bicarbonate layer. The mucus consists of two layers. The inner layer is thin, sterile and difficult to remove (attached layer). On the contrary, the outer easily deformable layer consists of secreted mucins, which form a viscous, gel-like liquid that captures pathogenic microorganisms. Mucins are a group of glycosylated glycoproteins with high molecular weight that contain high concentrations of serine and threonine-bound glycans (O-glycans). Mucins associated with the cell surface are necessary for protection against pathogens that have overcome the outer layer of mucus [28].

Alpha1.4-N acetylglucosaminyltransferase ( $\alpha$ 4GnT) is responsible for the biosynthesis of O-glycans, which is expressed by the mucous cells of the gastric glands and the Brunner glands in the duodenum. Mucins containing terminal  $\alpha$ 1,4-linked N-acetylglucosamine ( $\alpha$ 1,4-GlcNAc) (MUC-6) have anti-helicobacter activity, acting as a natural antibiotic. Impact on the growth of *H. pylori* is carried out by inhibiting the biosynthesis of the main component of the cell wall, cholesterol  $\alpha$ -glycoside. *In vitro*, the ability of oligosaccharides containing  $\alpha$ 1,4-GlcNAc to suppress the activity of the enzyme cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase and the growth of *H. pylori* has been demonstrated [29, 30].

The expression of mucins can change in various diseases of the stomach. During carcinogenesis, there is a loss of expression of a certain pattern of mucins characteristic of normal epithelium. For example, with the development of complete intestinal metaplasia (type I), there is a pronounced

expression of intestinal MUC2 in goblet cells, with a significant decrease in the expression of MUC1, MUC5AC and MUC6 in the metaplastic epithelium. and an increase in MUC2. Incomplete intestinal metaplasia type is characterized by simultaneous expression of MUC1, MUC5AC in goblet and columnar cells, MUC2 mainly in goblet cells [31].

Aberrant glycosylation, genetic polymorphisms affecting changes in mucin expression, are currently considered as factors influencing gastric carcinogenesis. A number of studies have demonstrated that the intestinal type of gastric cancer increases the expression of not only MUC2, but also MUC3, MUC4, and MUC5B, along with a decrease in MUC5AC and MUC6 [32, 33]. Overexpression of MUC1, capable of modulating the Wnt signaling pathway, was noted in patients with gastric cancer [34].

*H. pylori* is able to influence the secretion of mucins: it reduces the expression of MUC5AC by 52 %, which contributes to the colonization of the mucous membrane by the bacterium. At the same time, the expression of MUC6, which has anti-helicobacter activity, increases by 24 % and indicates the activation of protective antibacterial mechanisms in the stomach [35].

Trefoil factor 2 (TFF2), secreted by the glands of the stomach, is considered to be another protective antibacterial substance of the mucous layer [36]. TFF2 is a Ca-independent, pH-stable lectin that binds to O-glycans on MUC6 [37]. Patients with *H. pylori* infection show increased expression of TFF2 and MUC6 in the gastric epithelium. Secreted TFF2 is believed to control epithelial repair and regulate inflammatory mononuclear infiltration in *Helicobacter pylori* infection [38]. TFF2 acts as a mediator that enhances the inhibitory effect of aGlcNAc on the formation of the main component of the cell wall of *H. pylori*, cholesterol  $\alpha$ -d-glucopyranoside. The protective role of trefoil factor is confirmed by the rapid development of dysplasia in the pyloric region of the stomach in TFF2<sup>-/-</sup> mice infected with *H. pylori* [39].

The epithelial level of protection of the gastric mucosa is represented, among other things, by tight epithelial junction proteins, which are involved in ensuring the normal permeability of the epithelium. Increased permeability leads to the penetration of various substances into the submucosa, activation of the immune system, development of gastritis, metaplasia, and carcinogenesis [40, 41]. *H. pylori*, due to its virulence factors, is able to interact with tight epithelial junction proteins and disrupt their functioning [42].

Thus, given the role of increased epithelial permeability in the development and maintenance of inflammation in the stomach, cytoprotective therapy is pathogenetically justified.

### Key biological effects of rebamipide

Rebamipide is an optically active derivative of the  $\alpha$ -amino acid 2(1H)-quinolinone. Its ability to enhance all three levels of gastric mucosal defense underpins its cytoprotective effects. With a robust and growing body of evidence, rebamipide has demonstrated versatile efficacy not only in gastric disorders but also in diseases of the esophagus and intestines.

Rebamipide directly enhances gastric mucus secretion by promoting the production of prostaglandins (prostaglandin E2 and prostacyclin) and mucin [43, 44]. K. Iijima et al. showed that a four-week therapy with rebamipide increased mucin production in gastric mucus by 53 % following gastrin stimulation in healthy, *H. pylori*-negative volunteers [43].

H. Suetsugu et al. investigated rebamipide's effect on mucus secretion via its impact on the EP4 prostaglandin receptor gene (*EP4*) [45]. Prostaglandin E2 (PGE2) plays a critical role in mucus secretion regulation by acting on *EP4*. Oral administration of rebamipide significantly upregulated *EP4* expression in the antral gastric mucosa of rats, increased mucus thickness, and suppressed stress-induced gastric ulcers. *In vitro* studies revealed a marked increase in *EP4* expression in normal rat gastric mucosal cells, with PGE2 enhancing cyclic adenosine monophosphate (cAMP) production. These findings suggest that rebamipide stimulates *EP4* gene expression, promoting mucus secretion in the antral gastric mucosa [45].

In the experiment, when ethanol was exposed to the stomach of rats, rebamipide activated autophagy, reduced oxidative stress, reduced the rate of apoptosis, and significantly improved stress levels of the endoplasmic reticulum [46].

Rebamipide's ability to inhibit *H. pylori* adhesion to epithelial cells was demonstrated by S. Hayashi et al. [47]. Using human gastric carcinoma cell lines (MKN-28 and MKN-45), the study found that pretreatment with 100  $\mu$ g/mL of rebamipide for 1.5 hours significantly inhibited *H. pylori* adhesion without affecting cell viability. This anti-adhesive effect may result from structural similarities between rebamipide and *H. pylori* adhesins, suggesting a competitive mechanism.

*H. pylori* activates neutrophils in the gastric mucosa, which release reactive oxygen species (ROS) that damage epithelial cells. Rebamipide scavenges ROS, reducing gastric mucosal injury [48]. Rebamipide suppresses the expression of

interleukin-8 (IL-8) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), both induced by *H. pylori*. It protects epithelial cells from CagA-induced effects and restores intercellular junctions [49, 50].

Rebamipide exhibits cancer-preventive properties. H. Tsukamoto et al. assessed its impact on carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) in rats [51]. Animals were divided into four groups based on rebamipide (5 mg/kg/day) and/or MNNG administration. After 50 weeks, gastric cancer incidence was significantly lower in rats receiving both rebamipide and MNNG compared to those receiving only MNNG. The authors concluded that rebamipide suppresses MNNG-induced carcinogenesis. Rebamipide's cancer-preventive effects may also involve the suppression of phospholipase D (PLD), an enzyme highly expressed in cancers [52]. Rebamipide reduces the expression and enzymatic activity of PLD1 and PLD2, as well as inhibiting the activation of nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), which increases PLD1 expression.

Some researchers suggest that to achieve cancer-preventive effects, rebamipide therapy should last at least 26 weeks [53].

G.H. Seo et al. conducted a population-based cohort study involving 711 patients who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasms [54]. High-dose rebamipide (900 mg/day) was associated with a reduced risk of gastric cancer recurrence in high-risk groups (OR = 0.858; 95 % CI: 0.739–0.998;  $p$  = 0.043).

X. Han et al. reported improvements in gastric mucosal health on the Lanza scale, including reductions in inflammation, metaplasia severity, and low-grade intraepithelial neoplasia during rebamipide therapy [55]. Their study also showed decreased expression of intestinal metaplasia markers, including trefoil factor 3 (TFF3) and caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX2), in the gastric mucosa.

#### Rebamipide as an enhancer of eradication therapy efficacy

The inclusion of rebamipide in *H. pylori* eradication therapy is currently regarded as a strategy to improve treatment outcomes [3, 56]. This claim is supported by three meta-analyses: two incorporating data from different regions worldwide and one specifically focusing on the Russian population [57–59]. In 6 (611 patients) and 11 (1227 patients) randomized controlled trials, a significant increase in eradication rates was observed with rebamipide supplementation (OR = 1.737; 95 % CI: 1.194–2.527 and OR = 1.753; 95 % CI: 1.312–2.343) [57, 58].

In the Russian Federation, eradication efficacy with rebamipide reached 90.376 % (95 % CI: 86.311–93.560), compared to 81.681 % (95 % CI: 76.499–86.141) without rebamipide [59]. Notably, adding rebamipide to standard triple therapy with bismuth tripotassium dicitrate enabled eradication success rates exceeding 95 % [60, 61].

In addition to improving eradication rates, the integration of rebamipide into modern *H. pylori* treatment regimens reduces the levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , neutrophil-activating factor (GRO- $\alpha$ ), and T-cell-derived chemokines (RANTES) in the gastric mucosa [62].

Extending rebamipide therapy after completing *H. pylori* eradication is particularly beneficial for patients with erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum [63, 64]. Chronic gastric inflammation can persist even after successful *H. pylori* eradication, contributing to the progression of precancerous changes in the mucosa [65, 66]. Research shows that after one year, only 13.2 % of patients achieve full restoration of mucosal structure and complete resolution of inflammation [67, 68]. Partial reduction in mononuclear inflammatory infiltrates, which influence epithelial turnover, occurs in 58.6 % of patients, while 28.2 % show persistent inflammation. K. Haruma et al. demonstrated that prolonged rebamipide treatment not only improves gastric histology but also reduces serum gastrin levels [69]. Patients receiving rebamipide showed significant reductions in mononuclear cell infiltration in the antrum and corpus, as well as decreased neutrophilic infiltration in the antrum compared to controls. These effects were attributed to decreased production of inducible nitric oxide synthase (iNOS).

T. Kamada et al. also reported reduced chronic inflammation along the lesser curvature of the stomach in patients treated with rebamipide for one year following successful *H. pylori* eradication [70].

Prolonged rebamipide administration, both post-eradication and during active *H. pylori* infection, effectively reduces histological indicators of inflammation by lowering neutrophilic and mononuclear infiltration [60, 69–71]. According to the recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the duration of the rebamipide course after eradication therapy ranges from 4 to 8 weeks in accordance with the instructions for use [72], although the efficacy and safety of longer courses (6–12 months) has been demonstrated in a number of clinical studies [54, 70].

## Conclusion

Eradication therapy is the etiological treatment of stomach diseases associated with *H. pylori* infection. The ability of *H. pylori* to induce inflammation, systematically reduce the protection of the gastric mucosa, and affect epithelial permeability is considered the basis for prescribing epithelioprotective therapy. An important role in protecting the mucous membrane is played by the mucus layer, mucins and O-glycans, which prevent the adhesion of *H. pylori*. To date, rebamipide is one of the drugs that can affect epithelial permeability, increase the resistance of the gastric mucosa, increase the effectiveness of eradication therapy, and reduce inflammation in the post-eradication

period. It can be assumed that these effects are realized due to the ability of rebamipide to stimulate the expression of the *EP4* gene, increase the synthesis of endogenous prostaglandins, mucins containing O-glycans, reduce oxidative stress, normalize autophagy and apoptosis. The current evidence base for the effectiveness of rebamipide has allowed the drug to be included in the recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis, peptic ulcer in adults, both to increase the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy regimens and for long-term cytoprotective therapy.

## References / Литература

1. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., Kuo C.L., Chang Y.Y., Meng F.T., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605–19. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.022
2. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voinov I., Skibo I., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
4. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(27):4867–78. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4867
5. Can F., Karahan C., Dolapci I., Demirbilek M., Tekeli A., Arslan H. Urease activity and urea gene sequencing of coccoid forms of *H. pylori* induced by different factors. *Curr Microbiol*. 2008;56(2):150–5. DOI: 10.1007/s00284-007-9047-y
6. Baj J., Forma A., Sitarz M., Portincasa P., Garruti G., Krasowska D., et al. *Helicobacter pylori* virulence factors — mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. *Cells*. 2020;10(1):27. DOI: 10.3390/cells10010027
7. Rad R., Gerhard M., Lang R., Schöninger M., Rösch T., Schepp W., et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol*. 2002;168(6):3033–41. DOI: 10.4049/jimmunol.168.6.3033
8. Lindén S., Nordman H., Hedenbro J., Hurtig M., Borén T., Carlstedt I. Strain- and blood group-dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric MUC5AC glycoforms. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1923–30. DOI: 10.1053/gast.2002.37076
9. Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(3):174–81. DOI: 10.3855/jidc.259
10. Kato S., Osaki T., Kamiya S., Zhang X.S., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* SabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184046. DOI: 10.1371/journal.pone.0184046
11. Edwards N.J., Monteiro M.A., Faller G., Walsh E.J., Moran A.P., Roberts I.S., et al. Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol Microbiol*. 2000;35(6):1530–9. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01823.x
12. Ferreira R.M., Pinto-Ribeiro I., Wen X., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M., Carneiro F., et al. *Helicobacter pylori* cagA promoter region sequences influence CagA expression and interleukin 8 secretion. *J Infect Dis*. 2015;213(4):669–73. DOI: 10.1093/infdis/jiv467
13. Eskandari-Nasab E., Sepanjnia A., Moghadampour M., Hadadi-Fishani M., Rezaeifar A., Asadi-Saghandi A., et al. Circulating levels of interleukin (IL)-12 and IL-13 in *Helicobacter pylori*-infected patients, and their associations with bacterial CagA and VacA virulence factors. *Scand J Infect Dis*. 2012;45(5):342–9. DOI: 10.3109/00365548.2012.737930
14. Bergé C., Terradot L. Structural insights into *Helicobacter pylori* Cag protein interactions with host cell factors. In: Current topics in microbiology and immunology molecular pathogenesis and signal transduction by *Helicobacter pylori*. Springer; Cham, Switzerland; 2017:129–47.
15. Choi S.I., Yoon C., Park M.R., Lee D., Kook M.-C., Lin J.-X., et al. CDX1 expression induced by CagA-expressing *Helicobacter pylori* promotes gastric tumorigenesis. *Mol Cancer Res*. 2019;17(11):2169–83. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0181
16. Lang B.J., Gorrell R.J., Tafreshi M., Hatakeyama M., Kwok T., Price J.T. The *Helicobacter pylori* cytotoxin CagA is essential for suppressing host heat shock protein expression. *Cell Stress Chaperones*. 2016;21(3):523–33. DOI: 10.1007/s12192-016-0680-x
17. Wang D., Li Q., Gong Y., Yuan Y. The association between vacA or cagA status and eradication outcome of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177455. DOI: 10.1371/journal.pone.0177455
18. Kobayashi M., Lee H., Nakayama J., Fukuda M. Roles of gastric mucin-type O-glycans in the pathogenesis of *He-*

- licobacter pylori* infection. *Glycobiology*. 2009;19(5):453–61. DOI: 10.1093/glycob/cwp004
19. Keikha M., Ali-Hassanzadeh M., Karbalaee M. Association of *Helicobacter pylori* vacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):266. DOI: 10.1186/s12876-020-01406-9
  20. Román-Román A., Martínez-Carrillo D.N., Atrisco-Morales J., Azúcar-Heziquio J.C., Cuevas-Caballero A.S., Castañón-Sánchez C.A., et al. *Helicobacter pylori* vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut Pathog*. 2017;9:18. DOI: 10.1186/s13099-017-0167-z
  21. Abdullah M., Greenfield L.K., Bronte-Tinkew D., Capurro M.I., Rizzuti D., Jones N.L. VacA promotes CagA accumulation in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection. *Sci Rep*. 2019;9(1):38. DOI: 10.1038/s41598-018-37095-4
  22. Bridge D.R., Merrell D.S. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. *Gut Microb*. 2013;4(2):101–17. DOI: 10.4161/gmic.23797
  23. Zambon C.-F. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2003;56(4):287–91. DOI: 10.1136/jcp.56.4.287
  24. Yamaoka Y., Kwon D.H., Graham D.Y. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(13):7533–8. DOI: 10.1073/pnas.130079797
  25. Zhao Q., Yin W., Zhao R., Wang Y., Song C., Wang H., et al. Outer inflammatory protein of *Helicobacter pylori* impacts IL-8 expression, adherence, cell apoptosis and cell cycle of gastric cells independent of its copy number. *Med Microbiol Immunol*. 2020;209(5):621–30. DOI: 10.1007/s00430-020-00688-w
  26. Al-Maleki A.R., Loke M.F., Lui S.Y., Ramli N.S.K., Khosravi Y., Ng C.G., et al. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein A (OipA) suppresses apoptosis of AGS gastric cells *in vitro*. *Cell Microbiol*. 2017;19(12):e12771. DOI: 10.1111/cmi.12771
  27. Sallas M.L., Santos M.P.D., Orcini W.A., David E.B., Peruquetti R.L., Payão S.L.M., et al. Status (on/off) of oipA gene: Their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins. *Arch Microbiol*. 2018;201(1):93–7. DOI: 10.1007/s00203-018-1580-5
  28. Mohideen F.I., Mahal L.K. Infection and the glycome – new insights into host response. *ACS Infect Dis*. 2024;10(8):2540–50. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00315
  29. Lee H., Kobayashi M., Wang P., Nakayama J., Seiberger P.H., Fukuda M. Expression cloning of cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase, a unique enzyme that can be inhibited by natural antibiotic gastric mucin O-glycans, from *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349(4):1235–41. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.145
  30. Lee H., Wang P., Hoshino H., Ito Y., Kobayashi M., Nakayama J., et al.  $\alpha$ 1,4GlcNAc-capped mucin-type O-glycan inhibits cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase from *Helicobacter pylori* and suppresses *H. pylori* growth. *Glycobiology*. 2008;18(7):549–58. DOI: 10.1093/glycob/cwn037
  31. Reis C.A., David L., Correa P., Carneiro F., de Bolós C., Garcia E., et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res*. 1999;59(5):1003–7.
  32. Pinto-de-Sousa J., David L., Reis C.A., Gomes R., Silva L., Pimenta A. Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. *Virchows Arch*. 2002;440(3):304–10. DOI: 10.1007/s00428-001-0548-y
  33. Utsunomiya T., Yonezawa S., Sakamoto H., Kitamura H., Hokita S., Aiko T., et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: Its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res*. 1998;4(11):2605–14.
  34. Kufe D.W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: Activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene*. 2013;32(9):1073–81. DOI: 10.1038/onc.2012.158
  35. Niv Y., Banié M. Gastric barrier function and toxic damage. *Dig Dis*. 2014;32(3):235–42. DOI: 10.1159/000357855
  36. Morozov V., Borkowski J., Hanisch F.G. The double face of mucin-type O-glycans in lectin-mediated infection and immunity. *Molecules*. 2018;23(5):1151. DOI: 10.3390/molecules23051151
  37. Hanisch F.-G., Bonar D., Schloer N., Schroten H. Human trefoil factor 2 is a lectin that binds  $\alpha$ -GlcNAc-capped mucin glycans with antibiotic activity against *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 2014;289(40):27363–75. DOI: 10.1074/jbc.M114.597757
  38. Playford R.J., Marchbank T., Chinery R., Evison R., Pignatelli M., Boulton R.A., et al. Human spasmolytic polypeptide is a cytoprotective agent that stimulates cell migration. *Gastroenterology*. 1995;108(1):108–16. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90014-4
  39. Fox J.G., Rogers A.B., Whary M.T., Ge Z., Ohtani M., Jones E.K., et al. Accelerated progression of gastritis to dysplasia in the pyloric antrum of TFF2 -/- C57BL/6 x Sv129 *Helicobacter pylori*-infected mice. *Am J Pathol*. 2007;171(5):1520–8. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070249
  40. Lu Y., Jing J., Sun L., Gong Y., Chen M., Wang Z., et al. Expression of claudin-11, -23 in different gastric tissues and its relationship with the risk and prognosis of gastric cancer. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174476. DOI: 10.1371/journal.pone.0174476
  41. Khazaaleh S., Alomari M., Rashid M.U., Castaneda D., Castro F.J. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(1):33–9. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23015
  42. Zhang Y., Zhang J., Xia Y., Sun J. Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia*. 2023;35:100847. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100847
  43. Iijima K., Ichikawa T., Okada S. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: Evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci*. 2009;54(7):1500–7. DOI: 10.1007/s10620-008-0507-4
  44. Ishihara K., Komuro Y., Nishiyama N., Yamasaki K., Hotta K. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(12):1462–6.
  45. Suetsugu H., Ishihara S., Moriyama N., Kazumori H., Adachi K., Fukuda R., et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):50–7. DOI: 10.1067/mlc.2000.107303
  46. He Q., Liu M., Rong Z., Liang H., Xu X., Sun S., et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
  47. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M., et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–9. DOI: 10.1128/AAC.42.8.1895
  48. Han B.G., Kim H.S., Rhee K.H., Han H.S., Chung M.H. Effects of rebamipide on gastric cell damage by *Helicobacter pylori*-stimulated human neutrophils. *Pharmacol Res*. 1995;32(4):201–7. DOI: 10.1016/s1043-6618(05)80023-4
  49. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W., et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x
  50. Kang D.W., Noh Y.N., Hwang W.C., Choi K.Y., Min do S. Rebamipide attenuates *Helicobacter pylori* CagA-in-

- duced self-renewal capacity via modulation of  $\beta$ -catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol.* 2016;113:36–44. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.06.003
51. Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T., Hayashi N., Ozeki K., Ebi M., et al. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(3):271–7. DOI: 10.1016/j.etp.2015.01.003
52. Kang D.W., Min G., Park D.Y., Hong K.W., Min D.S. Rebamipide-induced down-regulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med.* 2010;42(8):555–64. DOI: 10.3858/emmm.2010.42.8.056
53. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. Терапевтический архив. 2017;89(4):101–9. [Mayev I.V., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Tерапевтический архив.* 2017;89(4):101–9. (In Russ.)].
54. Seo G.H., Lee H. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion.* 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
55. Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
56. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
57. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
58. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med.* 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
59. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., et al. Effectiveness of rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):333–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
60. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П. и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(3):7–23. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., et al. *H. pylori*-associated gastritis, gastritis after *H. pylori* eradication and *H. pylori*-negative gastritis: Algorithm of diagnosis and treatment (Literature review and resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(3):7–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23
61. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Vaynovan I.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: Results from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). In: European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG). Abstracts. *Microb Health Dis.* 2024;6:e1023. DOI: 10.26355/mhd\_2024\_1023
62. Hahm K.B., Lee K.J., Kim Y.S., Kim J.H., Cho S.W., Yim H., et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9 Suppl):192S–7S.
63. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(Suppl 4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
64. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., et al.; Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007;42(8):690–3. DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2
65. Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Насретдинова Э.Р., Картавенко И.М., Параскевова А.В., Юрьева Е.Ю. и др. Итоги длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(4):101–8. [Lapina T.L., Tertychnyy A.S., Nasretdinova E.R., Kartavenko I.M., Paraskevova A.V., Yuryeva Ye.Yu., et al. Results of long-term follow-up of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(4):101–8. (In Russ.)].
66. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):81–7. [Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):81–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
67. Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач.* 2011;7:14–31. [Livzan M.A., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* — simple traces or serious consequences? *Lechashchii Vrach.* 2011;7:14–31. (In Russ.)].
68. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии.* 2005;67(3):17–21. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Predvechnaya I.K., Novikova L.D. Morphology of surface and atrophic gastritis in eradication of *Helicobacter pylori*. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2005;67(3):17–21. (In Russ.)].
69. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
70. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *He-*

*licobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146

71. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):7–14. [Martynov A.I., Sheptulin A.A., Maev I.V., Kazyulin A.N., Karateev A.E., Melekhov A.V., et al. New prospects of cytoprotection in the treatment and prevention of gastric and intestinal diseases (Resolution of an Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):7–14. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14]
72. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):7–14. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14]

### Information about the authors

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

**Diana E. Rummyantseva\*** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Tatiana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

### Сведения об авторах

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

**Румянцева Диана Евгеньевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Лапина Татьяна Львовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: lapina\_t\_l@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

### Authors' contributions

**Concept and formulating the purpose of a literature review:** Trukhmanov A.S., Rummyantseva D.E., Lapina T.L.

**Collection and processing of the material:** Trukhmanov A.S., Rummyantseva D.E., Lapina T.L.

**Writing of the text:** Trukhmanov A.S., Rummyantseva D.E., Lapina T.L.

**Editing:** Trukhmanov A.S., Rummyantseva D.E., Lapina T.L.

**Proof checking and approval with the authors:** Rummyantseva D.E.

### Вклад авторов

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Сбор и обработка материалов:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Написание текста:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Редактирование:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Лапина Т.Л.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Румянцева Д.Е.

Submitted: 22.08.2024 Accepted: 24.10.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 22.08.2024 Принята: 24.10.2024 Опубликовано: 30.04.2025



# Пациент 56 лет с рецидивирующим резистентным асцитом и болью в животе

К.С. Землянухина<sup>1\*</sup>, И.Н. Тихонов<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1</sup>, Л.М. Тулина<sup>1,2</sup>, М.А. Цай<sup>2</sup>,  
А.С. Тертычный<sup>1</sup>, Д.А. Светов<sup>1</sup>, А.С. Тянь<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Обособленное подразделение «Центр ядерной медицины на Большой Пироговской, г. Москва» АО «К+31», Москва, Российская Федерация

**Цель:** продемонстрировать дифференциальный диагноз рецидивирующего асцита у пациента без хронического заболевания печени.

**Основные положения.** Пациент обратился в клинику с жалобами на увеличение живота в объеме, одышку при умеренных физических нагрузках, снижение веса, выраженную общую слабость. Увеличение живота в объеме, сопровождающееся болью, периодически возникало на протяжении 12 лет без очевидной причины. Данное состояние расценивалось как проявление портальной гипертензии. Лабораторно отмечались признаки системного воспаления, функция печени при этом оставалась сохранной. Неоднократно проводилась лапароскопия и лечебно-диагностический лапароцентез — асцитическая жидкость представляла собой экссудат (сывороточно-асцитический альбуминовый градиент —  $<1,1$  г/дл), также отмечалось обилие деформированных клеток мезотелия. По данным инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, компьютерная томография с внутривенным контрастированием), признаков цирроза печени и портальной гипертензии достоверно не выявлено, однако обращало на себя внимание утолщение париетальной брюшины и инфильтрация перитонеальных листков. Данная клиническая картина была подозрительна в отношении мезотелиомы/карциноматоза брюшины. Для уточнения характера изменений проведена позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), результаты показали повышенное накопление радиофармпрепарата по ходу брюшины. Пациенту была проведена лечебно-диагностическая лапароскопия с биопсией. По данным биопсии и иммуногистохимического исследования был выставлен диагноз эпителиоидной мезотелиомы брюшины. Была начата полихимиотерапия, в настоящий момент проведено пять курсов. Состояние пациента улучшилось, асцит полностью регрессировал, боль в животе практически не беспокоит. В динамике по ПЭТ-КТ отмечается значительный регресс очагов мезотелиомы и ее метаболической активности.

**Заключение.** Наличие асцита у пациента без признаков самостоятельного заболевания печени и портальной гипертензии служит поводом для проведения обширного дифференциального диагноза с пошаговым обследованием для исключения злокачественного поражения брюшины, в частности ее первичной опухоли — мезотелиомы.

**Ключевые слова:** асцит, мезотелиома брюшины, сывороточно-асцитический альбуминовый градиент

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тянь А.С. Пациент 56 лет с рецидивирующим резистентным асцитом и болью в животе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):129–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-129-136>

## A 56-year-old Patient with Recurrent Refractory Ascites and Abdominal Pain

Kristina S. Zemlyanukhina<sup>1\*</sup>, Igor N. Tikhonov<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Larisa M. Tulina<sup>1,2</sup>, Maria A. Tsai<sup>2</sup>,  
Alexander S. Tertychnyy<sup>1</sup>, Dmitry A. Svetov<sup>1</sup>, Alexandra S. Tyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Separate subdivision "Nuclear Medicine Center on Bolshaya Pirogovskaya, Moscow" of AO K+31, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to demonstrate the differential diagnosis of recurrent ascites in a patient without chronic liver disease.

**Key points.** The patient came to the clinic with complaints of an increase in the volume of the abdomen, shortness of breath during moderate physical activity, weight loss, and severe general weakness. The increase in the volume of the abdomen, accompanied by pain, had been occurring periodically for 12 years without any obvious cause. This condition was assessed as a manifestation of portal hypertension. Laboratory signs of systemic inflammation were noted, while liver function remained intact. Laparoscopy and therapeutic and diagnostic laparocentesis were performed repeatedly — the ascitic fluid was an exudate (serum-ascitic albumin gradient —  $<1.1$  g/dL), an abundance of deformed mesothelial cells was also noted. According to the instrumental examinations (ultrasound,

computed tomography with intravenous contrast), signs of liver cirrhosis and portal hypertension were not reliably detected. However, thickening of the parietal peritoneum and infiltration of the peritoneal sheets were noteworthy. This clinical picture was suspicious for mesothelioma/peritoneal carcinomatosis. To clarify the nature of the changes, positron emission tomography with computed tomography (PET-CT) was performed. The results showed increased accumulation of the radiopharmaceutical agent along the peritoneum. The patient underwent therapeutic and diagnostic laparoscopy with biopsy. Based on the biopsy and immunohistochemical study, a diagnosis of epithelioid mesothelioma of the peritoneum was made. Polychemotherapy was started, five courses have been completed to date. The patient's condition has improved, ascites has completely regressed, and abdominal pain practically does not bother him. In dynamics, PET-CT shows significant regression of mesothelioma foci and its metabolic activity.

**Conclusion.** The presence of ascites in a patient without signs of independent liver disease and portal hypertension serves as a reason for conducting an extensive differential diagnosis with a step-by-step examination to exclude malignant lesions of the peritoneum, in particular its primary tumor — mesothelioma.

**Keywords:** ascites, peritoneal mesothelioma, serum-ascitic albumin gradient

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

**For citation:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S. A 56-year-old Patient with Recurrent Refractory Ascites and Abdominal Pain. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):129–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-129-136>

## Клиническое наблюдение

Пациент М., 56 лет, поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет) в сентябре 2023 г. с жалобами на увеличение живота в объеме, боль в животе, одышку при умеренных физических нагрузках (например, при подъеме по лестнице на третий этаж), снижение веса на 8 кг за 6 месяцев, выраженную общую слабость. Ведущая жалоба — увеличение живота в объеме.

Из анамнеза заболевания известно, что в декабре 2011 г. впервые появилась боль в левой подвздошной области и увеличение живота в объеме. Был госпитализирован по месту жительства, где при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлен асцит. Проводилась диагностическая лапароскопия: обнаружен воспалительный инфильтрат в левой подвздошной области с налетом фибрина, гиперемия брюшины. Этиология изменений не уточнялась, но на фоне антибактериальной терапии цефтриаксоном и метронидазолом асцит регрессировал без применения диуретиков.

В дальнейшем пациент был неоднократно госпитализирован в разные лечебные учреждения из-за рецидива асцита и боли в животе. Трижды проводились лечебно-диагностические лапароскопии — данных в пользу цирроза печени и опухолевого процесса обнаружено не было. Исключены органические заболевания толстой и тонкой кишок, туберкулез (ПЦР, туберкулиновые пробы), паразитозы (гельминтозы, эхинококкоз, шистосомоз и другие), сосудистые заболевания, а также ANCA-ассоциированные васкулиты. В лабораторных тестах обращало на себя внимание преходящее повышение маркеров системного воспаления — С-реактивного белка (в 10 раз), СОЭ, фибриногена. Каждый раз уменьшение асцита и боли в животе наблюдалось после проведения антибактериальной терапии (фторхинолонами, метронидазолом, цефалоспорины).

При объективном осмотре при поступлении в клинику в сентябре 2023 г. обращал на себя внимание напряженный асцит, а также пульсация и набухание яремных вен на высоте вдоха (положительный симптом Куссмауля).

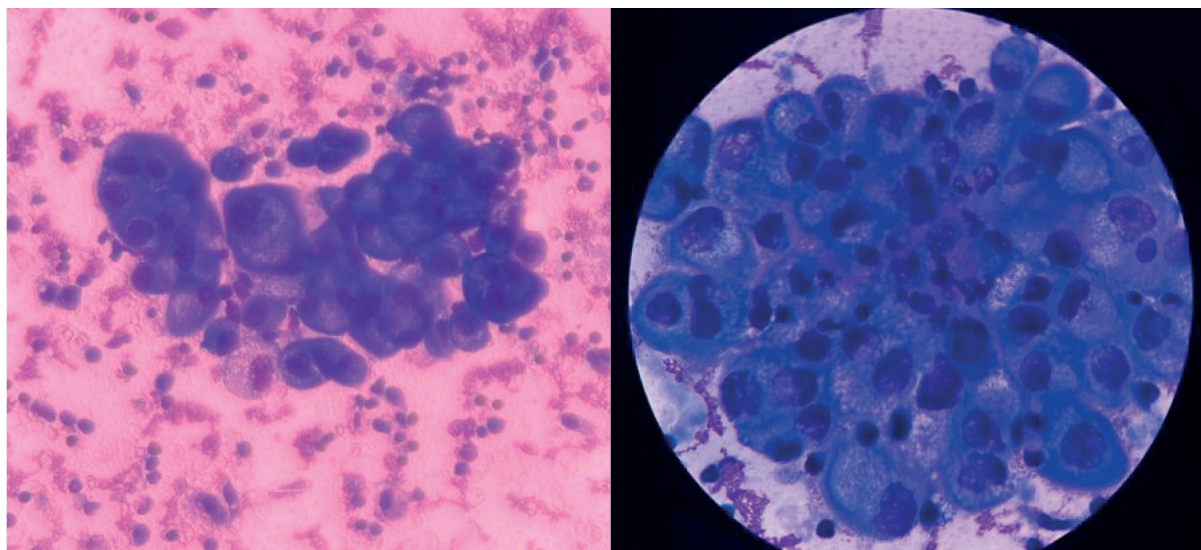
Среди возможных причин рецидивирующего асцита рассматривался диагноз кардиального фиброза печени при застойной сердечной недостаточности: учитывая клиническую картину, пациенту был исследован уровень NT-proBNP (100 пг/мл; норма — до 125 пг/мл), проведена ЭХО-кардиография (признаков систолической и диастолической дисфункции не выявлено).

В круг дифференциального диагноза включался и врожденный фиброз печени. Учитывая немалый возраст пациента и данные биопсии печени, данный диагноз стало возможным исключить.

Также следовало предполагать сосудистые заболевания печени, такие как синдром Бадда — Киари, синусоидопатии и порто-синусоидальную сосудистую болезнь. Однако ранее проведенные УЗИ органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) не выявили сужения воротной вены и печеночных сосудов за счет сдавления или тромбоза. На гистологическом исследовании печени также не выявлено сужения сосудов печени.

С учетом клинической картины, многократных рецидивов асцита, исключения сердечных и печеночных причин заболевания в качестве причины неблагоприятного состояния пациента наиболее вероятным представлялось рассматривать поражение брюшины в рамках карциноматоза или, собственно, мезотелиомы брюшины.

По данным лабораторных тестов отмечались признаки системного воспаления: в клиническом анализе крови — относительное повышение числа нейтрофилов (до 77 %; норма — до 72 %), тромбоцитоз (до 533 тыс./мкл); по данным биохимического анализа функция печени и почек не нарушена, повышен уровень С-реактивного белка



**Рисунок 1.** Цитологическое исследование асцитической жидкости: многоядерные деформированные клетки мезотелия, расположенные скоплениями

**Figure 1.** Cytological examination of ascitic fluid: multinucleated deformed mesothelial cells located in clusters

(96,8 мг/л; норма — 0–5 мг/л) и фибриногена (9,52 г/л; норма — 1,0–4,0 г/л). Также исследованы онкомаркеры (альфа-фетопротеин, СА 125, СА 19-9, РЭА) — показатели в пределах нормы.

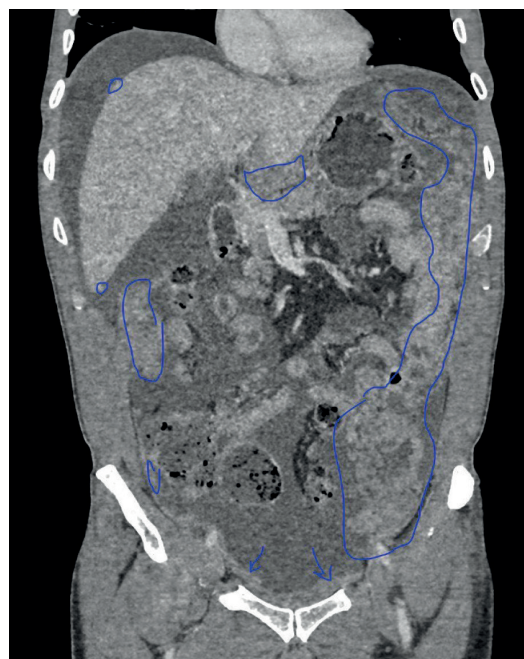
Пациенту был проведен лечебно-диагностический лапароцентез: получено 5,5 л мутной асцитической жидкости желтого цвета. Лабораторно при подсчете форменных элементов — лейкоциты 7 тыс./мл; с учетом расчета сывроточно-асцитического альбуминового градиента полученную жидкость следует расценивать как воспалительную — экссудат (сывроточно-асцитический альбуминовый градиент  $< 1,1$  г/дл).

При цитологическом исследовании полученной жидкости отмечалось большое количество клеточного материала, который преимущественно представлен деформированными многоядерными клетками мезотелия, подозрительными в отношении опухоли брюшины (рис. 1).

Учитывая уровень сывроточно-асцитического альбуминового градиента и большое число нейтрофилов в 1 мкл асцитической жидкости, был заподозрен инфицированный асцит, пациенту назначена эмпирическая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра: сульбактамом и цефоперазоном.

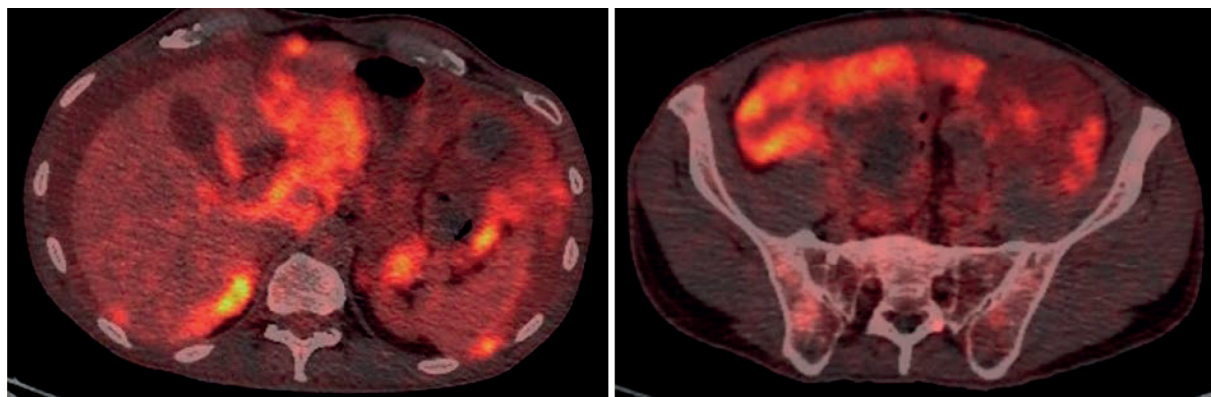
По данным КТ отмечался обширный опухолевый инфильтрат, опухолевые импланты в серповидной и круглой связках печени, по капсуле печени — до 55 мм; тазовая брюшина диффузно утолщена до 6 мм. Во всех отделах брюшной полости — большое количество свободной жидкости.

В V сегменте печени отмечается единичный очаг до 5 мм, подозрительный в отношении гепатоцеллюлярного рака или метастазов (рис. 2).



**Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: отмечается разрастание инфильтрата (мезотелиома? карциноматоз?) по серповидной, круглой связке печени, по капсуле печени (обведено линией)

**Figure 2.** Multispiral computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast: growth of the infiltrate (mesothelioma? carcinomatosis?) is noted along the falciform, round ligament of the liver, along the liver capsule (circled with a line)



**Рисунок 3.** Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией: картина повышенной метаболической активности радиофармпрепарата неопластического генеза по ходу брюшины

**Figure 3.** Positron emission tomography with computed tomography: a picture of increased metabolic activity of a radiopharmaceutical of neoplastic genesis along the peritoneum

Учитывая положительный симптом Куссмауля, пациенту была проведена эхокардиография для исключения причин для повышения давления в правых отделах сердца: фракция выброса — более 60 %, исключена легочная гипертензия, поражение трикуспидального клапана и дилатация правых отделов сердца.

Дополнительно для поиска возможного первичного опухолевого очага проведены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия — органической патологии не выявлено.

Дополнительным методом визуализации для уточнения диагноза было решено выбрать позитронно-эмиссионную томографию с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой. ПЭТ/КТ-картина повышенной метаболической активности радиофармпрепарата по ходу брюшины (в том числе по капсуле, в области ворот печени, в серповидной и круглой связках печени, в малом сальнике, в желудочно-селезеночной связке) неопластического генеза без установленного первичного очага. Также диффузное накопление радиофармпрепарата визуализируется в области внутригрудных лимфатических узлов (рис. 3).

С учетом полученных данных пациент был направлен на диагностическую лапароскопию с целью биопсии брюшины. Интраоперационно при визуальном осмотре органов брюшной полости был обнаружен массивный канцероматоз по всей париетальной брюшине, включая малый таз, печень, селезенку, большой сальник, брыжейку толстой кишки. Проведена биопсия большого сальника, участка париетальной брюшины в области *plica centralis*, брюшины околопупочной области.

По результатам гистологического исследования опухоли брюшины в материале обнаруживается рост опухоли, состоящей из клеток с крупным

пузырьковидным ядром и одиночным центрально расположенным хорошо выраженным ядрышком. Опухолевые клетки формируют цепочки и солидные пласты, местами связь клеток теряется, местами обнаруживается тенденция к формированию псевдожелезистых структур. Отмечается выраженный отек стромы местами с ослизнением, рассеянная лейкоцитарная инфильтрация (рис. 4).

При проведении иммуногистохимического исследования было получено диффузное позитивное мембранно-цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток в реакции с МСК AE1/AE3, диффузное позитивное ядерное окрашивание опухолевых клеток в реакции с WT1 и диффузное позитивное ядерное и цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток в реакции с кальретикулином. Иммунофенотип опухоли соответствовал мезотелиоме (рис. 5).

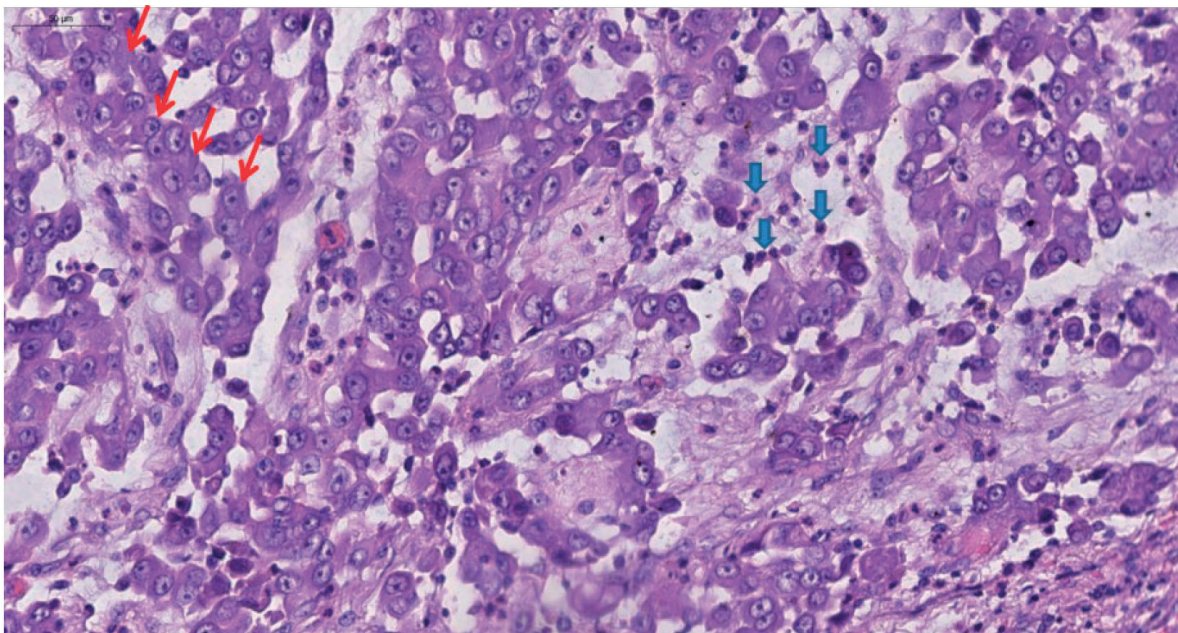
Учитывая данные морфологического и иммуногистохимического исследования, сформулирован клинический диагноз:

**Основное заболевание:** Эпителиоидная мезотелиома брюшины cT4N2M1, состояние после диагностической лапароскопии, биопсии 12.10.2023.

**Осложнения:** Инфицированный асцит.

Пациенту назначены 4–6 курсов полихимиотерапии с использованием препаратов платины (карбоплатина) в стандартной дозе, антагониста фолевой кислоты пеметрекседа 500 мг/м<sup>2</sup> и препарата моноклонального антитела — нейтрализатора биологической активности человеческого фактора роста сосудистого эндотелия бевацизумаба в дозе 15 мг/кг.

В настоящий момент пациенту проведено 5 курсов полихимиотерапии, побочных эффектов не было. Клинически отмечается выраженный регресс асцита, отсутствие боли в животе. Также



**Рисунок 4.** Крупные опухолевые клетки с крупным округлым ядром с одиночным крупным базофильным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой без четких границ занимают всю площадь среза с формированием цепочек и очаговых скоплений (отдельные клетки отмечены красными стрелками); строма с отеком, содержит немногочисленные лейкоциты (показаны синими стрелками); окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$

**Figure 4.** Large tumor cells with a large round nucleus with a single large basophilic nucleolus and abundant eosinophilic cytoplasm without clear boundaries occupy the entire area of the section with the formation of chains and focal clusters (individual cells are marked with red arrows); stroma with edema, contains a few leukocytes (shown with blue arrows); hematoxylin and eosin staining,  $\times 250$

в мае 2024 г. пациенту проведена контрольная ПЭТ-КТ: значительно уменьшилась выраженность поражения брюшины, снизился уровень метаболической активности, накопления радиофармпрепарата во внутригрудных лимфатических узлах нет.

## Обсуждение

Мезотелиома представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся при трансформации мезотелиальных клеток, выстилающих естественные полости организма. Опухоль поражает преимущественно плевру, брюшину, перикард и оболочку яичка.

В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями данная патология составляет 0,16 %, из них на мезотелиому брюшины приходится около 20 % [1–7].

Учитывая медленный рост опухоли, первые симптомы, позволяющие ее заподозрить, появляются уже на поздней стадии заболевания.

Для мезотелиомы брюшины характерны увеличение живота в объеме за счет асцита и боль в животе без четкой локализации, склонность к запорам. Метастазы мезотелиомы брюшины могут обнаруживаться в регионарных лимфоузлах, легких,

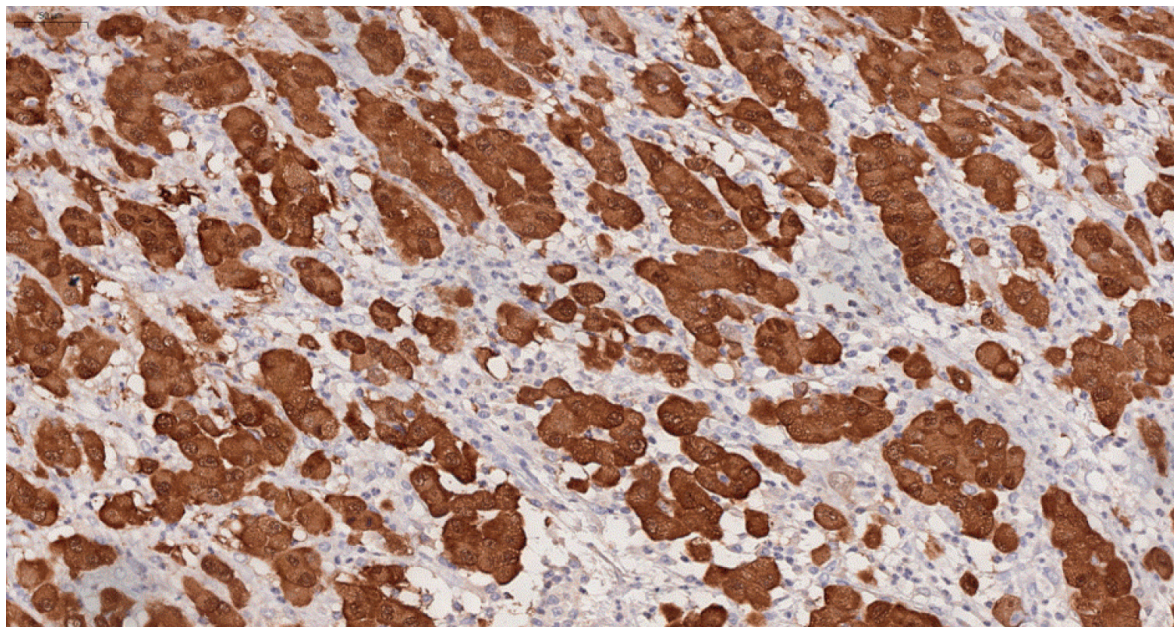
печени (чаще по капсуле), кишечнике, яичниках, головном мозге, костном мозге, перикарде и миокарде [8].

В описанном случае дифференциальный диагноз проводился вокруг причин асцита при печеночных и непеченочных заболеваниях.

Самой частой причиной накопления жидкости в брюшной полости является цирроз печени (85 % среди всех случаев), который сопровождается синдромом портальной гипертензии. Асцит должен быть купирован с помощью назначения бессолевой диеты, консервативной диуретической терапии или проведения лапароцентеза [9]. Наряду с циррозом к формированию асцита могут привести такие заболевания, как алкогольный гепатит, синдром синусоидальной обструкции, синдром Бадда — Киари, врожденный фиброз печени, тромбоз в системе воротной вены. Как правило, асцитическая жидкость представляет собой транссудат, содержит малое количество белка, сывороточно-асцитический альбуминовый градиент  $> 1,1$  г/дл.

Также в круг дифференциального диагноза включаются опухолевые заболевания: гепатоцеллюлярный рак, метастатическое поражение печени.

Среди опухолей также можно отметить злокачественное поражение брюшины — карциноматоз



**Рисунок 5.** Иммуногистохимическое исследование с антителами к кальретинину (Clone Cal6 Leica Bond RTU),  $\times 250$ ; клетки опухоли с диффузным позитивным цитоплазматическим и ядерным окрашиванием (окрашены в коричневый цвет)

**Figure 5.** Immunohistochemical study with antibodies to calretinin (Clone Cal6 Leica Bond RTU),  $\times 250$ ; tumor cells with diffuse positive cytoplasmic and nuclear staining (stained brown)

и мезотелиому брюшины. Данные состояния встречаются достаточно редко, они приводят к злокачественному асциту с постоянными рецидивами накопления жидкости в брюшной полости.

При этом к заболеваниям брюшины также можно отнести инфекционный перитонит при туберкулезе, грибковых заболеваниях, хламидиозе.

Среди других причин формирования асцита также следует помнить о почечной и сердечно-сосудистой недостаточности. В круг дифференциального заболевания включают заболевания, которые сопровождаются нефротическим синдромом, в связи с массивной потерей белка (в том числе и альбумина) за счет повреждения клубочкового фильтра. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы при асците необходимо исключить констриктивный перикардит, длительную вялотекущую застойную хроническую сердечно-сосудистую недостаточность.

К редким причинам накопления жидкости в брюшной полости относятся хилезный асцит (за счет нарушения работы лимфатической системы), панкреатический асцит (из-за накопления панкреатического сока ввиду повреждения панкреатического протока), гипотиреоз.

В описанном клиническом случае, с учетом жалоб, клинической картины и уточняющих клинико-лабораторных исследований, пациенту был выставлен верный диагноз. Несмотря на злокачественную природу опухоли брюшины, у пациента отмечалось медленное прогрессирование заболевания, а при назначении противоопухолевой терапии наблюдается быстрый и хороший клинический эффект. Прогноз пациента определяется ответом на назначенное противоопухолевое лечение и возможностью проведения хирургического вмешательства (резекция брюшины) в дальнейшем.

### Литература / References

1. Музалевский П.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Пригорук О.Т. Мезотелиома: распространенность и модифицирующие факторы (литературный обзор). *Сибирский онкологический журнал*. 2007;2:77–83. [Muzalevsky P.N., Shoikhet Ya.N., Lazarev A.F., Grigoruk O.G. Mesothelioma: Prevalence and modified factors (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2007;2:77–83. (In Russ.)].
2. Бычков М.Б., Шамилов А.К., Иванова Ф.Г., Горбунова В.А. Мезотелиома плевры и брюшины. *Российский онкологический журнал*. 1997;4:48–51. [Bychkov M.B., Shamilov A.K., Ivanova F.G., Gorbunova V.A. Mesothelioma of the pleura and peritoneum. *Russian Journal of Oncology*. 1997;4:48–51. (In Russ.)].
3. Algin M.C., Yaylak F., Bayhan Z., Aslan F., Bayhan N.A. Malignant peritoneal mesothelioma: Clinico-

- pathological characteristics of two cases. *Case Rep Surg*. 2014;2014:748469. DOI: 10.1155/2014/748469
4. Sugarbaker P.H., Acherman Y.I., Gonzalez-Moreno S., Ortega-Perez G., Stuart O.A., Marchettini P., et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience. *Semin Oncol*. 2002;29(1):51–61. DOI: 10.1053/sonc.2002.30236
  5. Krismann M., Müller K.M. Malignant mesothelioma of the pleura, pericardium and peritoneum. 1: Etiology, pathogenesis, pathology. *Chirurg*. 2000;71(8):877–86. DOI: 10.1007/s001040051151
  6. Daskalogiannaki M., Prassopoulos P., Raissaki M., Tsardi M., Gourtsoyiannis N. Malignant peritoneal mesothelioma presenting with respiratory symptoms. *Eur Radiol*. 2000;10(5):814–6. DOI: 10.1007/s003300051010
  7. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Серова Л.Г., Филоненко Е.В. Современные подходы к лечению больных с редкими опухолями брюшины. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(2):56–9. [Suleimanov E.A., Kaprin A.D., Sidorov D.V., Grishin N.A., Serova L.G., Filonenko E.V. Current approaches to treating patients with rare peritoneal tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(2):56–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20176256-59
  8. Мезотелиома плевры, брюшины и других локализаций: клинические рекомендации. М., 2020. [Mesothelioma of the pleura, peritoneum and other localizations: Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mezotelioma\\_plevry.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mezotelioma_plevry.pdf)
  9. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*. 2016;2:28–30. [Baeva T.A., Andreev D.N., Mironova E.M., Dicheva D.T. Ascites: Differential diagnosis and treatment. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016;2:28–30. (In Russ.)].

### Сведения об авторах

**Землянухина Кристина Станиславовна\*** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zemlyanukhina\_k@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6563-2450>

**Тихонов Игорь Николаевич** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Тулина Лариса Михайловна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный врач, Обособленное подразделение «Центр ядерной медицины на Большой Пироговской, г. Москва» АО «K+31».

Контактная информация: l.tulina@pet-net.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9148-2046>

**Цай Мария Александровна** — врач-радиолог, Обособленное подразделение «Центр ядерной медицины на Большой Пироговской, г. Москва» АО «K+31».

### Information about the authors

**Kristina S. Zemlyanukhina\*** — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zemlyanukhina\_k@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6563-2450>

**Igor N. Tikhonov** — Teaching Assistant of the Department of Propaeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Hepatology Department of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: antihbs@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Larisa M. Tulina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Physician, Separate subdivision “Nuclear Medicine Center on Bolshaya Pirogovskaya, Moscow” AO K+31.

Contact information: l.tulina@pet-net.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9148-2046>

**Maria A. Tsai** — Radiologist, Separate subdivision “Nuclear Medicine Center on Bolshaya Pirogovskaya, Moscow” of AO K+31.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: m.a.tsai@mail.ru;  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0109-981X>

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: [atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru);  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Светов Дмитрий Андреевич** — ассистент, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: [svetov\\_d\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:svetov_d_a@staff.sechenov.ru);  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8134-5963>

**Тян Александра Сергеевна** — врач-рентгенолог, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: [tyan\\_a\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:tyan_a_s@staff.sechenov.ru);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4193-7413>

### Вклад авторов

**Концепция и цель:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С.

**Участие в ведении пациента, диагностике и лечении:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тян А.С.

**Написание текста:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тян А.С.

**Редактирование:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С.,

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Землянухина К.С.

Contact information: m.a.tsai@mail.ru;  
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0109-981X>

**Alexander S. Tertychnyy** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru);  
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Dmitry A. Svetov** — Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [svetov\\_d\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:svetov_d_a@staff.sechenov.ru);  
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8134-5963>

**Alexandra S. Tyan** — Radiologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [tyan\\_a\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:tyan_a_s@staff.sechenov.ru);  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4193-7413>

### Authors' contributions

**Concept and aim:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S.

**Participation in patient management, diagnosis and treatment:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S.

**Writing of the text:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S.

**Editing:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S.

**Proof checking and approval with authors:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S.

Поступила: 15.07.2024 Принята: 01.09.2024 Опубликовано: 30.04.2025

Submitted: 15.07.2024 Accepted: 01.09.2024 Published: 30.04.2025



# A 56-year-old Patient with Recurrent Refractory Ascites and Abdominal Pain

Kristina S. Zemlyanukhina<sup>1\*</sup>, Igor N. Tikhonov<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Larisa M. Tulina<sup>1,2</sup>, Maria A. Tsai<sup>2</sup>, Alexander S. Tertychnyy<sup>1</sup>, Dmitry A. Svetov<sup>1</sup>, Alexandra S. Tyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Separate subdivision "Nuclear Medicine Center on Bolshaya Pirogovskaya, Moscow" of AO K+31, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to demonstrate the differential diagnosis of recurrent ascites in a patient without chronic liver disease.

**Key points.** The patient came to the clinic with complaints of an increase in the volume of the abdomen, shortness of breath during moderate physical activity, weight loss, and severe general weakness. The increase in the volume of the abdomen, accompanied by pain, had been occurring periodically for 12 years without any obvious cause. This condition was assessed as a manifestation of portal hypertension. Laboratory signs of systemic inflammation were noted, while liver function remained intact. Laparoscopy and therapeutic and diagnostic laparocentesis were performed repeatedly — the ascitic fluid was an exudate (serum-ascitic albumin gradient —  $<1.1$  g/dL), an abundance of deformed mesothelial cells was also noted. According to the instrumental examinations (ultrasound, computed tomography with intravenous contrast), signs of liver cirrhosis and portal hypertension were not reliably detected. However, thickening of the parietal peritoneum and infiltration of the peritoneal sheets were noteworthy. This clinical picture was suspicious for mesothelioma/peritoneal carcinomatosis. To clarify the nature of the changes, positron emission tomography with computed tomography (PET-CT) was performed. The results showed increased accumulation of the radiopharmaceutical agent along the peritoneum. The patient underwent therapeutic and diagnostic laparoscopy with biopsy. Based on the biopsy and immunohistochemical study, a diagnosis of epithelioid mesothelioma of the peritoneum was made. Polychemotherapy was started, five courses have been completed to date. The patient's condition has improved, ascites has completely regressed, and abdominal pain practically does not bother him. In dynamics, PET-CT shows significant regression of mesothelioma foci and its metabolic activity.

**Conclusion.** The presence of ascites in a patient without signs of independent liver disease and portal hypertension serves as a reason for conducting an extensive differential diagnosis with a step-by-step examination to exclude malignant lesions of the peritoneum, in particular its primary tumor — mesothelioma.

**Keywords:** ascites, peritoneal mesothelioma, serum-ascitic albumin gradient

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

**For citation:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S. A 56-year-old Patient with Recurrent Refractory Ascites and Abdominal Pain. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):129–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-129-136>

## Пациент 56 лет с рецидивирующим резистентным асцитом и болью в животе

К.С. Землянухина<sup>1\*</sup>, И.Н. Тихонов<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1</sup>, Л.М. Тулина<sup>1,2</sup>, М.А. Цай<sup>2</sup>, А.С. Тертычный<sup>1</sup>, Д.А. Светов<sup>1</sup>, А.С. Тян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Обособленное подразделение «Центр ядерной медицины на Большой Пироговской, г. Москва» АО «К+31», Москва, Российская Федерация

**Цель:** продемонстрировать дифференциальный диагноз рецидивирующего асцита у пациента без хронического заболевания печени.

**Основные положения.** Пациент обратился в клинику с жалобами на увеличение живота в объеме, одышку при умеренных физических нагрузках, снижение веса, выраженную общую слабость. Увеличение живота в объеме, сопровождающееся болью, периодически возникало на протяжении 12 лет без очевидной причины. Данное состояние расценивалось как проявление портальной гипертензии. Лабораторно отмечались признаки системного воспаления, функция печени при этом оставалась сохранной. Неоднократно проводилась лапароскопия и лечебно-диагностический лапароцентез — асцитическая жидкость представляла собой экссудат (сывороточно-асцитический альбуминовый градиент —  $<1,1$  г/дл), также отмечалось обилие деформированных клеток мезотелия. По данным инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, компьютерная томография с внутривенным контрастированием), признаков цирроза печени и портальной

гипертензии достоверно не выявлено, однако обращало на себя внимание утолщение париетальной брюшины и инфильтрация перитонеальных листков. Данная клиническая картина была подозрительна в отношении мезотелиомы/карциноматоза брюшины. Для уточнения характера изменений проведена позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), результаты показали повышенное накопление радиофармпрепарата по ходу брюшины. Пациенту была проведена лечебно-диагностическая лапароскопия с биопсией. По данным биопсии и иммуногистохимического исследования был выставлен диагноз эпителиоидной мезотелиомы брюшины. Была начата полихимиотерапия, в настоящий момент проведено пять курсов. Состояние пациента улучшилось, асцит полностью регрессировал, боль в животе практически не беспокоит. В динамике по ПЭТ-КТ отмечается значительный регресс очагов мезотелиомы и ее метаболической активности.

**Заключение.** Наличие асцита у пациента без признаков самостоятельного заболевания печени и портальной гипертензии служит поводом для проведения обширного дифференциального диагноза с поэтапным обследованием для исключения злокачественного поражения брюшины, в частности ее первичной опухоли — мезотелиомы.

**Ключевые слова:** асцит, мезотелиома брюшины, сывороточно-асцитический альбуминовый градиент

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тянь А.С. Пациент 56 лет с рецидивирующим резистентным асцитом и болью в животе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):129–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-129-136>

## Clinical case

Patient M., 56-years-old male, was admitted to the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology (Sechenov University) in September 2023 with complaints of an increase in abdominal volume, abdominal pain, shortness of breath with moderate physical activity (for example, when climbing stairs to the third floor), weight loss of 8 kg in 6 months, and severe general weakness. The main complaint was an increase in abdominal volume.

It is known from the medical history that pain in the left iliac region and an increase in the volume of the abdomen first appeared in December 2011. The man was hospitalized at his place of residence, where an ultrasound examination of the abdominal organs revealed ascites. Diagnostic laparoscopy was performed: an inflammatory infiltrate in the left iliac region with fibrin deposits and hyperemia of the peritoneum were detected. The etiology of the changes was not specified, but against the background of antibacterial therapy with ceftriaxone and metronidazole, ascites regressed without the use of diuretics.

Subsequently, the patient was repeatedly hospitalized in different medical institutions due to recurrent ascites and abdominal pain. Three therapeutic and diagnostic laparoscopies were performed — no data in favor of liver cirrhosis or tumor process were found. Organic diseases of the large and small intestine, tuberculosis (according to PCR, tuberculin tests), parasitoses (helminthiasis, echinococcosis, schistosomiasis and others), vascular diseases, as well as ANCA-associated vasculitis were excluded. In laboratory tests, transient increases in systemic inflammation markers were noted — C-reactive protein (10 times), ESR, fibrinogen. Each time, a decrease in ascites and abdominal pain was observed

after antibacterial therapy (fluoroquinolones, metronidazole, cephalosporins).

During an objective examination upon admission to the clinic in September 2023, attention was drawn to tense ascites, as well as pulsation and swelling of the jugular veins at the height of inspiration (positive Kussmaul's sign).

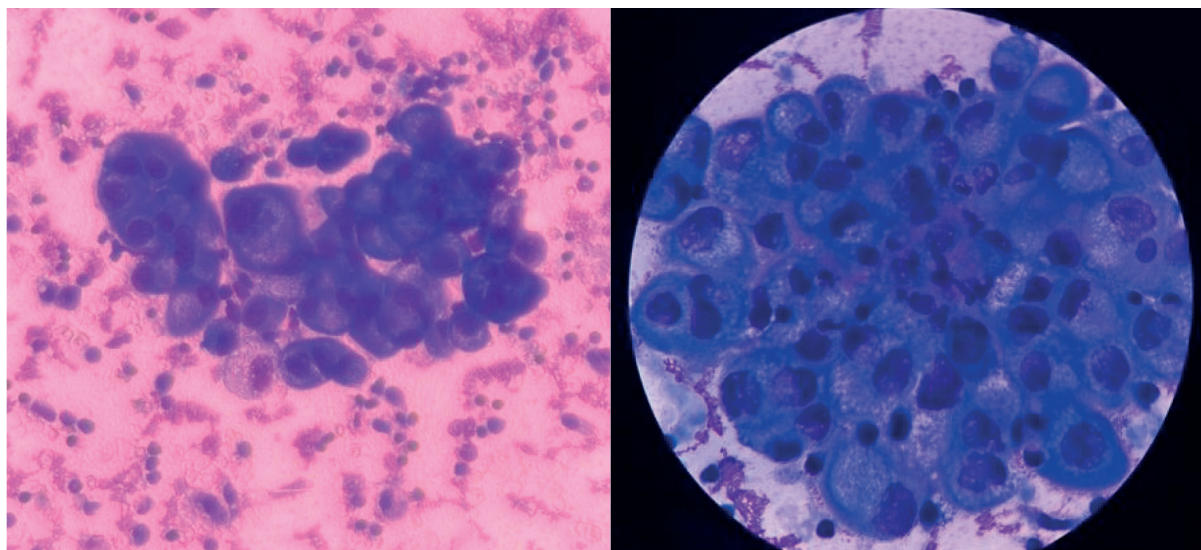
Among the possible causes of recurrent ascites, the diagnosis of cardiac liver fibrosis in congestive heart failure was considered: given the clinical picture, the patient's NT-proBNP level was examined (100 pg/mL; normal — up to 125 pg/mL), and echocardiography was performed (no signs of systolic and diastolic dysfunction were detected).

The differential diagnosis also included congenital liver fibrosis. Given the patient's advanced age and liver biopsy data, this diagnosis could be excluded.

Vascular diseases of the liver, such as Budd — Chiari syndrome, sinusoidopathy and portosinusoidal vascular disease, should also have been assumed. However, previously performed ultrasound of the abdominal organs, computed tomography (CT) did not reveal narrowing of the portal vein and hepatic vessels due to compression or thrombosis. Histological examination of the liver also did not reveal narrowing of the liver vessels.

Taking into account the clinical picture, multiple relapses of ascites, and the exclusion of cardiac and hepatic causes of the disease, the most likely cause of the patient's poor condition seemed to be peritoneal damage caused by carcinomatosis or, in fact, peritoneal mesothelioma.

According to laboratory tests, signs of systemic inflammation were noted: in the clinical blood test — a relative increase in the number of neutrophils (up to 77 %; the norm is up to 72 %),



**Figure 1.** Cytological examination of ascitic fluid: multinucleated deformed mesothelial cells located in clusters

**Рисунок 1.** Цитологическое исследование асцитической жидкости: многоядерные деформированные клетки мезотелия, расположенные скоплениями

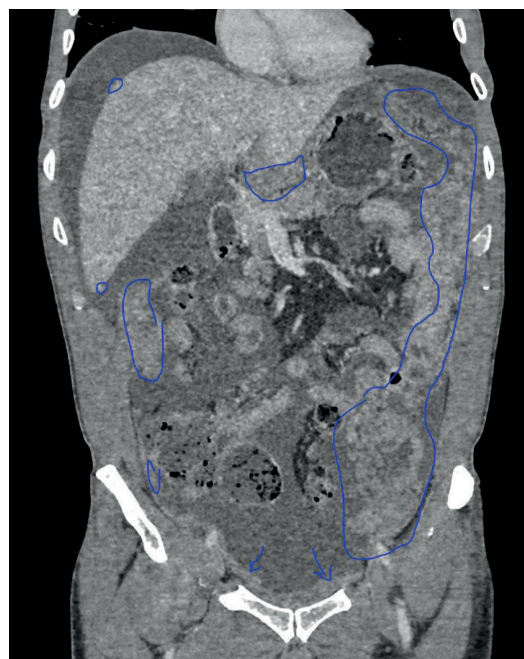
thrombocytosis (up to 533 thousand per  $\mu\text{L}$ ); according to the biochemical analysis, liver and kidney function was not impaired, the level of C-reactive protein (96.8 mg/L; norm — 0–5 mg/L) and fibrinogen (9.52 g/L; norm — 1.0–4.0 g/L) was increased. Tumor markers (alpha-fetoprotein, CA 125, CA 19-9, CEA) were also studied — all parameters were within the normal range.

The patient underwent therapeutic and diagnostic laparocentesis: 5.5 liters of turbid yellow ascitic fluid were obtained. Laboratory count of formed elements showed leukocytes 7 thousand/mL; taking into account the calculation of the serum-ascitic albumin gradient, the obtained fluid should be assessed as inflammatory — exudate (serum-ascitic albumin gradient < 1.1 g/dL).

Cytological examination of the obtained fluid revealed a large amount of cellular material, which was predominantly represented by deformed, multinucleated mesothelial cells, suspicious of peritoneal tumors (Fig. 1).

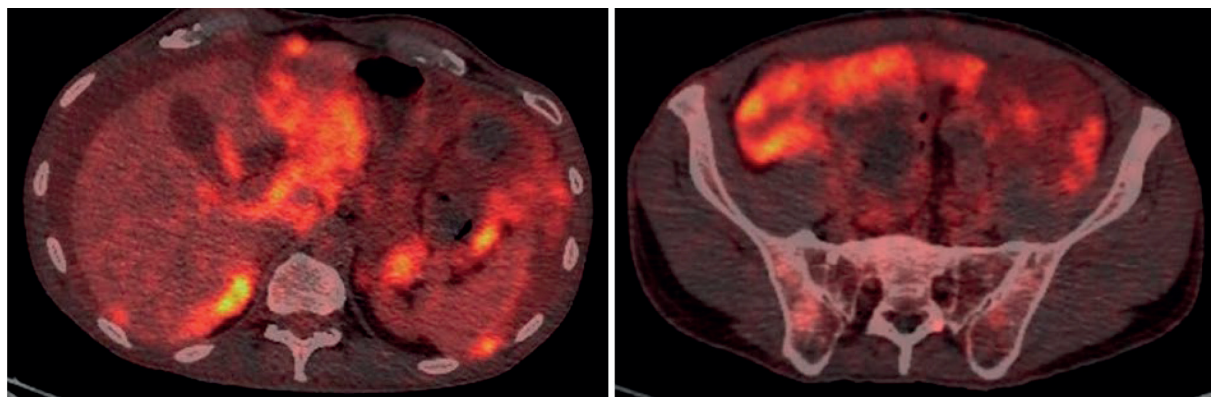
Given the level of serum-ascitic albumin gradient and a high number of neutrophils in 1  $\mu\text{L}$  of ascitic fluid, infected ascites was suspected, and the patient was prescribed empirical antibiotic therapy with broad-spectrum drugs — sulbactam and cefoperazone.

According to CT data, extensive tumor infiltrate, tumor implants in the falciform and round ligaments of the liver were noted, along the liver capsule — up to 55 mm; the pelvic peritoneum was diffusely thickened (up to 6 mm). In all parts of the abdominal cavity — a large amount of free fluid. In the V segment of the liver, a single focus up to 5 mm was



**Figure 2.** Multispiral computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast: growth of the infiltrate (mesothelioma? carcinomatosis?) is noted along the falciform, round ligament of the liver, along the liver capsule (circled with a line)

**Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: отмечается разрастание инфильтрата (мезотелиома? карциноматоз?) по серповидной, круглой связке печени, по капсуле печени (обведено линией)



**Figure 3.** Positron emission tomography with computed tomography: a picture of increased metabolic activity of a radiopharmaceutical of neoplastic genesis along the peritoneum

**Рисунок 3.** Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией: картина повышенной метаболической активности радиофармпрепарата неопластического генеза по ходу брюшины

noted, suspicious for hepatocellular cancer or metastases (Fig. 2).

Given the positive Kussmaul sign, the patient underwent echocardiography to exclude causes for increased pressure in the right heart chambers: ejection fraction was more than 60 %, pulmonary hypertension, tricuspid valve damage, and dilation of the right heart chambers were excluded.

Additionally, to search for a possible primary tumor focus, esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy were performed — no organic pathology was detected.

Positron emission tomography with computed tomography (PET-CT) with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose was chosen as an additional visualization method to clarify the diagnosis. The results presented PET/CT picture of increased metabolic activity of the radiopharmaceutical along the peritoneum (including along the capsule, in the porta hepatis area, in the falciform and round ligaments of the liver, in the lesser omentum, in the gastrosplenic ligament) of neoplastic genesis without an established primary lesion. Also, diffuse accumulation of the radiopharmaceutical was noticed in the area of the intrathoracic lymph nodes (Fig. 3).

Based on the data obtained, the patient was referred for diagnostic laparoscopy for peritoneal biopsy. During intraoperative visual examination of the abdominal organs, massive carcinomatosis was detected throughout the parietal peritoneum, including the small pelvis, liver, spleen, greater omentum, and mesentery of the colon. A biopsy of the greater omentum, a section of the parietal peritoneum in the plica centralis area, and the peritoneum of the umbilical region was performed.

According to the results of histological examination of the peritoneal tumor, the material revealed tumor growth consisting of cells with a large bubble-shaped nucleus and a single centrally located well-defined nucleolus. Tumor cells formed chains and solid layers, in places the connection of cells was lost, in places a tendency to form pseudo-glandular structures was detected. Pronounced edema of the stroma with mucus in places, scattered leukocyte infiltration was noted (Fig. 4).

Immunohistochemical examination revealed diffuse positive membranous-cytoplasmic staining of tumor cells in reaction with AE1/AE3 MSC, diffuse positive nuclear staining of tumor cells in reaction with WT1, and diffuse positive nuclear and cytoplasmic staining of tumor cells in reaction with calretinin. The tumor immunophenotype corresponded to mesothelioma (Fig. 5).

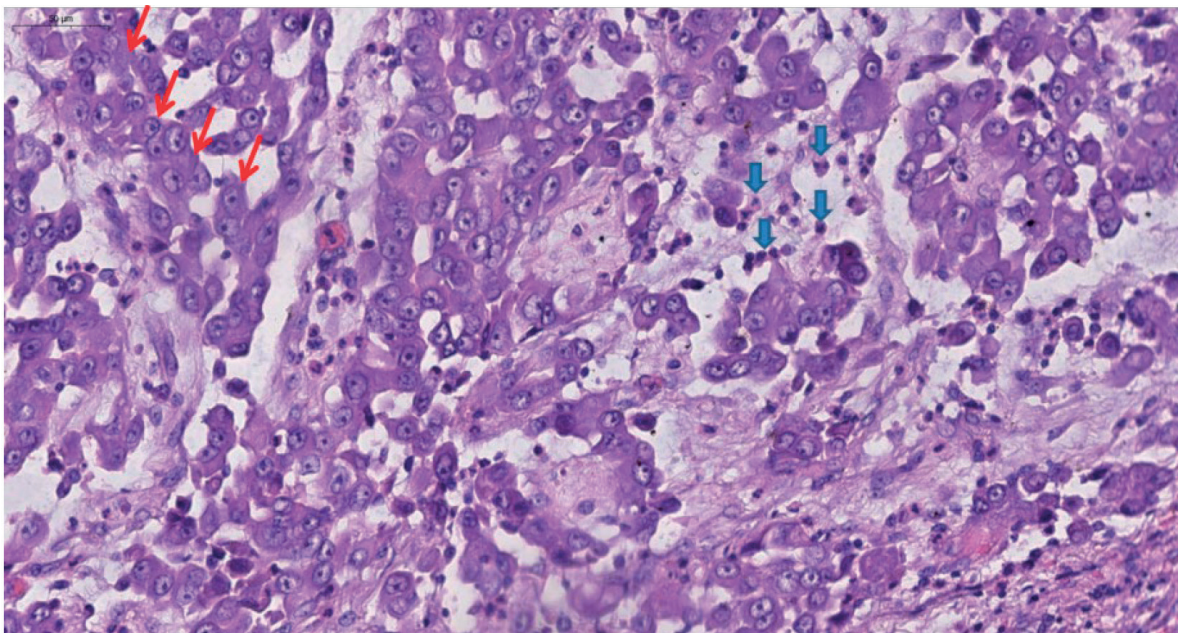
Taking into account the data of the morphological and immunohistochemical study, a clinical diagnosis was formulated:

**Primary disease:** Epithelioid mesothelioma of the peritoneum cT4N2M1, condition after diagnostic laparoscopy, biopsy on October 12, 2023.

**Complications:** Infected ascites.

The patient was prescribed 4–6 courses of polychemotherapy using platinum preparations (carboplatin) at a standard dose, the folic acid antagonist pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, and the monoclonal antibody preparation — a neutralizer of the biological activity of the human vascular endothelial growth factor bevacizumab at a dose of 15 mg/kg.

At present, the patient has undergone five courses of polychemotherapy, there has been no



**Figure 4.** Large tumor cells with a large round nucleus with a single large basophilic nucleolus and abundant eosinophilic cytoplasm without clear boundaries occupy the entire area of the section with the formation of chains and focal clusters (individual cells are marked with red arrows); stroma with edema, contains a few leukocytes (shown with blue arrows); hematoxylin and eosin staining,  $\times 250$

**Рисунок 4.** Крупные опухолевые клетки с крупным округлым ядром с одиночным крупным базофильным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой без четких границ занимают всю площадь среза с формированием цепочек и очаговых скоплений (отдельные клетки отмечены красными стрелками); строма с отеком, содержит многочисленные лейкоциты (показаны синими стрелками); окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$

side effects. Clinically, there is a pronounced regression of ascites, no abdominal pain. Also, in May 2024, the patient underwent a control PET-CT: the severity of the peritoneal lesion has significantly decreased, the level of metabolic activity has decreased, there is no accumulation of the radiopharmaceutical in the intrathoracic lymph nodes.

## Discussion

Mesothelioma is a malignant tumor that develops through the transformation of mesothelial cells lining the body's natural cavities. The tumor primarily affects the pleura, peritoneum, pericardium, and testicular membranes.

In the overall structure of malignant neoplasm incidence, this pathology accounts for 0.16 %, of which peritoneal mesothelioma accounts for about 20 % [1–7].

Considering the slow growth of the tumor, the first symptoms that allow one to suspect it appear already in the late stage of the disease.

Peritoneal mesothelioma is characterized by an increase in the volume of the abdomen due to ascites and abdominal pain without clear localization,

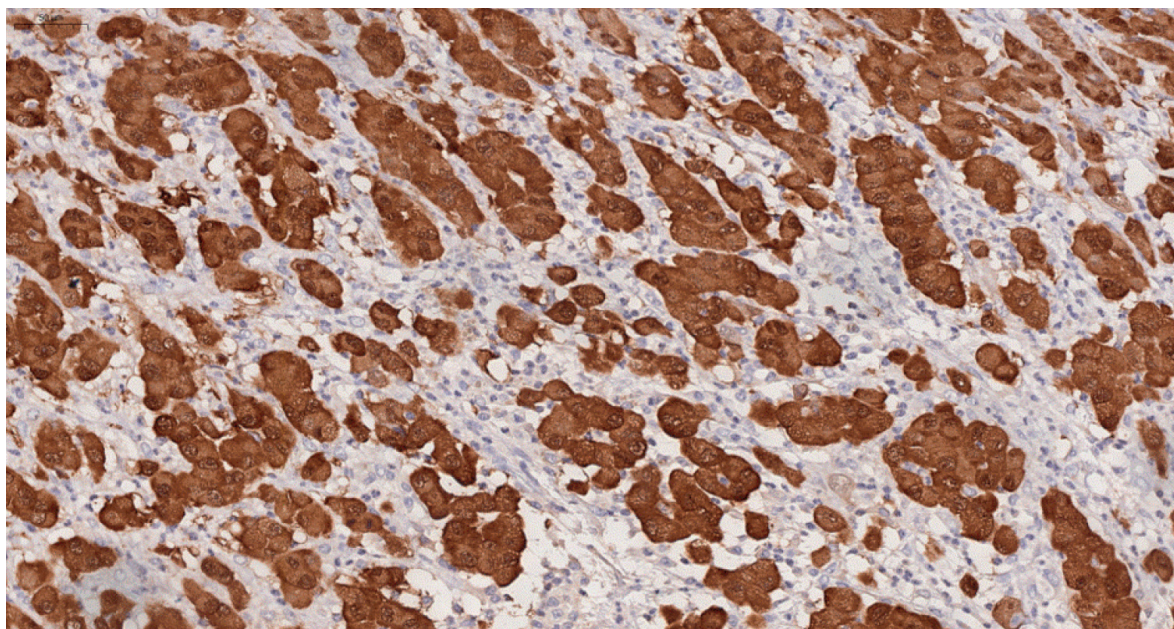
a tendency to constipation. Metastases of peritoneal mesothelioma can be detected in regional lymph nodes, lungs, liver (usually along the capsule), intestines, ovaries, brain, bone marrow, pericardium and myocardium [8].

In the described case, differential diagnosis was carried out around the causes of ascites in liver and non-liver diseases.

The most common cause of fluid accumulation in the abdominal cavity is liver cirrhosis (85 % of all cases), which is accompanied by portal hypertension syndrome. Ascites should be stopped by prescribing a salt-free diet, conservative diuretic therapy, or performing laparocentesis [9]. Along with cirrhosis, diseases such as alcoholic hepatitis, sinusoidal obstruction syndrome, Budd – Chiari syndrome, congenital liver fibrosis, and thrombosis in the portal vein system can lead to the formation of ascites. As a rule, ascitic fluid is a transudate, contains a small amount of protein, and the serum-ascitic albumin gradient is  $> 1.1$  g/dL.

Also included in the differential diagnosis are tumor diseases: hepatocellular cancer, metastatic liver damage.

Among the tumors, one can also note malignant lesions of the peritoneum – carcinomatosis



**Figure 5.** Immunohistochemical study with antibodies to calretinin (Clone Cal6 Leica Bond RTU),  $\times 250$ ; tumor cells with diffuse positive cytoplasmic and nuclear staining (stained brown)

**Рисунок 5.** Иммуногистохимическое исследование с антителами к кальретинину (Clone Cal6 Leica Bond RTU),  $\times 250$ ; клетки опухоли с диффузным позитивным цитоплазматическим и ядерным окрашиванием (окрашены в коричневатый цвет)

and peritoneal mesothelioma. These conditions are quite rare; they lead to malignant ascites with constant relapses of fluid accumulation in the abdominal cavity.

In this case, diseases of the peritoneum also include infectious peritonitis due to tuberculosis, fungal diseases, and chlamydia.

Among other causes of ascites formation, one should also remember about renal and cardiovascular insufficiency. The circle of differential diseases includes diseases that are accompanied by nephrotic syndrome, due to massive loss of protein (including albumin) because of the damage to the glomerular filter. Among cardiovascular diseases in ascites, it is necessary to exclude constrictive pericarditis, long-term sluggish congestive chronic cardiovascular insufficiency.

Rare causes of fluid accumulation in the abdominal cavity include chylous ascites (due to disruption of the lymphatic system), pancreatic ascites (due to accumulation of pancreatic juice due to damage to the pancreatic duct), and hypothyroidism.

In the described clinical case, considering the complaints, clinical picture and clarifying clinical and laboratory studies, the patient was given the correct diagnosis. Despite the malignant nature of the peritoneal tumor, the patient had a slow progression of the disease, and when antitumor therapy was prescribed, a rapid and good clinical effect was observed. The patient's prognosis is determined by the response to the prescribed antitumor treatment and the possibility of performing surgical intervention (peritoneal resection) in the future.

### Литература / References

- Музалевский П.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Пригорук О.Т. Мезотелиома: распространенность и модифицирующие факторы (литературный обзор). *Сибирский онкологический журнал*. 2007;2:77–83. [Muzalevsky P.N., Shoikhet Ya.N., Lazarev A.F., Grigoruk O.G. Mesothelioma: Prevalence and modified factors (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2007;2:77–83. (In Russ.)].
- Бычков М.Б., Шамилов А.К., Иванова Ф.Г., Горбунова В.А. Мезотелиома плевры и брюшины. *Российский онкологический журнал*. 1997;4:48–51. [Bychkov M.B., Shamilov A.K., Ivanova F.G., Gorbunova V.A. Mesothelioma of the pleura and peritoneum. *Russian Journal of Oncology*. 1997;4:48–51. (In Russ.)].
- Algm M.C., Yaylak F., Bayhan Z., Aslan F., Bayhan N.A. Malignant peritoneal mesothelioma: Clinicopathological characteristics of two cases. *Case Rep Surg*. 2014;2014:748469. DOI: 10.1155/2014/748469
- Sugarbaker P.H., Acherman Y.I., Gonzalez-Moreno S., Ortega-Perez G., Stuart O.A., Marchettini P., et al.

- Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington Cancer Institute experience. *Semin Oncol.* 2002;29(1):51–61. DOI: 10.1053/sonc.2002.30236
5. Krismann M., Müller K.M. Malignant mesothelioma of the pleura, pericardium and peritoneum. 1: Etiology, pathogenesis, pathology. *Chirurg.* 2000;71(8):877–86. DOI: 10.1007/s001040051151
  6. Daskalogiannaki M., Prassopoulos P., Raissaki M., Tsardi M., Gourtsoyiannis N. Malignant peritoneal mesothelioma presenting with respiratory symptoms. *EurRadiol.* 2000;10(5):814–6. DOI: 10.1007/s003300051010
  7. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Серова Л.Г., Филоненко Е.В. Современные подходы к лечению больных с редкими опухолями брюшины. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017;6(2):56–9. [Suleimanov E.A., Kaprin A.D., Sidorov D.V., Grishin N.A., Serova L.G., Filonenko E.V. Current approaches to treating patients with rare peritoneal tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(2):56–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20176256-59
  8. Мезотелиома плевры, брюшины и других локализаций: клинические рекомендации. М., 2020. [Mesothelioma of the pleura, peritoneum and other localizations: Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.). URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mezotelioma\\_plevry.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mezotelioma_plevry.pdf)
  9. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача.* 2016;2:28–30. [Baeva T.A., Andreev D.N., Mironova E.M., Dicheva D.T. Ascites: Differential diagnosis and treatment. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2016;2:28–30. (In Russ.).]

### Information about the authors

**Kristina S. Zemlyanukhina\*** — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zemlyanukhina\_k@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6563-2450>

**Igor N. Tikhonov** — Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Hepatology Department of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: antihbs@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Larisa M. Tulina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Physician, Separate subdivision “Nuclear Medicine Center on Bolshaya Pirogovskaya, Moscow” АО К+31.

Contact information: l.tulina@pet-net.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9148-2046>

**Maria A. Tsai** — Radiologist, Separate subdivision “Nuclear Medicine Center on Bolshaya Pirogovskaya, Moscow” of АО К+31.

Contact information: m.a.tsai@mail.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 8. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0109-981X>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

### Сведения об авторах

**Землянухина Кристина Станиславовна\*** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zemlyanukhina\_k@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубечкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6563-2450>

**Тихонов Игорь Николаевич** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Тулина Лариса Михайловна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный врач, Обособленное подразделение «Центр ядерной медицины на Большой Пироговской, г. Москва» АО «К+31».

Контактная информация: l.tulina@pet-net.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9148-2046>

**Цай Мария Александровна** — врач-радиолог, Обособленное подразделение «Центр ядерной медицины на Большой Пироговской, г. Москва» АО «К+31».

Контактная информация: m.a.tsai@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 8. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0109-981X>

**Alexander S. Tertychnyy** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: atertychnyy@yandex.ru;  
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Dmitry A. Svetov** — Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: svetov\_d\_a@staff.sechenov.ru;  
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8134-5963>

**Alexandra S. Tyan** — Radiologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tyan\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4193-7413>

### Authors' contributions

**Concept and aim:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S.

**Participation in patient management, diagnosis and treatment:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S.

**Writing of the text:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Tulina L.M., Tsai M.A., Tertychnyy A.S., Svetov D.A., Tyan A.S.

**Editing:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S.

**Proof checking and approval with authors:** Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S.

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Светов Дмитрий Андреевич** — ассистент, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: svetov\_d\_a@staff.sechenov.ru;  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8134-5963>

**Тян Александра Сергеевна** — врач-рентгенолог, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tyan\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4193-7413>

### Вклад авторов

**Концепция и цель:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С.

**Участие в ведении пациента, диагностике и лечении:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тян А.С.

**Написание текста:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Тулина Л.М., Цай М.А., Тертычный А.С., Светов Д.А., Тян А.С.

**Редактирование:** Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С.,

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Землянухина К.С.

Submitted: 15.07.2024 Accepted: 01.09.2024 Published: 30.04.2025  
Поступила: 15.07.2024 Принята: 01.09.2024 Опубликовано: 30.04.2025