

N^o 4

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 4 • 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
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

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

Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала 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: 28.08.2025

«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.

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

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

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

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

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

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

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2025

Signed to print: 28.08.2025

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.

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

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

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

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

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

Editor-in-chief

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

Deputy Editors-in-chief

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

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

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

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

Executive Editor

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Обзоры

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Долгушина А.И., Зольникова О.Ю., Осипенко М.Ф., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Хлынов И.Б., Цуканов В.В.*
Возможности фармакологической коррекции нарушений моторики
желудочно-кишечного тракта 7
- Трухманов А.С., Румянцева Д.Е.*
Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции: новые возможности
антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 18
- Левшин В.Ф.*
Факторы риска и канцерогенез колоректального рака 27
- Путра Дж.А., Хандайя А.Ю., Сетьянто Х., Правира М.*
Инновации в лечении геморроя: библиометрический обзор
лазерных, степлерных и доплеровских методов 39

Оригинальные исследования

- Кононов А.В., Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В.*
Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите,
ассоциированном с раком желудка 48
- Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Заборовский А.В., Лямина С.В., Абдулхаков С.Р., Кучерявый Ю.А., Маев И.В.*
Характеристика кларитромицин-резистентных штаммов *Helicobacter pylori*
в России: систематический обзор и метаанализ 60
- Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т.*
Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные
и когнитивные нарушения при функциональном запоре 71
- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С.*
Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «АЛЪЯНС» по изучению
влияния рифаксимины и тримебутина на качество жизни и течение неосложненной дивертикулярной
болезни в амбулаторно-поликлинической практике 88

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.*
Микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки и функциональная диспепсия:
есть ли какая-то связь? 98

Клинические наблюдения

- Некрасова Т.П., Берестова А.В., Стрибуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шутьпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.*
Синдром исчезающих желчных протоков как проявление
паранеопластического синдрома при болезни Ходжкина 104

Contents

Reviews

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Dolgushina A.I., Zolnikova O.Yu., Osipenko M.F., Rumyantseva D.E., Simanenko V.I., Storonova O.A., Khlynov I.B., Tsukanov V.V.*
Potential of Pharmacological Correction of Gastrointestinal Motility Disorders7
- Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E.*
Potassium-Competitive Acid Blockers: New Opportunities
of Antisecretory Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease18
- Levshin V.F.*
Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer27
- Putra J.A., Handaya A.Y., Setyanto H., Prawira M.*
Innovations in Hemorrhoid Treatment: A Bibliometric Review of Laser,
Stapled, and Doppler-Guided Techniques39

Original articles

- Kononov A.V., Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V.*
Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer48
- Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Bordin D.S., Zaborovskiy A.V., Lyamina S.V., Abdulkhakov S.R., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V.*
Molecular Characteristics of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Strains in Russia: A Systematic
Review and Meta-Analysis60
- Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T.*
Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life,
Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation71
- Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khayek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S.*
Results of a Multicenter Prospective Observational Study “ALLIANCE” on the Impact of Rifaximin
and Trimebutine on Quality of Life and the Course of Uncomplicated Diverticular Disease
in Outpatient Clinical Practice88

National college of gastroenterology, hepatology

- Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.*
Microbiota of the Stomach and Duodenum and Functional Dyspepsia:
Is There Any Connection?98

Clinical cases

- Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Miroslavin K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.*
Vanishing Bile Duct Syndrome as a Manifestation of Paraneoplastic Syndrome
in Hodgkin's Lymphoma104



Возможности фармакологической коррекции нарушений моторики желудочно-кишечного тракта

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина^{1*}, А.И. Долгушина³,
О.Ю. Зольникова¹, М.Ф. Осипенко⁴, Д.Е. Румянцева¹, В.И. Симаненков⁵,
О.А. Сторонова¹, И.Б. Хлынов⁶, В.В. Цуканов⁷

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

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

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель: рассмотреть ключевые данные о роли нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта в патогенезе функциональных и органических заболеваний и значение акотиамида в коррекции данных нарушений, представить резолюцию совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества нейрогастроэнтерологии и моторики.

Основные положения. Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта являются ключевым патогенетическим звеном, определяющим развитие и клиническое течение широкого спектра заболеваний. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь отличаются высокой распространенностью, а двигательные нарушения, такие как нарушение аккомодации желудка и его отсроченное опорожнение, обуславливают их частое сочетание у одного пациента. Для фармакотерапии этих заболеваний существенное значение имеют препараты с прокинетическим эффектом. Акотиамид обладает доказанным прокинетическим действием, улучшает аккомодацию и опорожнение желудка, снижает выраженность симптомов постпрандиального дистресс-синдрома и сочетанных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В многоцентровом российском исследовании ответ на терапию акотиамидом отмечен у 74,1 % пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом против 51,9 % в группе плацебо ($p < 0,001$). Нарушения моторики и их связь с гастроинтестинальными симптомами при *H. pylori*-ассоциированной диспепсии, рефлюкс-гастрите и аутоиммунном гастрите, терапевтические мероприятия по коррекции этих нарушений и ликвидации симптомов требуют дальнейших исследований.

Заключение. Дальнейшие исследования нарушений двигательной функции желудочно-кишечного тракта позволяют раскрыть патогенез ряда функциональных и органических гастроэнтерологических заболеваний. Совокупность данных международных и отечественных исследований подтверждает клиническую эффективность и безопасность акотиамида, а его включение в национальные клинические рекомендации обосновывает применение препарата у пациентов с функциональной диспепсией и нарушениями моторики желудка, в том числе при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: гастроинтестинальная моторика, функциональная диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, акотиамид, рефлюкс-гастрит, аутоиммунный гастрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Долгушина А.И., Зольникова О.Ю., Осипенко М.Ф., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Возможности фармакологической коррекции нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-7-17>

Potential of Pharmacological Correction of Gastrointestinal Motility Disorders

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Tatiana L. Lapina^{1*}, Anastasia I. Dolgushina³, Oxana Yu. Zolnikova¹, Marina F. Osipenko⁴, Diana E. Rummyantseva¹, Vladimir I. Simanenko⁵, Olga A. Storonova¹, Igor B. Khlynov⁶, Vladislav V. Tsukanov⁷

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁷ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", a Separate Subdivision of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to present key data on the role of gastrointestinal motility dysfunction in the pathogenesis of functional and organic diseases and the importance of acotiamide in the correction of these disorders and to introduce a resolution of the expert council of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society of Neurogastroenterology and Motility.

Key points. Gastrointestinal motility dysfunction represents a key pathogenetic factor that determines the development and clinical course of a broad range of diseases. Functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease are highly prevalent conditions, and motility impairments, such as impaired gastric accommodation and delayed gastric emptying, account for their frequent co-occurrence in the same patient. For the pharmacotherapy of these diseases, drug products with a prokinetic effect are of substantial importance. Acotiamide has a proven prokinetic effect, improves gastric accommodation and emptying, and reduces the severity of symptoms of postprandial distress syndrome and overlapping manifestations of gastroesophageal reflux disease. In a multicenter Russian study, a response to acotiamide therapy was noted in 74.1 % of patients with postprandial distress syndrome versus 51.9 % in the placebo group ($p < 0.001$). Dysmotility and its association with gastrointestinal symptoms in *H. pylori*-associated dyspepsia, reflux gastritis, and autoimmune gastritis, as well as therapeutic measures to correct these disorders and alleviate symptoms, require further research.

Conclusion. Further research into motility disorders of the gastrointestinal tract will help to elucidate the pathogenesis of a number of functional and organic gastroenterological diseases. The body of evidence from international and local studies confirms the clinical efficacy and safety of acotiamide. Its inclusion in national clinical guidelines justifies the use of the drug product in patients with functional dyspepsia and gastric motility disorders, including cases in combination with gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastrointestinal motility, functional dyspepsia, postprandial distress syndrome, gastroesophageal reflux disease, acotiamide, reflux gastritis, autoimmune gastritis

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Dolgushina A.I., Zolnikova O.Yu., Osipenko M.F., Rummyantseva D.E., Simanenko V.I., Storonova O.A., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Potential of Pharmacological Correction of Gastrointestinal Motility Disorders. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-7-17>

23 мая 2025 г. под руководством академика РАН, президента Российской гастроэнтерологической ассоциации В.Т. Ивашкина состоялся совет экспертов Ассоциации и Российского общества нейрогастроэнтерологии и моторики «Роль нарушений моторной функции в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта».

Основными функциями моторики пищеварительного тракта служат обеспечение пропульсивного продвижения пищи, ее смешивание с пищеварительными секретами, доставка субстратов для абсорбции, предотвращение ретроградного перемещения и эвакуация непереваренных остатков [1]. Те или иные расстройства моторики желудочно-кишечного тракта могут выступать значимыми патогенетическими факторами, способствующими развитию многих гастроэнтерологических заболеваний. К группе заболеваний с первичным нарушением моторики пищеварительного тракта относятся как органические заболевания,

так и функциональные расстройства — расстройства взаимодействия «желудочно-кишечный тракт — мозг». На заседании совета экспертов были представлены ключевые данные о роли нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта в патогенезе функциональных и органических заболеваний и рассмотрено значение акотиамида в коррекции данных нарушений. Основное внимание экспертов было уделено функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Функциональная диспепсия и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта

ФД является самым распространенным гастродуоденальным функциональным расстройством, частота которого, согласно общемировым данным, в популяции по интернет-опросам достигает 7,2 % (7,1–7,4 %), а по опросам на дому — 4,8 % (4,5–5,1 %). По клиническим вариантам ФД

анкетируемые распределились следующим образом: на постпрандиальный дистресс-синдром пришлось 66,6 и 59,5 %, на синдром боли в эпигастрии — 15,3 и 28,1 %, на их сочетание — 18,1 и 12,4 % (согласно интернет-опросам и опросам на дому соответственно) [2].

Патофизиология ФД многогранна и включает сложное взаимодействие и взаимовлияние различных факторов. К ним относятся нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, висцеральная гиперчувствительность, изменение барьерной функции и микробиоты желудочно-кишечного тракта, дисрегуляция иммунной системы и нарушения взаимодействия «желудочно-кишечный тракт — мозг» [1, 3–5]. Двигательные нарушения рассматриваются не только как важнейшие звенья патогенеза ФД, но и как мишени для медикаментозного воздействия прокинетики при лечении этого широко распространенного расстройства [6, 7].

Эксперты Объединенного Европейского общества гастроэнтерологии и Европейского общества нейргастроэнтерологии и моторики в консенсусе по ФД в качестве доказанных патофизиологических механизмов заболевания назвали нарушение аккомодации желудка и замедленное опорожнение желудка [8].

Реакция аккомодации желудка — это физиологический процесс расслабления фундального отдела желудка после еды, что позволяет пище задерживаться в этой области. Нарушение аккомодации — отсутствие адекватного постпрандиального расслабления проксимального отдела желудка с быстрым попаданием пищи в антральный отдел, его растяжением и развитием симптомов переполнения в эпигастрии и раннего насыщения. Это двигательное нарушение обнаруживается при ФД в 15–50 % случаев и может наблюдаться не только при постпрандиальном дистресс-синдроме, но и при синдроме боли в эпигастрии и их сочетании. Замедленное опорожнение желудка рассматривается как традиционная причина развития симптомов ФД. Задержка опорожнения желудка доказана примерно у 30 % пациентов с ФД и одновременно служит характерным признаком гастропареза [5, 8]. Гастропарез определяется именно как задержка опорожнения желудка при отсутствии механического препятствия. Диагноз нарушения опорожнения желудка может быть подтвержден при эзофагогастродуоденоскопии, ультразвуковом исследовании, скинтиграфии и специальном дыхательном тесте [9].

Следует отметить, что отсроченное опорожнение желудка и нарушение аккомодации не всегда ассоциированы с развитием симптоматики. Корреляция между скоростью опорожнения желудка и характером или тяжестью симптомов при ФД оказалась неубедительной [5, 8, 10]. Исследование, включавшее более 900 пациентов с симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, показало, что через год наблюдения изменения результатов тестов на опорожнение желудка привели

к пересмотру диагноза с гастропареза на ФД и наоборот у трети пациентов. Важно отметить, что эта реклассификация диагнозов не совпадала со значимыми изменениями характера или тяжести симптомов [10]. Таким образом, между гастропарезом и ФД наблюдается значительное совпадение симптомов, и их дифференциальный диагноз представляет актуальную проблему [9].

В аспекте развития ФД нельзя не упомянуть гиперсенсиitivность к растяжению желудка, которую эксперты Европейского общества нейргастроэнтерологии и моторики перечислили в числе доказанных патофизиологических механизмов [8]. Повышенная чувствительность к растяжению желудка установлена у 34–65 % пациентов с ФД. Гиперчувствительность проявляется как восприятие нормальной активности желудка, например наполнения желудка во время еды, как дискомфортной или болезненной, что служит причиной симптомов ФД. Гиперсенсиitivность к растяжению желудка ассоциирована с более высокой частотой постпрандиальной боли, отрыжки и потери веса, а усиление выраженности симптомов коррелирует с увеличением висцеральной чувствительности. Связь гиперчувствительности с клиническим вариантом ФД не установлена [5, 8].

Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое органическое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищеводно-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Так, при ГЭРБ замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и нарушение его опорожнения ведут к растяжению стенок желудка и увеличению внутрижелудочного давления, что, в свою очередь, провоцирует проходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает количество патологических гастроэзофагеальных рефлюксов [11]. Таким образом, нарушение аккомодации желудка и его опорожнения обуславливают частое сочетание ГЭРБ и ФД у одного пациента. Согласно мета-анализу 41,15 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 29,46–53,93) пациентов с ГЭРБ имеют симптомы ФД, а 31,32 % (95% ДИ: 19,43–46,29) пациентов с ФД — симптомы ГЭРБ [12].

В исследовании *H. pylori*-негативных пациентов ($n = 3085$) факторами, связанными с сочетанием ФД и неэрозивной рефлюксной болезни, по сравнению с лицами без данных патологий, оказались женский пол (отношение шансов (ОШ) — 2,08; 95% ДИ: 1,24–3,52), индекс массы тела $< 18,5$ (ОШ = 2,87; 95% ДИ: 1,56–5,07), алкоголь ≥ 20 г/сут (ОШ = 1,85; 95% ДИ: 1,06–3,15), высокий уровень тревожности (высокий балл по шкале State-Trait Anxiety Inventory) (ОШ = 2,53; 95% ДИ:

1,62–4,00) [13]. В исследовании 3281 пациента с ФД самым частым заболеванием, которое сочетается с ФД, оказалась ГЭРБ (50,69 %). Реже было установлено сочетание ФД с синдромом раздраженного кишечника (21,46 %) и функциональным запором (6,03 %). Факторами риска, ассоциированными с сочетанием ФД с ГЭРБ и другими функциональными расстройствами по сравнению с наличием только ФД, были старший возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, наличие в анамнезе гастроэнтерита, тревожность, депрессия и плохое качество сна [14]. В европейском исследовании тревожность и депрессия также оказались связаны с сочетанием ФД и неэрозивной рефлюксной болезни [15].

Оригинальные данные были получены при проведении у пациентов с сочетанием ФД, установленной согласно Римским критериям IV, и рефлюксных симптомов не только эзофагогастродуоденоскопии, но и рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. В 28,7 % случаев в этой группе была достоверно подтверждена ГЭРБ — выявлены эрозивный эзофагит степени В по Лос-Анджелесской классификации или время подверженности пищевода кислоте $\geq 4,2$ %. У пациентов без объективного подтверждения ГЭРБ при инструментальном обследовании в 55,1 % случаев причиной рефлюксных симптомов была функциональная изжога, в 16,2 % — гиперсенситивность к рефлюксу [16]. Эти данные позволяют по-новому оценивать сочетание ФД с симптомами рефлюкса и определяют дальнейшие перспективы исследований для разработки персонализированной разносторонней модели ведения таких пациентов [17].

Симптомы диспепсии и гастрит различной этиологии

Диспепсия, функциональная диспепсия и *H. pylori*

Доклад Киотского консенсуса по хеликобактерному гастриту узаконил термин «*H. pylori*-ассоциированная диспепсия», такой вариант диспепсии рассматривается как отдельная единица (distinct entity). У *H. pylori*-положительных пациентов с диспепсией симптомы могут быть вызваны хеликобактерным гастритом в случае, если успешная эрадикация сопровождается устойчивой ремиссией. Диагноз ФД устанавливается, если диспептические симптомы сохраняются после этиологического лечения бактериального гастрита [18]. Маастрихтский консенсус VI констатирует, что перед установлением достоверного диагноза ФД необходимо исключить *H. pylori*-ассоциированный гастрит [19].

Согласно систематическому обзору по оценке эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в лечении функциональной диспепсии при анализе 29 клинических исследований ($n = 6781$) доказано, что эрадикационная терапия достоверно эффективнее для прекращения (число больных, которых необходимо лечить, — 14; 95% ДИ: 11–21)

или уменьшения (число больных, которых необходимо лечить, — 9; 95% ДИ: 7–17) диспептических жалоб. Таким образом, было показано, что положительный эффект антихеликобактерной терапии у больных функциональной диспепсией статистически значимый, хотя и незначительный [20].

Нельзя не отметить, что причины и механизмы возникновения симптомов диспепсии при наличии *H. pylori* и их исчезновения или персистенции после эрадикации инфекционного агента не раскрыты и продолжают служить предметом дискуссий и исследований. Прогностические факторы, которые позволяют дифференцировать *H. pylori*-ассоциированную диспепсию от ФД до проведения эрадикационной терапии и последующего шестимесячного периода наблюдения, не установлены [18]. Традиционно в качестве причинных факторов диспептических симптомов рассматривали такие изменения, связанные с инфекцией *H. pylori*, как перестройка секреторной функции желудка и хроническое воспаление гастродуоденальной слизистой оболочки, включая воспаление низкой степени, инфильтрацию энтерохромаффиноподобными и тучными клетками [21].

Целый ряд исследований подтверждают, что инфекция *H. pylori* замедляет опорожнение желудка. В. Liu et al. в эксперименте на мышах сделали попытку раскрыть механизм, лежащий в основе этого явления: по сравнению с неинфицированными мышами у *H. pylori*-положительных животных было зарегистрировано отсроченное опорожнение желудка на фоне снижения в мышечном слое желудка клеток Кахала. Авторы предположили, что это является следствием снижения экспрессии фактора стволовых клеток в тканях желудка вследствие инфекции *H. pylori* [22]. Имеются сообщения, что у *H. pylori*-положительных пациентов с диспепсией выявлен однонуклеотидный полиморфизм гена *Napa* типа Ser70, который способствует активации нейтрофилов в слизистой оболочке желудка. Предполагается, что инфильтрация нейтрофилов мышечного слоя желудка, где располагаются пейсмейкерные интерстициальные клетки Кахала, может быть связана с нарушением моторики желудка у пациентов с диспепсией [23].

Очевидно, что признание существенной роли микробиоты в патогенезе ФД [3, 5, 9] и имеющиеся данные об изменении микробиоты желудка и желудочно-кишечного тракта в целом под влиянием самой инфекции *H. pylori* и эрадикации инфекции [24] определяют направления ближайших исследований. Интересные результаты получили X. Wang et al., которые показали, что у *H. pylori*-положительных лиц по сравнению с лицами без инфекции чаще обнаруживается синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (49,1 % vs. 24,5 %; $p = 0,019$), как и избыточный рост метаногенов (24,5 % vs. 8,2 %; $p = 0,027$). Наличие СИБР и особенно избыточного роста метаногенов у *H. pylori*-положительных пациентов было ассоциировано с более

выраженными гастроинтестинальными симптомами, оцененными по опроснику GSRs. Интересно, что эрадикация *H. pylori* привела не только к уменьшению симптоматики, но и исчезновению СИБР и избыточного роста метаногенов [25].

В известной работе, которая констатирует, что у части взрослых пациентов с ФД характерным признаком может быть дуоденальная эозинофилия, констатировано, что значимой связи между инфекцией *H. pylori* и числом эозинофилов в двенадцатиперстной кишке не выявлено ($p < 0,4$), однако у пациентов, инфицированных *H. pylori*, наблюдалось значительное увеличение числа эозинофилов в слизистой оболочке желудка по сравнению с неинфицированными ($p < 0,001$) [26]. F.J. Barreiro et al. проанализировали связь между *H. pylori*-ассоциированной диспепсией, генотипом *H. pylori* и дуоденальной эозинофилией. 72 % *H. pylori*-позитивных пациентов с нормальными данными эзофагогастродуоденоскопии имели жалобы, характерные для синдрома боли в эпигастрии, 18 % — характерные для постпрандиального дистресс-синдрома, 10 % — для их сочетания. Гистологическая оценка хронического воспаления в двенадцатиперстной кишке, слабой дуоденальной эозинофилии и интраэпителиальных лимфоцитов не выявила различий. Генетические особенности штаммов в зависимости от *oipA* и *vacA* не оказали влияния на выраженность хронического воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, число эозинофилов и интраэпителиальных лимфоцитов. Дуоденальная эозинофилия оказалась ассоциирована с *sagA*-положительными штаммами *H. pylori* (ОШ = 4,2; 95% ДИ: 1,78–9,93) [27].

Известно, что определенные штаммы пробиотиков и постбиотиков могут быть добавлены к эрадикационной терапии *H. pylori* для снижения частоты нежелательных явлений и повышения эффективности антигеликобактерной терапии [19, 28]. В мультицентровом российском исследовании комбинация постбиотика *Limosilactobacillus* (*Lactobacillus*) *reuteri* DSM17648 (Хелинорм) и стандартной двухнедельной тройной терапии (+ две недели монотерапии постбиотиком) у пациентов с ФД увеличила эффективность эрадикации *H. pylori* (96,7 % в группе с постбиотиком по сравнению с 86,0 % в группе тройной терапии с плацебо ($p = 0,039$)) и снизила частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [29].

Эрадикационная терапия была назначена *H. pylori*-позитивным пациентам, которые не имели значимых изменений при эзофагогастродуоденоскопии и заболеваний, которые бы объяснили наличие симптомов диспепсии, что позволило авторам расценивать их как пациентов с ФД, опираясь на соответствующие критерии. К концу курса эрадикационной терапии в обеих группах наблюдалось значительное уменьшение по сравнению с исходным уровнем симптомов ФД и большинства симптомов со стороны

пищеварительной системы, которые были оценены по опросникам «7 × 7» и «Gastrointestinal Symptom Rating Scale». К концу периода наблюдения (4 недели) эта тенденция стала еще более выраженной. Эти изменения симптоматики не зависели от наличия постбиотика в схеме эрадикационной терапии *H. pylori* [29]. Интересно отметить, что снижение выраженности гастроинтестинальных симптомов, в первую очередь боли в эпигастрии, при назначении *L. reuteri* DSM17648 как в монотерапии, так и при включении этого постбиотика в эрадикационную терапию доказано в целом ряде исследований [30–32]. Уменьшение симптомов диспепсии (как и других симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта) может быть как следствием эрадикации *H. pylori* или влияния монотерапии *L. reuteri* DSM17648 с формированием коаггрегатов с *H. pylori*, так и прямым эффектом постбиотика на гастроинтестинальную микробиоту и, возможно, моторику.

Диспепсия и нарушения моторики при аутоиммунном гастрите

Причины гастроэнтерологических симптомов при аутоиммунном гастрите (АИГ) изучены недостаточно. У пациентов с впервые установленным диагнозом АИГ симптомы диспепсии не являются редкостью: эпигастральная боль встречалась в 35,3 % случаев, чувство переполнения после еды — в 7,1 %, и раннее насыщение — в 10,1 %. Достаточно часто пациенты испытывали тошноту (22,2 %), изжогу (24,2 %) и регургитацию (12,1 %) [33]. У 379 пациентов с АИГ симптомы со стороны органов пищеварения выявлены в 56,7 % случаев, из них 69,8 % имели симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 15,8 % — нижних, а 14,4 % — сопутствующие симптомы со стороны верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Диспепсия по типу постпрандиального дистресс-синдрома была самым частым явлением (у 60,2 % пациентов с симптомами). Факторами, связанными с диспепсией при АИГ, оказались возраст < 55 лет (ОШ = 1,6; 95% ДИ: 1,0–2,5), отсутствие курения (ОШ = 2,2 %; 95% ДИ: 1,2–4,0) и отсутствие анемии (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,5–6,4) [34].

Ассоциация симптомов диспепсии при АИГ с особенностями двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта неизвестна. Однако при АИГ доказано наличие отсроченного опорожнения желудка. Медиана времени опорожнения желудка $T_{1/2}$ составила 127,43 мин (50–953) у пациентов с АИГ и 81 мин (21,0–121,6) у пациентов с ФД ($p < 0,001$), а медиана процента задержки через 2 часа составила 63,8 % vs. 20,2 % ($p < 0,001$). Значимое влияние на время опорожнения желудка ($T_{1/2}$) оказывают уровень сывороточного гастрина (ОШ = 1,002; 95% ДИ: 1,001–1,004; $p < 0,001$), хроническое воспаление (ОШ = 3,689; 95% ДИ: 1,44–9,39; $p < 0,001$) и увеличение

степени атрофии слизистой оболочки желудка (ОШ = 8,96; 95% ДИ: 2,98–26,93; $p < 0,001$) [35].

Диспепсия и нарушения моторики при рефлюкс-гастрите

Рефлюкс-гастрит возникает при дуоденогастральном рефлюксе содержимого двенадцатиперстной кишки с желчными кислотами, лизолецитином, ферментами секрета поджелудочной железы, что приводит к появлению клинических симптомов, эндоскопическим и гистологическим изменениям, характерным для химического (реактивного) гастрита (гастропатии) [36]. В Киотском консенсусе эта форма выделена как «гастрит, обусловленный дуоденальным рефлюксом» [18].

Развитие дуоденогастрального рефлюкса может возникать вследствие нарушения моторики, обусловленной хирургическими вмешательствами, или как первичная моторная дисфункция с нарушением координации двигательной функции желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря [36, 37]. Антродуоденальная манометрия и рН-метрия дают возможность установить дуоденогастральный рефлюкс [36]. При интрагастральной рН-метрии дуоденогастральный рефлюкс определяют как увеличение рН в желудке выше 5,0, не связанное с приемом пищи. Дуоденогастральный рефлюкс считают выраженным, если длительность всех рефлюксов превышает 10 % времени мониторингирования рН желудка.

Клинические проявления рефлюкс-гастрита неспецифичны, а дифференциальный диагноз с ФД и билиарными функциональными расстройствами представляет определенные трудности. Ревизия данных пациентов с диагнозом ФД ($n = 262$), ранее установленным согласно Римским критериям III, позволила выделить три группы: «билиарная гастропатия» с достаточным количеством внутрижелудочной желчи при эзофагогастродуоденоскопии и гистологически идентифицированной химической гастропатией; «небилиарная гастропатия» с доказанной гистологически химической гастропатией, но без внутрижелудочной желчи при эзофагогастродуоденоскопии; «без гастропатии» с нормальной слизистой оболочкой желудка при гистологическом исследовании и без видимой желчи в желудке при эзофагогастродуоденоскопии. Оказалось, что у пациентов с «билиарной гастропатией» в 68 % случаев в анамнезе была холецистэктомия, по сравнению с 35 % при «небилиарной гастропатии» и 22 % у лиц «без гастропатии» [38]. Вряд ли можно согласиться с установленным ранее диагнозом ФД у целого ряда пациентов, как и с предложенными авторами терминами для характеристики подгрупп пациентов по наличию билиарного рефлюкса, но такая диагностическая и терминологическая разнородность характеризует сложность рассматриваемого вопроса. Консенсус по диагностике рефлюкс-гастрита необходим и должен включать подходы к дифференциальному диагнозу с ФД и билиарными функциональными расстройствами, как и рекомендации по медикаментозной терапии, направленной на нормализацию моторики.

Акотиамид и его место в ведении заболеваний с нарушением моторики

Акотиамид (акотиамида гидрохлорида тригидрат) оказывает обратимое ингибирующее действие на активность ацетилхолинэстеразы и является антагонистом ингибиторных мускариновых рецепторов 2-го типа, что усиливает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Акотиамид не проявляет аффинности к D_2 -допаминовым и серотониновым рецепторам, что отличает его от метоклопрамида и домперидона. Не менее существенным является стимулирующее действие акотиамида на грелиновую активность [39, 40].

Тройной механизм действия акотиамида с взаимодействием с M_2 -мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, ингибированием ацетилхолинэстеразы и повышением уровня грелина в экспериментальных исследованиях был реализован как ускорение замедленного опорожнения желудка и усиление постпрандиальной гастродуоденальной моторики [41, 42].

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ФД с помощью ультразвукового исследования желудка с приемом жидкости в реальном времени [43] и сцинтиграфии [44] удалось доказать, что акотиамид улучшает аккомодацию желудка и ускоряет опорожнение желудка.

Накоплен существенный опыт клинического применения акотиамида при ФД. Уже в 2014 г. опубликован метаанализ, который продемонстрировал эффективность акотиамида по сравнению с плацебо: относительный риск (ОР) улучшения симптомов в целом составил 1,29 (95% ДИ: 1,19–1,40; $p < 0,00001$; $I^2 = 15$ %). При этом акотиамид более эффективен при симптомах постпрандиального дистресс-синдрома (ОР = 1,29; 95% ДИ: 1,09–1,53; $p = 0,003$; $I^2 = 0$ %) по сравнению с синдромом боли в эпигастрии (ОР = 0,92; 95% ДИ: 0,76–1,11; $p = 0,39$; $I^2 = 0$ %). Частота нежелательных явлений при лечении акотиамидом не отличалась от плацебо [45].

В Российской Федерации было проведено многоцентровое исследование, в которое включены 389 пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом, которые получали акотиамид (Диспевикт) 100 мг 3 раза в день или плацебо в течение 4 недель. Ответ на терапию отмечен у 143 (74,1 %) из 193 пациентов группы акотиамида по сравнению с 98 (51,9 %) из 189 пациентов группы плацебо ($p < 0,001$). На фоне терапии акотиамидом в отличие от плацебо наблюдался полный регресс и облегчение таких симптомов, как «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» и «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия». После курса акотиамида отмечалось улучшение самочувствия и качества жизни у 172 (88,7 %) из 194 пациентов по сравнению

с 131 (69,3 %) из 189 пациентов группы плацебо ($p < 0,001$) [46].

Результаты международных и российских исследований, данные метаанализа стали основанием для включения акотиамида как препарата, обладающего прокинети́ческим эффектом, в клинические рекомендации «Гастрит и дуоденит» Российской гастроэнтерологической ассоциации (2024 г.) в качестве симптоматического лечения пациентов с хроническим гастритом и симптомами диспепсии (особенно такими, как переполнение в эпигастрии и раннее насыщение), в том числе в сочетании с ФД [28].

Частое сочетание ФД и ГЭРБ у одного пациента обуславливает сложности в выборе эффективной лекарственной терапии. На сегодняшний день основными препаратами для лечения обоих заболеваний служат ингибиторы протонной помпы и прокинетики [11, 28, 47]. Применение прокинети́ков при лечении ГЭРБ обусловлено их способностью восстанавливать физиологическое состояние пищевода, опосредованно через нормализацию моторики желудка улучшая пищеводный клиренс и уменьшая количество переходящих расслаблений нижнего пищевода сфинктера. В Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний и Научного сообщества по изучению микробиома человека «Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» констати́ровано, что наибольший эффект прокинети́ки оказывают именно при сочетании ГЭРБ и ФД [11].

Акотиа́мид доказал свою эффективность при сочетании ФД и ГЭРБ в ряде работ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с ФД и изжогой, которая персистировала, несмотря на лечение ингибиторами протонной помпы, уменьшил не только постпрандиальные симптомы диспепсии, но и симптомы ГЭРБ, оцененные по специальному опроснику. Инструментальные исследования показали, что лечение акотиа́мидом снижает частоту переходящих расслаблений нижнего пищевода сфинктера, повышает его давление и увеличивает клиренс пищевода [48]. Пациентам с ГЭРБ с сохранением изжоги и кислой отрыжки чаще двух раз в неделю, несмотря на лечение стандартной дозой вонопрозана или ингибиторами протонной помпы в течение минимум 8 недель, еще на 2 недели в дополнение в раннее принимаемым препаратам были назначены акотиа́мид 300 мг/сут или плацебо.

Важно отметить, что у пациентов с ГЭРБ одновременно были жалобы на эпигастральную боль и жжение, переполнение в эпигастрии и раннее насыщение. Частота улучшения общего самочувствия составила 28,6 и 14,3 % у пациентов, получавших акотиа́мид и плацебо соответственно ($p = 0,145$). У пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью частота улучшения общего самочувствия и регургитации в группе акотиа́мида были выше, чем в группе плацебо (29,6 % vs. 7,1 % ($p = 0,030$))

и 37,0 % vs. 10,7 % ($p = 0,021$) соответственно). Акотиа́мид значительно снизил общее количество эпизодов рефлюкса ($p = 0,001$), а также количество эпизодов кислого ($p = 0,020$), проксимального ($p = 0,007$) и жидкого ($p = 0,013$) рефлюксов по данным рН-импедансометрии [49].

На фоне приема акотиа́мида повышается уровень грелина в плазме крови [50]. Предполагается, что одним из механизмов развития ФД служит нарушение синтеза ацилированного грелина [51, 52]. У больных с постпрандиальным дистресс-синдромом и неэрозивной рефлюксной болезнью отмечено значительное снижение уровня данного пептидного гормона по сравнению со здоровыми и с пациентами с синдромом боли в эпигастрии [52].

Резолюция совета экспертов

1. Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта являются ключевым звеном, определяющим развитие и течение функциональных и органических гастроэнтерологических заболеваний. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как наиболее распространенные и часто сочетающиеся нозологические формы патогенетически связаны с нарушением аккомодации желудка и его отсроченным опорожнением.

2. Эрадикация инфекции *H. pylori* позволяет дифференцировать функциональную диспепсию и *H. pylori*-ассоциированную диспепсию. Механизмы возникновения симптомов диспепсии при наличии *H. pylori* и их исчезновения или персистенции после эрадикации инфекционного агента не раскрыты и должны служить предметом дальнейших исследований, в том числе прямого или опосредованного влияния *H. pylori* на гастроинтестинальную микробиоту и моторику.

3. Симптомы диспепсии, которые могут быть связаны с нарушением двигательной функции, часто наблюдаются у пациентов с аутоиммунным гастритом и рефлюкс-гастритом. Из-за неспецифического характера данных симптомов дифференциальный диагноз аутоиммунного или билиарного гастрита с функциональной диспепсией имеет существенное практическое значение.

4. Исследования двигательной функции, включая антродуоденальную манометрию и рН-метрию, представляют интерес при аутоиммунном гастрите и рефлюкс-гастрите и способны объективизировать эффективность препаратов с прокинети́ческим действием при этих заболеваниях.

5. Акотиа́мид обладает доказанным прокинети́ческим действием, улучшает аккомодацию и опорожнение желудка и снижает выраженность симптомов функциональной диспепсии, включая ее сочетание с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Совокупность данных международных и российских исследований, а также включение препарата в национальные клинические рекомендации подтверждают его клиническую значимость и обоснованное место в современной практике.

Литература / References

- Boeckxstaens G., Camilleri M., Sifrim D., Houghton L.A., Elsenbruch S., Lindberg G., et al. Fundamentals of neurogastroenterology: Physiology/motility – sensation. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00221-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.030
- Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Holtmann G., Moniruzzaman M., Shah A.; Australian Gastrointestinal Research Alliance (AGIRA); NHMRC Centre for Research Excellence in Digestive Health. Decoding the gut-brain axis: A journey toward targeted interventions for disorders-of-gut-brain interaction. *Dig Dis*. 2025;43(3):257–65. DOI: 10.1159/000543845
- Oshima T. Functional dyspepsia: Current understanding and future perspective. *Digestion*. 2024;105(1):26–33. DOI: 10.1159/000532082
- Qi Q., Wang N., Liu H., Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: An updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):370. DOI: 10.1186/s12876-023-03014-9
- Goelen N., Jones M., Huang I.H., Carbone F., Jansen P., Tack J. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(2):146–62. DOI: 10.1002/ueg2.12362
- Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al.; ESNM FD Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
- Sato H., Grover M. Gastroparesis and functional dyspepsia: Spectrum of gastroduodenal neuromuscular disorders or unique entities? *Gastro Hep Adv*. 2023;2(3):438–48. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.10.005
- Pasricha P.J., Grover M., Yates K.P., Abell T.L., Bernard C.E., Koch K.L., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2006–17. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.01.230
- Ивашкин В.Т., Трубманов А.С., Маев И.В., Драпкина 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
- Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E., Geysen H., Vanuytsel T., Tack J., et al. Gastroesophageal reflux disease functional dyspepsia overlap: Do birds of a feather flock together? *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1167–82. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
- Fujita T., Umegaki E., Masuda A., Kobayashi M., Yamazaki Y., Terao S., et al. Factors associated with overlap between functional dyspepsia and nonerosive reflux disease in endoscopy-based *Helicobacter pylori*-uninfected Japanese health checkup participants: A prospective, multicenter cross-sectional study. *Intern Med*. 2024;63(5):639–47. DOI: 10.2169/internalmedicine.1786-23
- Long Y.Q., Xu W.L., Li L.X., He H.Q., Wang J.J., Shan G.D., et al. Characteristics and risk factors of functional dyspepsia fulfilling the Rome IV criteria overlapping with gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, and functional constipation in South China. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(2):184–93. DOI: 10.5056/jnm23084
- Caballero-Mateos A.M., López-Hidalgo J.L., Torres-Parejo Ú., Hernández-González J.M., Quintero-Fuentes M.D., Caballero-Plasencia A.M., et al. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46(7):542–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.005
- Chen S., Jia X., Zhuang Q., Hou X., Siah K.T.H., Zhang M., et al. Overlapping reflux symptoms in functional dyspepsia are mostly unrelated to gastroesophageal reflux. *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31(2):218–26. DOI: 10.5056/jnm24091
- Byun S.Y., Jung K.W. Overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: Do we need a new management paradigm? *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31(2):129–30. DOI: 10.5056/jnm25030
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Ford A.C., Tsipotis E., Yuan Y., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;gutjnl-2021-326583. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326583
- Zullo A., Hassan C., De Francesco V., Repici A., Manta R., Tomao S., et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: An unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957–63. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8957
- Liu B., Dong J., Wang S., Yu H., Li Z., Sun P., et al. *Helicobacter pylori* causes delayed gastric emptying by decreasing interstitial cells of Cajal. *Exp Ther Med*. 2021;22(1):663. DOI: 10.3892/etm.2021.10095
- Sugiyama T., Shiotani A. The cutting edge research of functional gastrointestinal disorders in Japan: Review on JGA Core Symposium 2018-2020. *Digestion*. 2021;102(1):6–11. DOI: 10.1159/000510680
- Guo Y., Cao X.S., Guo G.Y., Zhou M.G., Yu B. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on human gastric microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:899248. DOI: 10.3389/fcimb.2022.899248
- Wang X., Zhu D., Li S., Dai Y., Teng G., Wang W. The influence of *Helicobacter pylori* infection and eradication on small intestinal bacterial overgrowth and abdominal symptoms. *Dig Dis Sci*. 2024;69(4):1293–301. DOI: 10.1007/s10620-024-08279-y
- Talley N.J., Walker M.M., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Hindley L.A., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015
- Barreiro F.J., Sanchez N., Caronia M.V., Elizondo K., Jordá G., Schneider A., et al. Low-grade duodenal eosino-

- philia is associated with cagA in *Helicobacter pylori*-related dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(2):274–82. DOI: 10.1111/jgh.16051
28. Клинические рекомендации «Гастрит и дуоденит». 2024. [Clinical guidelines “Gastritis and duodenitis”. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2
 29. Ivashkin V., Maev I., Poluektova E., Sinita A., Avalueva E., Mnatsakanyan M., et al. Efficacy and safety of postbiotic contained inactivated *Lactobacillus reuteri* (*Limosilactobacillus reuteri*) DSM 17648 as adjuvant therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* in adults with functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(9):e1. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000750
 30. Buckley M., Lacey S., Doolan A., Goodbody E., Seamans K. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: A placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutr*. 2018;4:48. DOI: 10.1186/s40795-018-0257-4
 31. Yang C., Liang L., Lv P., Liu L., Wang S., Wang Z., Chen Y. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2021;26(6):e12856. DOI: 10.1111/hel.12856
 32. Parth K., Prudhvi R., Palatheeya S., Abbas SK, Varsha K., Niharika BV, Lyngkhoh B. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Int*. 2021;33(52B):151–9. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i52B33611
 33. Miceli E., Lenti M.V., Padula D., Luinetti O., Vattiato C., Monti C.M., et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):812–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018
 34. Carabotti M., Lahner E., Esposito G., Sacchi M.C., Severi C., Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. DOI: 10.1097/MD.00000000000005784
 35. Kalkan Ç., Soykan İ., Soydal Ç., Özkan E., Kalkan E. Assessment of gastric emptying in patients with autoimmune gastritis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1597–602. DOI: 10.1007/s10620-015-4021-1
 36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина 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
 37. Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Bordin D.S., Kononov A.V. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):186. DOI: 10.3390/diagnostics13020186
 38. Lake A., Rao S.S.C., Larion S., Spartz H., Kazuri S. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):400–7. DOI: 10.5056/jnm20102
 39. Nowlan M.L., Scott L.J. Acotiamide: First global approval. *Drugs*. 2013;73(12):1377–83. DOI: 10.1007/s40265-013-0100-9
 40. Шенгулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):70–5. [Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern possibilities of using acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75
 41. Seto K., Sasaki T., Katsunuma K., Kobayashi N., Tanaka K., Tack J. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a novel prokinetic agent, restores delayed gastric emptying and feeding inhibition induced by restraint stress in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(9):1051–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01135.x
 42. Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K., Ueki S., Hori Y., Eta R., et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: Comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(3):791–800. DOI: 10.1124/jpet.110.174847
 43. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–5. e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
 44. Nakamura K., Tomita T., Oshima T., Asano H., Yamasaki T., Okugawa T., et al. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):602–10. DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7
 45. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950
 46. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;(13):108–15. [Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter study. *Medical Council*. 2023;(13):108–15. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-253
 47. Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):83–92. [Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: From pathogenesis to current treatment strategies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):83–92. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92
 48. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
 49. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9
 50. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805

51. *Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Miyawaki S., Inui A.* The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med.* 2013;32(3):523–31. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1418

52. *Shindo T., Futagami S., Hiratsuka T., Horie A., Hamamoto T., Ueki N., et al.* Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion.* 2009;79(2):65–72. DOI: 10.1159/000205740

Сведения об авторах

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

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

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

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

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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, 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>

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

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

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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 (Sechenovskiy University).

Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Контактная информация: ngma@bk.ru;

630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

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>

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

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Контактная информация: gastro@impn.ru;

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор и анализ данных, написание документа, утверждение финальной версии и дали согласие на публикацию.

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

Contact information: ngma@bk.ru;

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

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 (Sechenovskiy University).

Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

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

Contact information: visimanenkov@mail.ru;

191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

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

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

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;

620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, a Separate Subdivision of the Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: gastro@impn.ru;

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Authors' contributions

All the authors contributed with data collection and analysis, writing of the manuscript, approving final version and its publication.

Поступила: 10.06.2025 Принята: 02.08.2025 Опубликовано: 29.08.2025

Submitted: 10.06.2025 Accepted: 02.08.2025 Published: 29.08.2025



Potential of Pharmacological Correction of Gastrointestinal Motility Disorders

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Tatiana L. Lapina^{1*}, Anastasia I. Dolgushina³, Oxana Yu. Zolnikova¹, Marina F. Osipenko⁴, Diana E. Rumyantseva¹, Vladimir I. Simanenko⁵, Olga A. Storonova¹, Igor B. Khlynov⁶, Vladislav V. Tsukanov⁷

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁷ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", a Separate Subdivision of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to present key data on the role of gastrointestinal motility dysfunction in the pathogenesis of functional and organic diseases and the importance of acotiamide in the correction of these disorders and to introduce a resolution of the expert council of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society of Neurogastroenterology and Motility.

Key points. Gastrointestinal motility dysfunction represents a key pathogenetic factor that determines the development and clinical course of a broad range of diseases. Functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease are highly prevalent conditions, and motility impairments, such as impaired gastric accommodation and delayed gastric emptying, account for their frequent co-occurrence in the same patient. For the pharmacotherapy of these diseases, drug products with a prokinetic effect are of substantial importance. Acotiamide has a proven prokinetic effect, improves gastric accommodation and emptying, and reduces the severity of symptoms of postprandial distress syndrome and overlapping manifestations of gastroesophageal reflux disease. In a multicenter Russian study, a response to acotiamide therapy was noted in 74.1 % of patients with postprandial distress syndrome versus 51.9 % in the placebo group ($p < 0.001$). Dysmotility and its association with gastrointestinal symptoms in *H. pylori*-associated dyspepsia, reflux gastritis, and autoimmune gastritis, as well as therapeutic measures to correct these disorders and alleviate symptoms, require further research.

Conclusion. Further research into motility disorders of the gastrointestinal tract will help to elucidate the pathogenesis of a number of functional and organic gastroenterological diseases. The body of evidence from international and local studies confirms the clinical efficacy and safety of acotiamide. Its inclusion in national clinical guidelines justifies the use of the drug product in patients with functional dyspepsia and gastric motility disorders, including cases in combination with gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastrointestinal motility, functional dyspepsia, postprandial distress syndrome, gastroesophageal reflux disease, acotiamide, reflux gastritis, autoimmune gastritis

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Dolgushina A.I., Zolnikova O.Yu., Osipenko M.F., Rumyantseva D.E., Simanenko V.I., Storonova O.A., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Potential of Pharmacological Correction of Gastrointestinal Motility Disorders. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-7-17>

Возможности фармакологической коррекции нарушений моторики желудочно-кишечного тракта

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина^{1*}, А.И. Долгушина³, О.Ю. Зольникова¹, М.Ф. Осипенко⁴, Д.Е. Румянцева¹, В.И. Симащенко⁵, О.А. Сторонова¹, И.Б. Хлынов⁶, В.В. Цуканов⁷

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

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

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель: рассмотреть ключевые данные о роли нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта в патогенезе функциональных и органических заболеваний и значение акотиамида в коррекции данных нарушений, представить резолюцию совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества нейрогастроэнтерологии и моторики.

Основные положения. Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта являются ключевым патогенетическим звеном, определяющим развитие и клиническое течение широкого спектра заболеваний. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь отличаются высокой распространенностью, а двигательные нарушения, такие как нарушение аккомодации желудка и его отсроченное опорожнение, обуславливают их частое сочетание у одного пациента. Для фармакотерапии этих заболеваний существенное значение имеют препараты с прокинетическим эффектом. Акотиамид обладает доказанным прокинетическим действием, улучшает аккомодацию и опорожнение желудка, снижает выраженность симптомов постпрандиального дистресс-синдрома и сочетанных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В многоцентровом российском исследовании ответ на терапию акотиамидом отмечен у 74,1 % пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом против 51,9 % в группе плацебо ($p < 0,001$). Нарушения моторики и их связь с гастроинтестинальными симптомами при *H. pylori*-ассоциированной диспепсии, рефлюкс-гастрите и аутоиммунном гастрите, терапевтические мероприятия по коррекции этих нарушений и ликвидации симптомов требуют дальнейших исследований.

Заключение. Дальнейшие исследования нарушений двигательной функции желудочно-кишечного тракта позволяют раскрыть патогенез ряда функциональных и органических гастроэнтерологических заболеваний. Совокупность данных международных и отечественных исследований подтверждает клиническую эффективность и безопасность акотиамида, а его включение в национальные клинические рекомендации обосновывает применение препарата у пациентов с функциональной диспепсией и нарушениями моторики желудка, в том числе при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: гастроинтестинальная моторика, функциональная диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, акотиамид, рефлюкс-гастрит, аутоиммунный гастрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Долгушина А.И., Зольникова О.Ю., Осипенко М.Ф., Румянцев Д.Е., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Возможности фармакологической коррекции нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):7–17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-7-17>

On May 23, 2025, under the leadership of Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Gastroenterological Association Vladimir T. Ivashkin, Expert Council of the Association and the Russian Society of Neurogastroenterology and Motility “The role of motility dysfunction in the development of gastrointestinal tract diseases” was held.

The main functions of the motility of the digestive tract are to ensure the propulsive movement of food, its mixing with digestive secretions and the delivery of substrates for absorption, to prevent retrograde movement and to evacuate undigested residues [1]. Certain disorders of gastrointestinal motility can act as significant pathogenetic factors contributing to the development of many gastroenterological diseases. The group of diseases with primary disturbances of the motility of the digestive tract includes both organic diseases and functional disorders — disorders of the interaction “brain — gastrointestinal tract”. The purpose of the Expert Council meeting was to present key data on the role

of gastrointestinal motility disorders in the pathogenesis of functional and organic diseases and to review the significance of acotiamide in the management of these disorders. The experts’ main focus was on functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD).

Functional dyspepsia and gastrointestinal motility disorders

FD is the most common gastroduodenal functional disorder, with a global prevalence in the general population reaching 7.2 % (7.1–7.4 %) based on online surveys and 4.8 % (4.5–5.1 %) based on home interviews. According to clinical variants of FD, the respondents were distributed as follows: postprandial distress syndrome accounted for 66.6 and 59.5 %, epigastric pain syndrome — 15.3 and 28.1 %, and these syndromes overlap — 18.1 and 12.4 % (based on online surveys and home interviews, respectively) [2].

The pathophysiology of FD is multifaceted and includes complex interactions and mutual

influences of various factors. These include gastrointestinal motility disorders, visceral hypersensitivity, changes in barrier function and the gastrointestinal microbiota, dysregulation of the immune system, and disturbances in “brain – gastrointestinal tract interactions” [1, 3–5]. Motility disorders are considered not only as the most important links in the pathogenesis of FD, but also as targets for the drug action of prokinetics in the treatment of this widespread disorder [6, 7].

Experts from the United European Society of Gastroenterology and the European Society of Neurogastroenterology and Motility in a consensus on FD named impaired gastric accommodation and delayed gastric emptying as proven pathophysiological mechanisms of the disease [8].

The gastric accommodation response is a physiological process involving the relaxation of the gastric fundus after a meal, which allows food to be retained in this area. Accommodation disorder – lack of adequate postprandial relaxation of the proximal stomach with rapid entry of food into the antrum, its stretching and development of symptoms of epigastric fullness and early satiety. This movement disorder is detected in FD in 15–50 % of cases and can be observed not only in postprandial distress syndrome, but also in epigastric pain syndrome and their combination. Delayed gastric emptying is considered as a traditional cause of the development of FD symptoms. Delayed gastric emptying has been demonstrated in approximately 30 % of patients with FD and is simultaneously a characteristic sign of gastroparesis [5, 8]. Gastroparesis is defined precisely as a delay in gastric emptying in the absence of a mechanical obstruction. The diagnosis of gastric emptying disorder can be confirmed by esophago-gastroduodenoscopy, ultrasound, scintigraphy and a special breath test [9].

It should be noted that delayed gastric emptying and impaired accommodation are not always associated with the development of symptoms. The correlation between gastric emptying rate and the nature or severity of symptoms in FD has been inconclusive [5, 8, 10]. A study involving over 900 patients with upper gastrointestinal symptoms found that, after one year of follow-up, changes in gastric emptying test results led to a revision of the diagnosis from gastroparesis to FD and vice versa in one-third of the patients. It is important to note that this reclassification of diagnoses did not coincide with significant changes in the nature or severity of symptoms [10]. Thus, there is a significant overlap of symptoms between gastroparesis and FD, and their differential diagnosis is a pressing issue [9].

In terms of the development of FD, one cannot fail to mention hypersensitivity to gastric distension, which experts from the European Society of Neurogastroenterology and Motility listed among the proven pathophysiological mechanisms [8]. Increased sensitivity to gastric distension has been found in 34–65 % of patients with FD. Hypersensitivity manifests itself as the perception of normal gastric activity, such as stomach fullness during eating, as uncomfortable or painful, which causes FD symptoms. Hypersensitivity to gastric distension is associated with a higher incidence of postprandial pain, belching, and weight loss, and increased symptom severity correlates with increased visceral sensitivity. The connection between hypersensitivity and the clinical variant of FD has not been established [5, 8].

Combination of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic organic disease characterized by a primary disorder of the motor-evacuation function of the upper gastrointestinal tract, dysfunction of the esophagogastric junction, and the presence of pathological gastroesophageal reflux. Thus, in GERD, the delay in gastric motor-evacuation function and impaired gastric emptying lead to distension of the gastric walls and an increase in intragastric pressure, which, in turn, triggers transient lower esophageal sphincter relaxations and increases the number of pathological gastroesophageal reflux episodes [11]. Thus, disturbances in gastric accommodation and emptying serve as the basis for the frequent combination of GERD and FD in one patient. According to the meta-analysis, 41.15 % (95 % confidence interval (95%CI): 29.46–53.93 %) of patients with GERD have symptoms of FD, and 31.32 % (95 % CI: 19.43–46.29 %) of patients with FD have symptoms of GERD [12].

In a study of *H. pylori*-negative patients ($n = 3085$), factors associated with the combination of FD and nonerosive reflux disease compared with individuals without these pathologies included female gender (odds ratio (OR) – 2.08; 95% CI: 1.24–3.52), body mass index < 18.5 (OR = 2.87; 95% CI: 1.56–5.07), alcohol intake ≥ 20 g/day (OR = 1.85; 95% CI: 1.06–3.15), high anxiety level (high score on the State-Trait Anxiety Inventory scale) (OR = 2.53; 95% CI: 1.62–4.00) [13]. In a study of 3281 patients with FD, the most common disease that was combined with FD was GERD (50.69 %). Less frequently, a combination of FD with irritable bowel syndrome (21.46 %) and functional constipation (6.03 %) was established. Risk factors associated with the combination of FD with GERD and other

functional disorders compared with the presence of FD alone were older age, female gender, low body mass index, history of gastroenteritis, anxiety, depression, and poor sleep quality [14]. In a European study, anxiety and depression were also associated with the combination of FD and non-erosive reflux disease [15].

The original data were obtained by conducting not only esophagogastroduodenoscopy, but also pH-impedancemetry and high-resolution esophageal manometry in patients with a combination of FD, established according to Rome IV criteria, and reflux symptoms. In 28.7 % of cases in this group, GERD was reliably confirmed — erosive esophagitis grade B according to the Los Angeles classification or esophageal acid exposure time ≥ 4.2 % were identified. In patients without objective confirmation of GERD during instrumental examination, in 55.1 % of cases the cause of reflux symptoms was functional heartburn, in 16.2 % — hypersensitivity to reflux [16]. These data allow us to re-evaluate the combination of FD with reflux symptoms and define further research prospects for the development of a personalized, comprehensive model for managing such patients [17].

Symptoms of dyspepsia and gastritis of various etiologies

Dyspepsia, functional dyspepsia and *H. pylori*

The Kyoto Consensus Report on *Helicobacter pylori* gastritis legitimized the term “*H. pylori*-associated dyspepsia”, this variant of dyspepsia is considered as a distinct entity. In *H. pylori*-positive patients with dyspepsia, symptoms may be caused by *Helicobacter pylori* gastritis if successful eradication is accompanied by sustained remission. The diagnosis of FD is established if dyspeptic symptoms persist after etiological treatment of bacterial gastritis [18]. Maastricht Consensus VI states that before establishing a reliable diagnosis of FD, *H. pylori*-associated gastritis must be excluded [19].

According to a systematic review evaluating the efficacy of *H. pylori* eradication therapy in the treatment of functional dyspepsia, which analyzed 29 clinical trials involving 6,781 patients, it was demonstrated that eradication therapy is significantly more effective in achieving resolution (number needed to treat — 14; 95% CI: 11–21) or reduction (number needed to treat — 9; 95% CI: 7–17) of dyspeptic symptoms. Thus, it has been shown that the positive effect of anti-*Helicobacter* therapy in patients with functional dyspepsia is statistically significant, albeit modest [20].

It should be noted that the causes and mechanisms of the occurrence of dyspepsia symptoms

in the presence of *H. pylori* and their disappearance or persistence after eradication of the infectious agent have not been revealed and continue to be the subject of discussion and research. Prognostic factors that differentiate *H. pylori*-associated dyspepsia from FD before eradication therapy and the subsequent six-month observation period have not been established [18]. Traditionally, changes associated with *H. pylori* infection have been considered as causative factors of dyspeptic symptoms, such as restructuring of the secretory function of the stomach and chronic inflammation of the gastroduodenal mucosa, including low-grade inflammation, infiltration of enterochromaffin-like and mast cells [21].

Several studies confirm that *H. pylori* infection slows down gastric emptying. In an experiment on mice, B. Liu et al. attempted to elucidate the mechanism underlying this phenomenon: compared to uninfected mice, *H. pylori*-positive animals exhibited delayed gastric emptying accompanied by a reduction in interstitial cells of Cajal in the gastric muscle layer. The authors suggested that this is a consequence of decreased expression of stem cell factor in gastric tissues due to *H. pylori* infection [22]. There are reports that *H. pylori*-positive patients with dyspepsia have been found to have a single nucleotide polymorphism of the *NapA* gene of the Ser70 type, which promotes the activation of neutrophils in the gastric mucosa. It is suggested that neutrophil infiltration of the muscular layer of the stomach, where the pacemaker interstitial cells of Cajal are located, may be associated with gastric motility disorders in patients with dyspepsia [23].

It is obvious that the recognition of the significant role of microbiota in the pathogenesis of FD [3, 5, 9] and the available data on changes in the microbiota of the stomach and gastrointestinal tract as a whole under the influence of the *H. pylori* infection itself and the eradication of the infection [24] determine the directions of future research. Interesting results were obtained by X. Wang et al., who showed that *H. pylori*-positive individuals, compared with individuals without infection, more often had small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) (49.1 % vs. 24.5 %; $p = 0.019$), as well as methanogen overgrowth (24.5 % vs. 8.2 %; $p = 0.027$). The presence of SIBO and especially methanogen overgrowth in *H. pylori*-positive patients was associated with more severe gastrointestinal symptoms assessed by the GSRS questionnaire. Interestingly, eradication of *H. pylori* resulted not only in a reduction in symptoms, but also in the disappearance of SIBO and methanogen overgrowth [25].

In a well-known study, which states that duodenal eosinophilia may be a characteristic

symptom in some adult patients with FD, it was stated that no significant relationship was found between *H. pylori* infection and the number of eosinophils in the duodenum ($p < 0.4$), however, in patients infected with *H. pylori*, a significant increase in the number of eosinophils in the gastric mucosa was observed compared to uninfected patients ($p < 0.001$) [26]. F.J. Barreiro et al. analyzed the association between *H. pylori*-associated dyspepsia, *H. pylori* genotype and duodenal eosinophilia. 72 % of *H. pylori*-positive patients with normal esophagogastroduodenoscopy data had complaints characteristic of epigastric pain syndrome, 18 % — characteristic of postprandial distress syndrome, 10 % — of their combination. Histological assessment of chronic inflammation in the duodenum, weak duodenal eosinophilia and intraepithelial lymphocytes did not reveal any differences. Genetic characteristics of strains depending on *oipA* and *vacA* did not affect the severity of chronic inflammation of the duodenal mucosa, the number of eosinophils and intraepithelial lymphocytes. Duodenal eosinophilia was associated with *cagA*-positive *H. pylori* strains (OR = 4.2; 95% CI: 1.78–9.93) [27].

It is known that certain strains of probiotics and postbiotics can be added to *H. pylori* eradication therapy to reduce the frequency of adverse events and increase the effectiveness of antihelicobacter therapy [19, 28]. In a multicenter Russian study, the combination of the postbiotic *Limosilactobacillus* (*Lactobacillus*) *reuteri* DSM17648 (Helinorm) and standard two-week triple therapy (+ two weeks of postbiotic monotherapy) in patients with FD increased the effectiveness of *H. pylori* eradication (96.7 % in the postbiotic group compared with 86.0 % in the triple therapy group with placebo ($p = 0.039$)) and reduced the frequency of gastrointestinal adverse events [29]. Eradication therapy was prescribed to *H. pylori*-positive patients who had no significant changes at endoscopy and diseases that would explain the presence of dyspepsia symptoms, which allowed the authors to classify them as FD patients based on appropriate criteria. By the end of the course of eradication therapy, both groups showed a significant decrease compared to the baseline level of FD symptoms and most gastrointestinal symptoms, which were assessed using the “7 × 7” and “Gastrointestinal Symptom Rating Scale” questionnaires. By the end of the 4-week follow-up period, this trend had become even more pronounced. These changes in symptoms did not depend on the presence of a postbiotic in the scheme of *H. pylori* eradication therapy [29]. It is interesting to note that a reduction in the severity of gastrointestinal symptoms, primarily epigastric

pain, when *L. reuteri* DSM17648 is prescribed both in monotherapy and when this postbiotic is included in eradication therapy has been proven in a number of studies [30–32]. A decrease in symptoms of dyspepsia (as well as other gastrointestinal symptoms) may be either a consequence of *H. pylori* eradication or the effect of *L. reuteri* DSM17648 monotherapy with the formation of coaggregates with *H. pylori*, or a direct effect of the postbiotic on the gastrointestinal microbiota, and possibly motility.

Dyspepsia and motility disorders in autoimmune gastritis

The causes of gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis (AIG) are not well understood, but they are not uncommon in this disease. In patients with a newly diagnosed AIG, symptoms of dyspepsia are not uncommon — epigastric pain occurred in 35.3 % of cases, postprandial fullness in 7.1 %, and early satiety in 10.1 %. A considerable number of patients experienced nausea (22.2 %), heartburn (24.2 %), and regurgitation (12.1 %) [33]. In 379 patients with AIG, gastrointestinal symptoms were detected in 56.7 % of cases, of which 69.8 % had upper gastrointestinal symptoms, 15.8 % had lower gastrointestinal symptoms, and 14.4 % had concomitant upper and lower gastrointestinal symptoms. Dyspepsia of the postprandial distress syndrome type was the most common occurrence (in 60.2 % of symptomatic patients). Factors associated with dyspepsia in AIG included age < 55 years (OR = 1.6; 95% CI: 1.0–2.5), absence of smoking (OR = 2.2; 95% CI: 1.2–4.0), and absence of anemia (OR = 3.1; 95% CI: 1.5–6.4) [34].

The association of dyspeptic symptoms in AIG with upper gastrointestinal motility features is unknown. However, in AIG, delayed gastric emptying has been demonstrated. The median gastric emptying time $T_{1/2}$ was 127.43 min (50–953) in patients with AIG and 81 min (21.0–121.6) in patients with FD ($p < 0.001$), and the median percentage of delay after 2 hours was 63.8 % vs. 20.2 % ($p < 0.001$). The gastric emptying time ($T_{1/2}$) was significantly affected by the serum gastrin level (OR = 1.002; 95% CI: 1.001–1.004; $p < 0.001$), chronic inflammation (OR = 3.689; 95% CI: 1.44–9.39; $p < 0.001$) and increased degree of gastric mucosal atrophy (OR = 8.96; 95% CI: 2.98–26.93; $p < 0.001$) [35].

Dyspepsia and motility disorders in reflux gastritis

Reflux gastritis occurs with duodenogastric reflux of the contents of the duodenum with bile acids, lysolecithin, and pancreatic enzymes, which leads to the appearance of clinical symptoms, endoscopic and histological changes characteristic of

chemical (reactive) gastritis (gastropathy) [36]. In the Kyoto Consensus, this form is distinguished as “gastritis due to duodenal reflux” [18].

The development of duodenogastric reflux may occur as a result of motor dysfunction caused by surgical interventions or as a primary motor dysfunction with impaired coordination of the motor function of the stomach, duodenum, and gallbladder [36, 37]. Antroduodenal manometry and pH-metry make it possible to establish duodenogastric reflux [36]. With intragastric pH-metry, duodenogastric reflux is defined as an increase in pH in the stomach above 5.0, not associated with food intake. Duodenogastric reflux is considered pronounced if the duration of all refluxes exceeds 10 % of the gastric pH monitoring time.

Clinical manifestations of reflux gastritis are nonspecific, and differential diagnosis with FD and biliary functional disorders presents certain difficulties. A review of data from patients with a diagnosis of FD ($n = 262$), previously established according to Rome III criteria, allowed to distinguish three groups: “biliary gastropathy” with a sufficient amount of intragastric bile during esophagogastroduodenoscopy and histologically identified chemical gastropathy; “non-biliary gastropathy” with histologically proven chemical gastropathy, but without intragastric bile during esophagogastroduodenoscopy; “without gastropathy” with normal gastric mucosa during histological examination and no visible bile in the stomach during esophagogastroduodenoscopy. It turned out that in patients with “biliary gastropathy” in 68 % of cases there was a history of cholecystectomy, compared with 35 % in “non-biliary gastropathy” and 22 % in individuals “without gastropathy” [38]. It is unlikely that one can agree with the previously established diagnosis of FD in some many patients, as well as with the terms proposed by the authors to characterize subgroups of patients by the presence of biliary reflux, but such diagnostic and terminological heterogeneity characterizes the complexity of the issue under consideration. A consensus on the diagnosis of reflux gastritis is necessary and should include approaches to differential diagnosis with FD and biliary functional disorders, as well as recommendations for drug therapy aimed at normalizing motility.

Acotiamide and its place in the management of diseases with motility dysfunction

Acotiamide (acotiamide hydrochloride trihydrate) exerts a reversible inhibitory effect on acetylcholinesterase activity and acts as an antagonist of inhibitory muscarinic type 2 receptors, thereby enhancing acetylcholine release from presynaptic terminals. Acotiamide does not exhibit affinity for

D₂-dopamine and serotonin receptors, which distinguishes it from metoclopramide and domperidone. No less significant is the stimulating effect of acotiamide on ghrelin activity [39, 40].

The triple mechanism of action of acotiamide, involving interaction with M₂ muscarinic acetylcholine receptors and inhibition of acetylcholinesterase, was demonstrated in experimental studies to result in acceleration of delayed gastric emptying and enhanced postprandial gastroduodenal motility [41, 42].

In placebo-controlled studies in patients with FD, using real-time gastric ultrasound with fluid intake [43] and scintigraphy [44] it was possible to demonstrate that acotiamide improves gastric accommodation and accelerates gastric emptying.

Significant experience has been accumulated in the clinical use of acotiamide in FD. As early as 2014, a meta-analysis was published demonstrating the efficacy of acotiamide compared to placebo: the relative risk (RR) for overall symptom improvement was 1.29 (95% CI: 1.19–1.40; $p < 0.00001$; $I^2 = 15\%$). Moreover, acotiamide is more effective for postprandial distress syndrome symptoms (RR = 1.29; 95% CI: 1.09–1.53; $p = 0.003$; $I^2 = 0\%$) compared to epigastric pain syndrome (RR = 0.92; 95% CI: 0.76–1.11; $p = 0.39$; $I^2 = 0\%$). The frequency of adverse events with acotiamide treatment was not different from placebo [45].

A multicenter study was conducted in the Russian Federation, which included 389 patients with postprandial distress syndrome who received acotiamide (Dispevict) 100 mg 3 times a day or placebo for 4 weeks. Response to therapy was observed in 143 (74.1 %) of 193 patients in the acotiamide group compared with 98 (51.9 %) of 189 patients in the placebo group ($p < 0.001$). In contrast to placebo, acotiamide therapy resulted in complete regression and relief of symptoms such as “an annoying feeling of fullness after eating a normal amount of food, affecting daily activities”, “an annoying feeling of early satiety (including the inability to eat a normal amount of food)”, and “postprandial bloating in the epigastric region”. After a course of acotiamide, an improvement in well-being and quality of life was noted in 172 (88.7 %) of 194 patients compared with 131 (69.3 %) of 189 patients in the placebo group ($p < 0.001$) [46].

The results of international and Russian studies and meta-analysis data became the basis for including acotiamide as a drug product with a prokinetic effect in the clinical guidelines “Gastritis and Duodenitis” of the Russian Gastroenterological Association (2024) as a symptomatic treatment for patients with chronic gastritis and symptoms of dyspepsia (especially such as epigastric fullness

and early satiety), including in combination with FD [28].

The frequent combination of FD and GERD in one patient makes it difficult to choose effective drug therapy. Today, the main drug products for the treatment of both diseases are proton pump inhibitors and prokinetics [11, 28, 47]. The use of prokinetics in the treatment of GERD is due to their ability to restore the physiological state of the esophagus, indirectly through the normalization of gastric motility, improving esophageal clearance and reducing the number of transient relaxations of the lower esophageal sphincter. In the Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, and Scientific Community for Human Microbiome Research “Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease”, it was stated that prokinetics have the greatest effect precisely when GERD and FD are both present [11].

Acotiamide has been shown to be effective in the treatment of FD and GERD in a number of studies. In a randomized, placebo-controlled study of patients with FD and heartburn that persisted despite treatment, proton pump inhibitors not only reduced postprandial dyspepsia symptoms but also GERD symptoms assessed by a questionnaire. Instrumental studies have shown that treatment with acotiamide reduces the frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter, increases its pressure and increases esophageal clearance [48]. Patients with GERD who experienced persistent heartburn and acid regurgitation more than twice a week despite treatment with a standard dose of vonoprazan or a proton pump inhibitor for at least 8 weeks were additionally prescribed acotiamide 300 mg/day or placebo for another 2 weeks, in addition to their previously taken medications. It is important to note that patients with GERD simultaneously complained of epigastric pain and burning, epigastric fullness, and early satiety. The rate of improvement in overall well-being was 28.6 % and 14.3 % in the patients receiving acotiamide and placebo, respectively ($p = 0.145$). In patients with nonerosive reflux disease, the rates of improvement in general well-being and regurgitation were higher in the acotiamide group than in the placebo group (29.6 % vs. 7.1 % ($p = 0.030$) and 37.0 % vs. 10.7 % ($p = 0.021$), respectively). Acotiamide significantly reduced the total number of reflux episodes ($p = 0.001$), as well as the number of

acid ($p = 0.020$), proximal ($p = 0.007$), and liquid ($p = 0.013$) reflux episodes as measured by pH-impedance [49].

Against the background of acotiamide intake, the level of ghrelin in blood plasma increases [50]. It is assumed that one of the mechanisms for the development of FD is a disruption in the synthesis of acylated ghrelin [51, 52]. In patients with postprandial distress syndrome and nonerosive reflux disease, a significant decrease in the level of this peptide hormone was observed compared to healthy individuals and patients with epigastric pain syndrome [52].

Resolution of the Expert Council

1. Disorders of the gastrointestinal tract motility are a key link that determines the development and course of functional and organic gastroenterological diseases. Functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease, as the most prevalent and frequently overlapping nosological forms, are pathogenetically driven by impaired gastric accommodation and delayed gastric emptying.

2. Eradication of *H. pylori* infection allows differentiation between functional dyspepsia and *H. pylori*-associated dyspepsia. The mechanisms of the occurrence of dyspepsia symptoms in the presence of *H. pylori* and their disappearance or persistence after eradication of the infectious agent have not been elucidated and should be the subject of further research, including the study of direct or indirect influence of *H. pylori* on the gastrointestinal microbiota and motility.

3. Dyspepsia symptoms, which may be associated with motor dysfunction, are often observed in patients with autoimmune gastritis and reflux gastritis. Due to the non-specific nature of these symptoms, the differential diagnosis of autoimmune or biliary gastritis with functional dyspepsia is of significant practical importance.

4. Studies of motor function, including antroduodenal manometry and pH-metry, are of interest in autoimmune gastritis and reflux gastritis and may potentially help to objectively assess the efficacy of prokinetic drugs in these diseases.

5. Acotiamide has a proven prokinetic effect, improves accommodation and gastric emptying and reduces the severity of symptoms of functional dyspepsia, including its combination with gastroesophageal reflux disease. The totality of data from international and Russian studies, as well as the inclusion of the drug product in national clinical guidelines, confirm its clinical significance and justified place in modern practice.

References / Литература

1. Boeckxstaens G., Camilleri M., Sifrim D., Houghton L.A., Elsenbruch S., Lindberg G., et al. Fundamentals of neurogastroenterology: Physiology/motility – sensation. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00221-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.030
2. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
3. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
4. Holtmann G., Moniruzzaman M., Shah A.; Australian Gastrointestinal Research Alliance (AGIRA); NHMRC Centre for Research Excellence in Digestive Health. Decoding the gut-brain axis: A journey toward targeted interventions for disorders of gut-brain interaction. *Dig Dis*. 2025;43(3):257–65. DOI: 10.1159/000543845
5. Oshima T. Functional dyspepsia: Current understanding and future perspective. *Digestion*. 2024;105(1):26–33. DOI: 10.1159/000532082
6. Qi Q., Wang N., Liu H., Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: An updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):370. DOI: 10.1186/s12876-023-03014-9
7. Goelen N., Jones M., Huang I.H., Carbone F., Janssen P., Tack J. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(2):146–62. DOI: 10.1002/ueg2.12362
8. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al.; ESNM FD Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
9. Sato H., Grover M. Gastroparesis and functional dyspepsia: Spectrum of gastroduodenal neuromuscular disorders or unique entities? *Gastro Hep Adv*. 2023;2(3):438–48. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.10.005
10. Pasricha P.J., Grover M., Yates K.P., Abell T.L., Bernard C.E., Koch K.L., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2006–17. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.01.230
11. Ивашкин В.Т., Трuxманов А.С., Маев И.В., Драпкина 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
12. Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E., Geysen H., Vanuytsel T., Tack J., et al. Gastroesophageal reflux disease functional dyspepsia overlap: Do birds of a feather flock together? *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1167–82. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
13. Fujita T., Umegaki E., Masuda A., Kobayashi M., Yamazaki Y., Terao S., et al. Factors associated with overlap between functional dyspepsia and nonerosive reflux disease in endoscopy-based *Helicobacter pylori*-uninfected Japanese health checkup participants: A prospective, multicenter cross-sectional study. *Intern Med*. 2024;63(5):639–47. DOI: 10.2169/internalmedicine.1786-23
14. Long Y.Q., Xu W.L., Li L.X., He H.Q., Wang J.J., Shan G.D., et al. Characteristics and risk factors of functional dyspepsia fulfilling the Rome IV criteria overlapping with gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, and functional constipation in South China. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(2):184–93. DOI: 10.5056/jnm23084
15. Caballero-Mateos A.M., López-Hidalgo J.L., Torres-Parejo Ú., Hernández-González J.M., Quintero-Fuentes M.D., Caballero-Plasencia A.M., et al. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46(7):542–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.005
16. Chen S., Jia X., Zhuang Q., Hou X., Siah K.T.H., Zhang M., et al. Overlapping reflux symptoms in functional dyspepsia are mostly unrelated to gastroesophageal reflux. *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31(2):218–26. DOI: 10.5056/jnm24091
17. Byun S.Y., Jung K.W. Overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: Do we need a new management paradigm? *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31(2):129–30. DOI: 10.5056/jnm25030
18. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
19. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
20. Ford A.C., Tsipotis E., Yuan Y., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;gutjnl-2021-326583. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326583
21. Zullo A., Hassan C., De Francesco V., Repici A., Manta R., Tomao S., et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: An unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957–63. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8957
22. Liu B., Dong J., Wang S., Yu H., Li Z., Sun P., et al. *Helicobacter pylori* causes delayed gastric emptying by decreasing interstitial cells of Cajal. *Exp Ther Med*. 2021;22(1):663. DOI: 10.3892/etm.2021.10095
23. Sugiyama T., Shiotani A. The cutting edge research of functional gastrointestinal disorders in Japan: Review on JGA Core Symposium 2018-2020. *Digestion*. 2021;102(1):6–11. DOI: 10.1159/000510680
24. Guo Y., Cao X.S., Guo G.Y., Zhou M.G., Yu B. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on human gastric microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:899248. DOI: 10.3389/fcimb.2022.899248
25. Wang X., Zhu D., Li S., Dai Y., Teng G., Wang W. The influence of *Helicobacter pylori* infection and eradication on small intestinal bacterial overgrowth and abdominal symptoms. *Dig Dis Sci*. 2024;69(4):1293–301. DOI: 10.1007/s10620-024-08279-y
26. Talley N.J., Walker M.M., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Hindley L.A., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015
27. Barreiro F.J., Sanchez N., Caronia M.V., Elizondo K., Jordá G., Schneider A., et al. Low-grade duodenal eosino-

- philia is associated with cagA in *Helicobacter pylori*-related dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(2):274–82. DOI: 10.1111/jgh.16051
28. Клинические рекомендации «Гастрит и дуоденит». 2024. [Clinical guidelines “Gastritis and duodenitis”. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2
 29. Ivashkin V., Maev I., Poluektova E., Sinita A., Avalueva E., Mnatsakanyan M., et al. Efficacy and safety of postbiotic contained inactivated *Lactobacillus reuteri* (*Limosilactobacillus reuteri*) DSM 17648 as adjuvant therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* in adults with functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2024;15(9):e1. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000750
 30. Buckley M., Lacey S., Doolan A., Goodbody E., Seamans K. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: A placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutr*. 2018;4:48. DOI: 10.1186/s40795-018-0257-4
 31. Yang C., Liang L., Lv P., Liu L., Wang S., Wang Z., Chen Y. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2021;26(6):e12856. DOI: 10.1111/hel.12856
 32. Parth K., Prudhvi R., Palatheeya S., Abbas SK, Varsha K., Niharika BV, Lyngkhoh B. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Int*. 2021;33(52B):151–9. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i52B33611
 33. Miceli E., Lenti M.V., Padula D., Luinetti O., Vattiato C., Monti C.M., et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):812–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018
 34. Carabotti M., Lahner E., Esposito G., Sacchi M.C., Severi C., Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. DOI: 10.1097/MD.00000000000005784
 35. Kalkan Ç., Soykan İ., Soydal Ç., Özkan E., Kalkan E. Assessment of gastric emptying in patients with autoimmune gastritis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1597–602. DOI: 10.1007/s10620-015-4021-1
 36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина 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
 37. Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Bordin D.S., Kononov A.V. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):186. DOI: 10.3390/diagnostics13020186
 38. Lake A., Rao S.S.C., Larion S., Spartz H., Kazuri S. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):400–7. DOI: 10.5056/jnm20102
 39. Nowlan M.L., Scott L.J. Acotiamide: First global approval. *Drugs*. 2013;73(12):1377–83. DOI: 10.1007/s40265-013-0100-9
 40. Шенгулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):70–5. [Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern possibilities of using acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75
 41. Seto K., Sasaki T., Katsunuma K., Kobayashi N., Tanaka K., Tack J. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a novel prokinetic agent, restores delayed gastric emptying and feeding inhibition induced by restraint stress in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(9):1051–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01135.x
 42. Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K., Ueki S., Hori Y., Eta R., et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: Comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(3):791–800. DOI: 10.1124/jpet.110.174847
 43. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–5. e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
 44. Nakamura K., Tomita T., Oshima T., Asano H., Yamasaki T., Okugawa T., et al. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):602–10. DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7
 45. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950
 46. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;(13):108–15. [Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter study. *Medical Council*. 2023;(13):108–15. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-253
 47. Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):83–92. [Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: From pathogenesis to current treatment strategies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):83–92. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92
 48. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
 49. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9
 50. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805

51. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Miyawaki S., Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med*. 2013;32(3):523–31. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1418

52. Shindo T., Futagami S., Hiratsuka T., Horie A., Hamamoto T., Ueki N., et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2009;79(2):65–72. DOI: 10.1159/000205740

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, 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>

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

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

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 (Sechenovskiy University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

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

Сведения об авторах

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

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

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: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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

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 (Sechenovskiy University).
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

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

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

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

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

Authors' contributions

All the authors contributed with data collection and analysis, writing of the manuscript, approving final version and its publication.

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

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>

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

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

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

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

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор и анализ данных, написание документа, утверждение финальной версии и дали согласие на публикацию.

Submitted: 10.06.2025 Accepted: 02.08.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 10.06.2025 Принята: 02.08.2025 Опубликовано: 29.08.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-18-26>
УДК 616.329-002-008.6-085



Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции: новые возможности антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева*

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

Цель обзора: представить современные данные об эффективности и безопасности применения калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции (К-КБК) на примере тегопразана у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Основные положения. Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты по данным проведенных клинических исследований продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Преимуществами данного класса препаратов служат более быстрый и продолжительный антисекреторный эффект, который не зависит от приема пищи, а также отсутствие влияния генетических полиморфизмов изофермента CYP2C19 на фармакокинетику и риска межлекарственных взаимодействий. У пациентов с ночной изжогой представитель К-КБК тегопразан может быть препаратом выбора для достижения более быстрого и продолжительного клинического эффекта и улучшения качества сна. Тегопразан эффективен в отношении ночных кислотных прорывов. В ряде исследований тегопразан превосходил плацебо и ингибиторы протонной помпы (ИПП) в отношении устранения основных симптомов у больных неэрозивной рефлюксной болезнью и ИПП при лечении эрозивного эзофагита. К-КБК рассматриваются как препараты выбора при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к ИПП.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе в Российской Федерации, подтверждающих высокую эффективность и безопасность тегопразана.

Ключевые слова: калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции, тегопразан, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, ночная изжога

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции: новые возможности антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):18–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-18-26>

Potassium-Competitive Acid Blockers: New Opportunities of Antisecretory Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rummyantseva*

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

Aim: to present modern data on the efficacy and safety of using potassium-competitive acid blockers (P-CAB) using tegoprazan as an example in patients with gastroesophageal reflux disease.

Key points. Potassium-competitive blockers of hydrochloric acid secretion, according to clinical studies, have demonstrated high clinical efficacy and safety in patients with gastroesophageal reflux disease. The advantages of this class of drugs include a faster and longer-lasting antisecretory effect, which does not depend on food intake, as well as the absence of the influence of genetic polymorphisms of the CYP2C19 isoenzyme on pharmacokinetics and the risk of drug interactions. In patients with nocturnal heartburn, the potassium-competitive acid blocker tegoprazan may be the drug of choice to achieve a faster and longer-lasting clinical effect and improve sleep quality. Tegoprazan is effective against nocturnal acid breakthroughs. In several studies, tegoprazan was superior to placebo and proton pump inhibitors (PPIs) in eliminating major symptoms in patients with nonerosive reflux disease and to PPIs in treating erosive esophagitis. P-CABs are considered the drugs of choice in the treatment of gastroesophageal reflux disease refractory to PPIs.

Conclusion. Further studies are needed, including in the Russian Federation, to confirm the high efficacy and safety of tegoprazan.

Keywords: potassium-competitive acid blockers, tegoprazan, gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, nocturnal heartburn

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

For citation: Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Potassium-Competitive Acid Blockers: New Opportunities of Antisecretory Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):18–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-18-26>

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в мире. Глобальная распространенность ГЭРБ, согласно метаанализу, проведенному в 2020 г. и включавшему 102 исследования, составляет 13,98 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 12,47–15,56) [1]. В Российской Федерации частота ГЭРБ растет и, по данным последнего многоцентрового исследования, достигает 34,2 % среди пациентов поликлиник [2].

Актуальность проблемы ГЭРБ заключается не только в ее высокой распространенности, но также и в возникновении таких осложнений, как стриктуры пищевода, кровотечения, пищевод Баррета, который является фактором риска развития аденокарциномы пищевода [3, 4]. Среди пациентов с ГЭРБ по данным гистологического исследования пищевод Баррета выявляется у 7,2 % (95% ДИ: 5,4–9,3) [5]. При отсутствии дисплазии эпителия он увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода до 0,2–0,5 % [6]. При наличии дисплазии низкой и высокой степени у пациентов с пищеводом Баррета ежегодный риск возрастает до 0,7 и 7 % соответственно. Высокая распространенность ГЭРБ и ожирения является одной из причин стремительного роста частоты аденокарциномы пищевода. Анализ данных государственной медицинской статистики показал, что за 10 лет — с 2010 по 2020 г. — прирост заболеваемости аденокарциномой пищевода составил 10,18 % [7].

Помимо развития грозных осложнений, симптомы ГЭРБ оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, снижают работоспособность, обуславливают необходимость длительного, а иногда пожизненного приема лекарственных препаратов, требуют оперативного лечения, что приводит к значительному социально-экономическому ущербу.

Исследования, посвященные фармакоэкономическим аспектам ГЭРБ, демонстрируют высокие как общие прямые затраты (посещение врача, стоимость лекарств, анализов и госпитализации), так и косвенные затраты (количество дней с полной и частичной потерей производительности). По некоторым данным, суммарный ущерб от ГЭРБ оценивается в 1,446 млрд рублей в год [8]. Осложненное течение ГЭРБ, с учетом затрат на лечение и временную нетрудоспособность пациентов, оценивается в 674,6 млн рублей в год.

Негативное влияние на качество жизни пациентов оказывает изжога, возникающая в ночное

время, которая нарушает сон и, как следствие, приводит к снижению дневной активности и производительности [9].

Таким образом, основными целями при лечении пациентов с ГЭРБ являются облегчение симптомов заболевания, заживление эрозивного эзофагита, профилактика рецидивов и осложнений, а также улучшение качества жизни пациентов.

Сложности и перспективы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

На сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП) считаются препаратами первой линии в терапии кислотозависимых заболеваний. Несмотря на значительный успех при применении ИПП у пациентов с ГЭРБ, остается ряд нерешенных вопросов [10]. В первую очередь это рефрактерное течение заболевания (отсутствие ответа на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 8 недель) [11]. По данным литературы, полное или частичное отсутствие ответа на антисекреторную терапию наблюдается у 40–50 % больных [12, 13]. Несмотря на прием ИПП, у 38 % пациентов сохраняются остаточные проявления ГЭРБ, а 47 % нуждаются в добавлении к терапии дополнительных препаратов для уменьшения выраженности или полного купирования симптомов.

Основные причины рефрактерного течения ГЭРБ можно условно разделить на три группы: связанные с пациентом, связанные с проводимой терапией и причины, не связанные с ГЭРБ [11]. К первой группе относятся недостаточная приверженность лечению, несоблюдение времени и кратности приема лекарств, генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, цитокиновый профиль пациента, ожирение, характер рефлюктата (наличие слабых и слабощелочных рефлюксов), нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, микробиота пищевода. Во вторую группу можно отнести ночные кислотные прорывы, постпрандальный кислотный карман. Причинами сохранения симптомов, несмотря на проводимую антисекреторную терапию, могут быть другие заболевания с похожей клинической симптоматикой (ахалазия кардии, эозинофильный эзофагит, синдром Золлингера — Эллисона, лучевой, лекарственный, инфекционный эзофагит, аденокарцинома пищевода, синдром руминации и др.).

Низкий комплаенс пациентов является актуальной проблемой для врачей всех специальностей

и важной причиной неэффективности проводимого лечения. Известно, что фармакокинетика некоторых ИПП зависит от времени приема пищи, и оптимальным временем приема препарата является 30–60 мин до еды, что необходимо для достижения наибольшей концентрации ИПП в крови в период максимальной стимуляции протонной помпы во время еды. Однако проведенные ранее исследования показывают, что 36 % врачей не дают своим пациентам никаких указаний или дают неверные указания относительно времени приема ИПП [14]. Только половина пациентов не нарушают режим приема препаратов данной группы, 39 % остальных принимают ИПП более чем за 60 мин до еды, 30 % — после еды, 28 % — перед сном, 4 % — по мере необходимости [15].

Сложности терапии возникают также при лечении пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ, с ночной изжогой, тяжелым эрозивным эзофагитом.

Эрозивный эзофагит встречается у 25–50 % пациентов с ГЭРБ и может увеличивать риск развития таких осложнений, как стриктура пищевода, пищевод Баррета [16]. Несмотря на то что ИПП являются препаратами выбора для лечения всех форм ГЭРБ, примерно у 10–30 % пациентов с эзофагитом степени C/D по Лос-Анджелесской классификации не удается достичь эндоскопической ремиссии в течение 8-недельной терапии [17, 18]. В другом исследовании этот показатель выше и составляет примерно 40 % среди больных с тяжелым эзофагитом, получавших лечение в течение 1,1 года [19].

Ранее была продемонстрирована положительная корреляция между скоростью заживления эрозивного эзофагита и долей времени, в течение которого уровень внутрижелудочный pH выше 4,0 [20]. Таким образом, при лечении пациентов с тяжелым эрозивным эзофагитом следует отдавать предпочтение препаратам с наиболее выраженным и длительным антисекреторным эффектом.

У 70 % пациентов, принимающих ИПП, отмечается ночной кислотный прорыв (снижение pH в желудке ниже 4 продолжительностью более часа) [21]. В ряде случаев он сопровождается кислыми гастроэзофагеальными рефлюксами. Данный феномен может приводить к появлению ночной изжоги, внепищеводным проявлениям ГЭРБ, а также служит отягощающим фактором при эрозивном эзофагите и пищеводе Баррета. Следует отметить, что возникновение ночного кислотного прорыва не зависит от типа принимаемых пациентом ИПП. Не все H^+/K^+ -АТФ-азы находятся в активном состоянии в момент приема ИПП, а эти лекарственные препараты не воздействуют на неактивированные H^+/K^+ -АТФ-азы, что может объяснять возникновение ночного кислотного прорыва.

Кислотосупрессивная терапия продолжает совершенствоваться, и в настоящее время в качестве антисекреторных препаратов активно изучается новый перспективный класс лекарственных

препаратов — калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции (К-КБК). Одним из представителей К-КБК является тегопразан (CJ-12420).

Механизм действия калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции

Тегопразан — высокоселективный ингибитор протонной помпы желудка, который, в отличие от ИПП, конкурентно обратимо взаимодействует с ионным K^+ -связывающим доменом H^+/K^+ -АТФ-азы. Одним из преимуществ К-КБК как нового класса кислотосупрессивных препаратов является отсутствие необходимости активации в кислой среде и стабильность в канальцах париетальных клеток. Благодаря этому достигаются более быстрый эффект и выраженное ингибирование секреции соляной кислоты. К-КБК связывается с активной и неактивной формами H^+/K^+ -АТФ-азы, что обеспечивает более длительную продолжительность действия [22].

Исследования, посвященные изучению фармакокинетики и антисекреторной активности тегопразана, показали дозозависимый антисекреторный эффект. При однократном пероральном приеме происходит быстрое всасывание препарата, и время достижения его максимальной концентрации (t_{max}) в крови составляет в среднем 1 час (0,5–1,5 ч) [22, 23].

Дозозависимая антисекреторная активность и быстрое начало действия были показаны в исследовании N. Takahashi et al. [24]. Пероральное введение собакам тегопразана в дозировке 1,0 мг/кг приводило к полному ингибированию гистамин-индуцированной секреции соляной кислоты в желудке уже через 60 мин. После введения 1 мг/кг тегопразана процент времени с $pH > 4$ в желудке составил 54 %, а после применения 3 мг/кг — 89 %.

Вызывает интерес и требует проведения дальнейших исследований способность тегопразана влиять на моторику желудка, что также было показано авторами данного исследования. Пероральное введение тегопразана в дозе 3 мг/кг собаке приводило к возобновлению III фазы мигрирующего моторного комплекса после ее ингибирования пентагастрином [24].

Важным свойством данной молекулы является независимость фармакокинетики препарата от приема пищи. При однократном приеме 200 мг тегопразана после еды или натощак медиана pH в желудке, по данным суточной pH-метрии, составила 5,71 и 5,41 соответственно [25]. Сопоставимой была также доля времени с $pH > 4$ в желудке (85,7 и 74,4 % соответственно).

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$) в плазме крови и $t_{1/2}$ соединений были сопоставимы, несмотря на снижение C_{max} тегопразана и его метаболита M1 в плазме крови на 47 % после еды по сравнению

с 43 % натошак. Таким образом, еда не оказывала клинически значимого влияния на степень абсорбции препарата.

Еще одним преимуществом К-КБК является отсутствие влияния фенотипа CYP2C19 («быстрые», «промежуточные», «медленные» метаболиты) на фармакокинетику и клиническую эффективность тегопразана [26]. Рандомизированное клиническое исследование E. Yang et al. показало быстрое повышение внутрижелудочного pH > 4 по данным суточной pH-метрии при приеме на ночь 50 мг тегопразана по сравнению с ИПП и вонопразаном. Процент времени с pH > 4 при приеме тегопразана был достоверно выше и составил 66 % по сравнению с 36,1 % при приеме ИПП и 60,5 % — вонопразана. Данное исследование продемонстрировало не только более выраженное ингибирование К-КБК ночного кислотного прорыва, в отличие от ИПП, но и отсутствие при этом влияния фенотипа CYP2C19 на длительность и уровень кислото-супрессии [26].

В настоящее время получены данные о противовоспалительных свойствах тегопразана. В условиях *in vitro* введение 100 мкг/мл тегопразана приводило к уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)), увеличению экспрессии генов противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β)) [27]. Также наблюдалось снижение выработки оксида азота клетками и стимулирование дифференцировки макрофагов до M2-фенотипа, которые способствуют продуцированию противовоспалительных цитокинов, ремоделированию и восстановлению тканей.

Противовоспалительные эффекты тегопразана у пациентов с ГЭРБ были подтверждены в исследовании S.Y. Kim et al. [28]. Тегопразан в дозировке 30 мкмоль/л значительно ингибировал экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1b, TNF- α) в нормальных эпителиальных клетках пищевода (Het-1A), обработанных соляной кислотой.

Профиль безопасности, а именно гепатотоксичность (развитие токсических поражений печени, гепатиты, печеночная недостаточность, трансплантация печени и другие заболевания печени) тегопразана, была изучена в масштабном ретроспективном популяционном когортном исследовании, которое включало 50 млн жителей Республики Корея [29]. При сравнении тегопразана с ИПП (декслансопразолом, эзомепразолом, лансопразолом, омепразолом, пантопразолом и рабепразолом), применение первого не было ассоциировано с более высоким риском гепатотоксичности по сравнению с шестью ИПП (коэффициенты риска (RR): 0,70 (95% ДИ: 0,69–0,72), 0,81 (0,79–0,83), 0,61 (0,59–0,63), 1,17 (1,13–1,20), 0,61 (0,59–0,62) и 0,73 (0,71–0,75) соответственно). Отношение рисков (OR) тегопразана по сравнению с шестью существующими ИПП составило 0,73 (95% ДИ: 0,72–0,75). Более

того, отмечено, что применение тегопразана снижало риск гепатотоксичности примерно на 27 % по сравнению с ИПП.

Доказательная база эффективности тегопразана при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Высокую клиническую эффективность тегопразана продемонстрировал у пациентов с ночной изжогой. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном J.S. Kim et al., доля ночей без изжоги в течение 14 дней приема стандартной дозы ИПП и 50 мг тегопразана составила 43,1 и 57,8 % соответственно [30]. Также было отмечено уменьшение доли пациентов с нарушениями сна, возникающими из-за симптомов, связанных с ГЭРБ, при приеме как ИПП, так и К-КБК. Время до первого зарегистрированного устранения ночной изжоги на фоне тегопразана составило 1,5 дня, а на фоне ИПП — 3 дня. Таким образом, учитывая сопоставимый профиль безопасности у ИПП и К-КБК, у пациентов с ночной изжогой тегопразан может быть препаратом выбора для достижения более быстрого и продолжительного клинического эффекта и улучшения качества сна.

S. Han et al. изучили эффективность тегопразана в отношении ночного кислотного прорыва [23]. При приеме тегопразана в дозировке от 50 до 200 мг в вечернее время в течение двух часов было достигнуто среднее значение внутрижелудочного pH ≥ 4 , в то время как у лиц, принимающих ИПП, аналогичный эффект был через 7 часов. В данном исследовании также было отмечено дозозависимое повышение времени с pH > 4 в желудке: 58,55 % при приеме тегопразана 50 мг, 70,07 % — при приеме 100 мг и 81,73 % — при 200 мг. Таким образом, тегопразан продемонстрировал быстрый кислотосупрессивный эффект, а также способность долго удерживать pH > 4 в желудке в первых течение 12 часов после приема препарата.

В исследовании, проведенном E. Yang et al., при однократном приеме тегопразана в дозе 50 мг на ночь также было отмечено быстрое и выраженное ингибирование секреции соляной кислоты [26]. Процент времени с pH ≥ 4 в желудке в ночное время, измеренный при проведении суточной pH-метрии, составил 66 %, в то время как при приеме ИПП — 36,1 %. Уровень внутрижелудочного pH у лиц, получающих К-КБК, составил в среднем $4,6 \pm 0,7$ за все время ночного измерения.

Клиническая эффективность и безопасность тегопразана у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью была изучена в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S.H. Kim et al. [31]. 324 пациента с неэрозивной формой ГЭРБ были разделены на три группы: 1-я группа получала тегопразан 50 мг, 2-я — тегопразан 100 мг и 3-я — плацебо в течение месяца. Выраженность симптомов (частота и тяжесть изжоги, отрыжки, диспепсических

жалоб) оценивалась с помощью опросника рефлюксной болезни Reflux Disease Questionnaire (RDQ) до начала лечения, через 2, 4 и 6 недель. На четвертой неделе терапии у 42,5 % пациентов было отмечено полное исчезновение симптомов при приеме тегопразана в дозе 50 мг, у 48,9 % — при дозе тегопразана 100 мг и у 24,2 % — при приеме плацебо ($p = 0,0058$ и $p = 0,0004$ соответственно при сравнении с плацебо). Таким образом, этот К-КБК значительно превосходил плацебо в отношении устранения основных симптомов у больных неэрозивной формой ГЭРБ.

В 2024 г. был опубликован метаанализ 12 РКИ по оценке эффективности и безопасности К-КБК и ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний [32]. У пациентов с эрозивным эзофагитом показатели заживления эрозий при терапии тегопразаном в дозе 50 и 100 мг/сут составили 72,1 и 58,3 % соответственно, а при лечении фексупразаном 40 мг/сут или эзомепразолом 40 мг/сут — 40,7 и 28,9 % соответственно.

S. Seo et al. сравнили эффективность К-КБК с ИПП при различных фенотипах ГЭРБ [33]. Авторами было отмечено, что у пациентов с эрозивным эзофагитом, особенно тяжелым, при применении К-КБК быстрее достигается терапевтический эффект при начальной и поддерживающей терапии. Данная группа препаратов может рассматриваться в качестве эффективной альтернативы ИПП при лечении неэрозивной формы рефлюксной болезни и ГЭРБ, резистентной к ИПП.

Систематический обзор и метаанализ 4 РКИ ($n = 1834$), проведенный Q. Zhuang et al., показал, что поддерживающая терапия К-КБК у пациентов с эрозивным эзофагитом тяжелой степени (С и D по Лос-Анджелесской классификации) была более эффективна по сравнению с другими антисекреторными препаратами [34].

Систематический обзор и метаанализ 14 РКИ (4868 пациентов) продемонстрировал, что К-КБК не уступают по эффективности ИПП [35]. Отношение шансов (ОШ) для частоты заживления эрозивного эзофагита на 2-й, 4-й и 8-й неделях при терапии К-КБК по сравнению с ИПП/плацебо составило 2,10 (95% ДИ: 1,53–2,88), а также 1,09 (95% ДИ: 1,05–1,14), 1,03 (1,00–1,06) и 1,03 (0,99–1,06) соответственно. Важно отметить, что ОШ частоты возникновения нежелательных явлений при лечении К-КБК по сравнению с ИПП/плацебо составило 1,08 (95% ДИ: 0,88–1,12). Результаты этого метаанализа демонстрируют не только высокую эффективность К-КБК, аналогичную ИПП, но и такой же профиль безопасности.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании K.J. Lee et al. изучили эффективность и безопасность тегопразана и эзомепразола у пациентов с эрозивным эзофагитом [36]. 300 пациентов (181 мужчина и 119 женщин в возрасте 20–75 лет) с эндоскопически

подтвержденным эрозивным эзофагитом степени А–D по Лос-Анджелесской классификации были разделены на три группы: 1-я группа получала тегопразан 50 мг/сут, 2-я — тегопразан 100 мг/сут, 3-я — эзомепразол 40 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования была оценка доли пациентов с заживлением эрозий в пищеводе через 8 недель терапии. Кумулятивный показатель заживления эзофагита составил 98,9, 98,9 и 98,9 % для тегопразана 50, 100 мг/сут и эзомепразола 40 мг/сут соответственно. Авторами была отмечена не только сопоставимая эффективность всех трех режимов, но также их безопасность и хорошая переносимость.

Еще одно многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование III фазы было проведено с целью оценки эффективности тегопразана у пациентов с эрозивным эзофагитом [37]. 248 пациентов были разделены на две группы: группа тегопразана 50 мг/сут и группа эзомепразола 40 мг/сут. Через 4 недели терапии оценивалась частота заживления эзофагита по данным эндоскопии, изменения в показателях опросника рефлюксной болезни (RDQ) и качества жизни, связанного со здоровьем при ГЭРБ (GERD-HRQL), а также улучшение симптомов. Через два месяца от начала лечения также сравнивался кумулятивный показатель эпителизации эрозий. По данным опросника RDQ, в обеих группах было сопоставимое уменьшение интенсивности и частоты возникновения симптомов заболевания, улучшение качества жизни пациентов (по данным опросника GERD-HRQL). Частота нежелательных явлений, связанных с приемом ИПП и К-КБК, также не отличалась, что еще раз подчеркивает одинаковый профиль безопасности и хорошей переносимости этих групп препаратов. Кумулятивный показатель заживления эрозий по данным эндоскопического исследования через 8 недель лечения составил 91,1 и 92,8 % в группе тегопразана и эзомепразола соответственно. Данное исследование еще раз подтверждает, что по эффективности и безопасности тегопразан не уступает эзомепразолу при лечении пациентов с эрозивным эзофагитом.

Y.K. Cho et al. в двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы изучали эффективность поддерживающей терапии тегопразаном у пациентов с эндоскопически подтвержденным зажившим эрозивным эзофагитом [38]. Все пациенты были разделены на две группы: первая получала тегопразан 25 мг, вторая — лансопразол 15 мг в сутки в течение 6 месяцев. Целями исследования были оценка частоты эндоскопической ремиссии через 12 и 24 недели, оценка нежелательных явлений, результатов клинических лабораторных исследований и уровней гастрина и пепсиногена I/II в сыворотке крови. При применении тегопразана частота эндоскопической ремиссии через 6 месяцев составила 90,6 %, что было сопоставимо с лансопразолом (89,5 %) независимо от степени эрозивного эзофагита ($p = 0,47$). Исходный уровень

сывороточного гастрина у пациентов до начала поддерживающей терапии в группе тегопразана составлял 91,27 пг/мл, в группе лансопризола — 102,20 пг/мл. Через 4, 8 и 24 недели уровни гастрина и пепсиногена I/II были ниже, чем таковые на исходном уровне в группе тегопразана.

Еще в одном многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании с включением 218 пациентов с эндоскопически подтвержденным эрозивным эзофагитом (степени A–D по Лос-Анджелесской классификации) были показаны преимущества тегопразана [39]. Одна группа исследуемых получала тегопризан 50 мг в сутки, другая — лансопризол 30 мг. У респондентов были изучены генотипы CYP2C19, оценивалась переносимость препаратов, а также сравнивался профиль безопасности принимаемых препаратов. Через 14 дней терапии кумулятивный показатель заживления эрозий в пищеводе составил 88,4 % (91/103) и 82,6 % (90/109) (95% ДИ: 5,78 [–3,66–15,22]; $p = 0,0005$) в первой и второй группах соответственно. К четвертой неделе доля пациентов с зажившим эрозивным эзофагитом по данным эзофагогастродуоденоскопии в группе тегопразана была 95,2 % (98/103), а в группе лансопризола — 86,2 % (94/109) (95% ДИ: 8,91 [1,22–16,59]; $p < 0,0001$). Авторами было показано преимущество тегопразана в отношении заживления эрозий в пищеводе независимо от генетического полиморфизма CYP2C19. Также было отмечено выраженное облегчение симптомов заболевания. В течение двух недель проводилась ежедневная оценка основного симптома ГЭРБ — изжоги. Достоверной статистической разницы между группой тегопразана и лансопризола по доле пациентов без изжоги и доле дней без изжоги выявлено не было. Сопоставимой оказалась не только клиническая эффективность этих препаратов, но и их переносимость.

Метаанализ 34 исследований (25 054 пациента) был проведен Y. Liu et al. с целью сравнения эффективности различных ИПП, К-КБК и плацебо для заживления эрозивного эзофагита [40]. Среди всех включенных в анализ больных тяжелый эрозивный эзофагит выявлялся примерно в 10 % случаев. Было показано, что при применении большинства К-КБК наблюдалась более высокая скорость заживления эрозий в пищеводе, чем при приеме ИПП, особенно у пациентов с тяжелым эрозивным эзофагитом. Показатель заживления эрозий на фоне применения тегопразана в дозе 50 или 100 мг/сут превышал показатель при терапии ИПП (илапризола, эзомепразола, пантопризола, лансопризола, омепразола, рабепразола) в стандартных или удвоенных дозах как на 4-й, так и на 8-й неделях. Следует отметить,

что для большинства режимов лечения кумулятивный показатель заживления эрозий через 8 недель терапии существенно превышал показатель через 4 недели.

Место тегопразана в современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (2024 г.) по диагностике и лечению ГЭРБ К-КБК рассматриваются как перспективные антисекреторные препараты для лечения кислотозависимых заболеваний в будущем [4].

В клинических рекомендациях Японского общества гастроэнтерологов (2021 г.), посвященных ГЭРБ, назначение К-КБК (вонопризан) рекомендовано в качестве начальной/поддерживающей терапии при тяжелом рефлюкс-эзофагите [41]. При легком рефлюкс-эзофагите предложено применять ИПП или К-КБК.

В Сеульском консенсусе по диагностике и лечению ГЭРБ (2021 г.) К-КБК рекомендованы к применению в качестве начального лечения ГЭРБ, а также при эрозивном эзофагите [42]. Подчеркнуто, что этот класс препаратов не уступает по эффективности ИПП.

В рекомендациях Консенсуса Азиатско-Тихоокеанского региона по ведению ГЭРБ (2021 г.) также отмечены преимущества применения К-КБК при ГЭРБ, а особенно при тяжелом эрозивном эзофагите [43].

Заключение

Тегопризан — представитель нового класса калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции, которые, по данным клинических исследований, имеют ряд преимуществ при лечении кислотозависимых заболеваний. К-КБК не являются пролекарствами, что обуславливает более быстрый и продолжительный антисекреторный эффект, который не зависит от приема пищи. Тегопризан не подвержен влиянию генетических полиморфизмов изофермента CYP2C19 и риску межлекарственных взаимодействий. Указанные факторы обуславливают преимущество К-КБК у пациентов с ночной изжогой, ночными кислотными прорывами, неэрозивной формой ГЭРБ, эрозивным эзофагитом.

Результаты ранее проведенных работ демонстрируют большой потенциал данного класса препаратов при лечении кислотозависимых заболеваний. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе в Российской Федерации, для подтверждения данных об их долгосрочной эффективности и безопасности.

Литература / References

1. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
2. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
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. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина 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
5. Eusebi L.H., Ciota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
6. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2021. (In Russ.)].
8. Морозек А.А., Бурмистров М.В., Галкин С.В., Сигал Е.И., Бродер И.А., Иванов А.И. и др. Фармакоэкономический анализ применения комплексного алгоритма для диагностики и лечения осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2010;4:36–44. [Moroshek A.A., Burmistrov M.V., Galkin S.V., Sigal I.E., Broder I.A., Ivanov A.I., et al. Pharmacoeconomic analysis of application of comprehensive algorithm for diagnostics and treatment of complicated gastroesophageal reflux disease in patients with esophageal hiatus hernia. *Public health and healthcare.* 2010;4:36–44. (In Russ.)].
9. Dean B.B., Aguilar D., Johnson L.F., McGuigan J.E., Orr W.C., Fass R., et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: Frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(4):327–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03574.x
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):4–12. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumyantsev D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;90(8):4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12
12. Bytzer P., van Zanten S.V., Mattsson H., Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):635–43. DOI: 10.1111/apt.12007
13. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6529–35. DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6529
14. Chey W.D., Inadomi J.M., Boorer A.M., Sharma V.K., Fendrick A.M., Howden C.W. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1237–42. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41364.x
15. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(10):1473–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x
16. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T., Johansson S.E., Lind T., Bolling-Sternevald E., et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275–85. DOI: 10.1080/00365520510011579
17. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J., Maton P., Breiter J.R., Hwang C., et al. Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):656–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x
18. Lightdale C.J., Schmitt C., Hwang C., Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis.

- Dig Dis Sci.* 2006;51(5):852–7. DOI: 10.1007/s10620-005-9071-3
19. Higuchi K., Joh T., Nakada K., Haruma K. Is proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis sufficient?: A large real-world survey of Japanese patients. *Intern Med.* 2013;52(13):1447–54. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0349
 20. Katz P.O., Johnson D.A., Levine D., Röhs K., Jung-hard O., Astrand M., et al. A model of healing of Los Angeles grades C and D reflux oesophagitis: Is there an optimal time of acid suppression for maximal healing? *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):443–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04367.x
 21. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):763–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.221.a.x
 22. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., Nam J.Y., Kim B., Song G.S., et al. Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):751–9. DOI: 10.1111/apt.15438
 23. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., Choi S., Kim S., Nam J.Y., et al. Comparison of pharmacodynamics between tegoprazan and dexlansoprazole regarding nocturnal acid breakthrough: A randomized crossover study. *Gut Liver.* 2023;17(1):92–9. DOI: 10.5009/gnl220050
 24. Takahashi N., Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364(2):275–86. DOI: 10.1124/jpet.117.244202
 25. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., Nam J.Y., Kim B., Song G.S., et al. Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of tegoprazan. *Clin Ther.* 2021;43(8):1371–80. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.06.007
 26. Yang E., Kim S., Kim B., Kim B., Kim Y., Park S.S., et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3288–96. DOI: 10.1111/bcp.15268
 27. Han G.H., Kim S.J., Ko W.K., Hong J.B., Sheen S.H., Cho M.J., et al. Anti-Inflammatory effects of tegoprazan in lipopolysaccharide-stimulated bone-marrow-derived macrophages. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14589. DOI: 10.3390/ijms241914589
 28. Kim S.Y., Yoon J.H., Jung D.H., Kim G.H., Kim C.H., Lee S.K. Fexuprazan safeguards the esophagus from hydrochloric acid-induced damage by suppressing NLRP1/Caspase-1/GSDMD pyroptotic pathway. *Front Immunol.* 2024;15:1410904. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1410904
 29. Kim M.G., Im Y.J., Lee J.H., Kim E.Y., Yeom S.W., Kim J.S. Comparison of hepatotoxicity of tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, with proton pump inhibitors using real-world data: A nationwide cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:1076356. DOI: 10.3389/fmed.2022.1076356
 30. Kim J.S., Seo S.I., Kang S.H., Lee S.K., Kim A.R., Park H.W., et al. Effects of tegoprazan versus esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in gastroesophageal reflux disease: A multicenter double-blind randomized controlled trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(1):58–64. DOI: 10.5056/jnm22104
 31. Kim S.H., Cho K.B., Chun H.J., Lee S.W., Kwon J.G., Lee D.H., et al. Randomised clinical trial: Comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):402–11. DOI: 10.1111/apt.16477
 32. Wang Y., Dai X., Zhang X. Network meta-analysis of comparing different dosages of potassium-competitive acid blocker with proton-pump inhibitor in acid-related disorders. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(11):e00776. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000776
 33. Seo S., Jung H.K., Gyawali C.P., Lee H.A., Lim H.S., Jeong E.S., et al. Treatment response with potassium-competitive acid blockers based on clinical phenotypes of gastroesophageal reflux disease: A systematic literature review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30(3):259–71. DOI: 10.5056/jnm24024
 34. Zhuang Q., Chen S., Zhou X., Jia X., Zhang M., Tan N., et al. Comparative efficacy of P-CAB vs proton pump inhibitors for Grade C/D esophagitis: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(5):803–13. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002714
 35. Zhou X., Duan H., Li Q., Wang Q., Sun X. Efficacy and safety of potassium-competitive acid inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2024;59(7):788–97. DOI: 10.1080/00365521.2024.2349638
 36. Lee K.J., Son B.K., Kim G.H., Jung H.K., Jung H.Y., Chung I.K., et al. Randomised phase 3 trial: Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):864–72. DOI: 10.1111/apt.15185
 37. Zhu H., Xue Q., Song Y., Zhang Z., Li X., Lyu S., et al. Efficacy and safety of tegoprazan (LXI-15028) vs. esomeprazole in patients with erosive esophagitis: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority phase – trial. *Chin Med J (Engl).* 2024. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003276
 38. Cho Y.K., Kim J.H., Kim H.S., Kim T.O., Oh J.H., Choi S.C., et al. Randomised clinical trial: Comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(1):72–80. DOI: 10.1111/apt.17255
 39. Shin C.M., Choi S.C., Cho J.W., Kim S.Y., Lee O.J., Kim D.H., et al. Comparison of tegoprazan and lansoprazole in patients with erosive esophagitis up to 4 weeks: A multi-center, randomized, double-blind, active-comparator phase 4 trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2025;37(1):e14969. DOI: 10.1111/nmo.14969
 40. Liu Y., Gao Z., Hou X. Potassium-competitive acid blockers and proton-pump inhibitors for healing of erosive esophagitis: A systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2024;17:17562848241251567. DOI: 10.1177/17562848241251567
 41. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyashi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z
 42. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., Kang S.J., Park J.K., Gong E.J., et al.; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):453–81. DOI: 10.5056/jnm21077
 43. Goh K.L., Lee Y.Y., Leelakusolvong S., Makmun D., Maneerattanaporn M., Quach D.T., et al. Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the Southeast Asian region. *JGH Open.* 2021;5(8):855–63. DOI: 10.1002/jgh3.12602

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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 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; ассистент 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: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Вклад авторов

Трухманов А.С. и Румянцева Д.Е. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Information about the authors

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 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; Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Authors' contributions

Trukhmanov A.S. and Rummyantseva D.E. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 30.05.2025 Принята: 06.08.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 30.05.2025 Accepted: 06.08.2025 Published: 29.08.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-18-26>
UDC 616.329-002-008.6-085



Potassium-Competitive Acid Blockers: New Opportunities of Antisecretory Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rumyantseva*

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

Aim: to present modern data on the efficacy and safety of using potassium-competitive acid blockers (P-CAB) using tegoprazan as an example in patients with gastroesophageal reflux disease.

Key points. Potassium-competitive blockers of hydrochloric acid secretion, according to clinical studies, have demonstrated high clinical efficacy and safety in patients with gastroesophageal reflux disease. The advantages of this class of drugs include a faster and longer-lasting antisecretory effect, which does not depend on food intake, as well as the absence of the influence of genetic polymorphisms of the CYP2C19 isoenzyme on pharmacokinetics and the risk of drug interactions. In patients with nocturnal heartburn, the potassium-competitive acid blocker tegoprazan may be the drug of choice to achieve a faster and longer-lasting clinical effect and improve sleep quality. Tegoprazan is effective against nocturnal acid breakthroughs. In several studies, tegoprazan was superior to placebo and proton pump inhibitors (PPIs) in eliminating major symptoms in patients with nonerosive reflux disease and to PPIs in treating erosive esophagitis. P-CABs are considered the drugs of choice in the treatment of gastroesophageal reflux disease refractory to PPIs.

Conclusion. Further studies are needed, including in the Russian Federation, to confirm the high efficacy and safety of tegoprazan.

Keywords: potassium-competitive acid blockers, tegoprazan, gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, nocturnal heartburn

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

For citation: Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Potassium-Competitive Acid Blockers: New Opportunities of Antisecretory Therapy in Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):18–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-18-26>

Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции: новые возможности антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева*

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

Цель обзора: представить современные данные об эффективности и безопасности применения калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции (К-КБК) на примере тегопразана у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Основные положения. Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты по данным проведенных клинических исследований продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Преимуществами данного класса препаратов служат более быстрый и продолжительный антисекреторный эффект, который не зависит от приема пищи, а также отсутствие влияния генетических полиморфизмов изофермента CYP2C19 на фармакокинетику и риска межлекарственных взаимодействий. У пациентов с ночной изжогой представитель К-КБК тегопразан может быть препаратом выбора для достижения более быстрого и продолжительного клинического эффекта и улучшения качества сна. Тегопразан эффективен в отношении ночных кислотных прорывов. В ряде исследований тегопразан превосходил плацебо и ингибиторы протонной помпы (ИПП) в отношении устранения основных симптомов у больных неэрозивной рефлюксной болезнью и ИПП при лечении эрозивного эзофагита. К-КБК рассматриваются как препараты выбора при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к ИПП.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе в Российской Федерации, подтверждающих высокую эффективность и безопасность тегопразана.

Ключевые слова: калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции, тегопризан, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, ночная изжога

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции: новые возможности антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):18–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-18-26>

Gastroesophageal reflux disease (GERD) remains one of the most common gastrointestinal (GI) diseases worldwide. According to a meta-analysis based on data from 102 studies conducted in 2020, global prevalence of GERD was 13.98 % (95% confidence interval (95% CI): 12.47–15.56) [1]. In the Russian Federation, GERD frequency is steadily increasing, and according to the latest multicenter study, it reaches 34.2 % among the subjects presenting at outpatient clinics [2].

The relevance of GERD problem is related not only to its high prevalence, but also to complications such as esophageal strictures, haemorrhages, Barrett's esophagus (BE), which is a risk factor for esophageal adenocarcinoma (EAC) [3, 4]. According to histopathology data, Barrett's esophagus is revealed in 7.2 % patients with GERD (95% CI: 5.4–9.3) [5]. Not associated with epithelial dysplasia it increases the risk of esophageal adenocarcinoma to 0.2–0.5 % [6]. In patients with Barrett's esophagus, the presence of low- and high-grade dysplasia increases the annual risk to 0.7 and 7 %, respectively. The high prevalence of GERD and obesity are among the reasons for rapid increase of esophageal adenocarcinoma incidence. An analysis of state medical statistics showed that over 10 years, from 2010 to 2020, the increase in the incidence of esophageal adenocarcinoma was 10.18 % [7].

Besides severe complications, GERD symptoms have a negative impact on the quality of life of patients, reduce working performance, require long-term and sometimes lifelong drug administration, as well as surgical treatment, which results in significant social and economic impact.

Studies of the pharmacoeconomic aspects associated with GERD demonstrate both high total direct (appointments, cost of medications, tests, and hospitalization) and indirect costs (number of days with total and partial loss of working productivity). According to reports, the total losses from GERD are estimated at 1.446 billion rubles per year [8]. Losses from complicated GERD, considering the costs of treatment and temporary disability, are estimated at 674.6 million rubles per year.

Nocturnal heartburn has negative impact on the quality of life of patients, resulting in sleep disorders with subsequent decrease in daytime activity and working productivity [9].

Thus, the main goals in the treatment of patients with GERD include alleviation of disease symptoms, healing of erosive esophagitis, prevention of relapses and complications, and improved quality of life of patients.

Challenges and prospects of gastroesophageal reflux disease treatment

Today, proton pump inhibitors (PPIs) are considered as first-line agents in the treatment of acid-related disorders. Despite significant success in using PPIs in patients with GERD, there are still several unresolved issues remain [10]. Firstly, they include refractory disease course (no response to a standard PPI dose administered once daily for 8 weeks) [11]. According to the literature, a complete or partial lack of response to antisecretory therapy is observed in 40–50 % of patients [12, 13]. Despite PPI treatment, 38 % of patients still have residual GERD manifestations, and 47 % require the addition of other medications to their therapy to reduce or relieve symptoms.

The main causes of refractory GERD may be classified into three groups: patient-related, therapy-related, and not related to GERD [11]. The first group includes poor treatment adherence, failure to comply with the time and frequency of drug administration, genetically determined polymorphism of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4, the patient's cytokine profile, obesity, refluxate character (presence of weakly acidic and weakly alkaline refluxes), impaired upper gastrointestinal tract motility, and the esophagus microbiota. The second group includes nocturnal acid breakthroughs, postprandial acid pocket. The reasons for persistent symptoms despite the antisecretory therapy may include other diseases with similar clinical symptoms (achalasia of cardia, eosinophilic esophagitis, Zollinger — Ellison syndrome, radiation, drug-induced or infectious esophagitis, esophageal adenocarcinoma, rumination syndrome, etc.).

Low patient compliance possesses significant problems for physicians of all specialties and an important reason for the treatment failure. It is known that pharmacokinetics of some PPIs depends on the mealtime and the optimal time for drug administration is 30–60 min before meals. This is necessary to achieve the highest PPI blood levels during the period of maximum proton pump stimulation associated with food intake. However, previous studies have shown that 36 % of physicians do not instruct their patients about the time of PPI administration or provide incorrect instructions [14]. Only half of the patients do not violate the treatment regimen for drugs of this group, among others 39 % take PPIs more than 60 min before meals, 30 % – after meals, 28 % – before bedtime, 4 % – as needed [15].

Therapy-related challenges also arise when treating patients with non-erosive GERD, with nocturnal heartburn, severe erosive esophagitis.

Erosive esophagitis is observed in 25–50 % of patients with GERD and may increase the risk of complications such as esophageal stricture and Barrett's esophagus [16]. Even though PPIs are the drugs of choice for treatment of all GERD forms, approximately 10–30 % patients with Grade C/D (according to the Los Angeles classification) esophagitis fail to achieve endoscopic remission within 8 weeks of therapy [17, 18]. In another study, this value is even higher and amounts to approximately 40 % of patients with severe esophagitis treated for 1.1 years [19].

Previously, a positive correlation was demonstrated between the erosive esophagitis healing rate and the proportion of time with intragastric pH > 4.0 [20]. Thus, drugs with the most pronounced and long-lasting antisecretory effect should be preferred for treating patients with severe erosive esophagitis.

70 % of patients taking PPIs experience nocturnal acid breakthrough (NAB) (gastric pH decrease below 4, lasting more than 1 hour) [21]. In some cases, it is accompanied by acidic gastroesophageal refluxes. This phenomenon may lead to nocturnal heartburn, extraesophageal manifestations of GERD during sleep, and presents as an aggravating factor in erosive esophagitis and Barrett's esophagus. Of note, occurrence of a nocturnal acid breakthrough does not depend on the type of PPI taken by the patient. Not all H⁺/K⁺-ATPases are active in all patients at the time of PPI administration, and these medications do not act on the inactivated H⁺/K⁺-ATPases, which may explain occurrence of a nocturnal acid breakthrough.

Acid-suppressive therapy is still developing and currently a new promising class of antisecretory drugs, potassium-competitive acid blockers (P-CABs), undergoes extensive studies. Tegoprazan (CJ-12420) is one of the P-CABs representatives.

Mechanism of action of potassium-competitive acid blockers

Tegoprazan is a highly selective gastric proton pump inhibitor, and unlike PPIs, it competitively and reversibly interacts with the ionic K⁺-binding domain of H⁺/K⁺-ATPase. One of the advantages of P-CABs as a new class of acid-suppressive drugs is the lack of need for activation in acidic environment and stability in parietal cell tubules. This results in faster effect and a pronounced inhibition of hydrochloric acid secretion. P-CAB binds to the active and inactive forms of H⁺/K⁺-ATPase, which results in longer duration of action [22].

Studies of tegoprazan pharmacokinetics and antisecretory activity have shown a dose-dependent antisecretory effect. At single oral administration, rapid drug absorption was observed, and the time to maximum blood concentration ($t_{\max}$) was on average 1 h (0.5 to 1.5 h) [22, 23].

Dose-dependent antisecretory activity and rapid onset of action were demonstrated by N. Takahashi et al. [24]. Tegoprazan oral administration to dogs at the dose of 1.0 mg/kg resulted in complete inhibition of histamine-induced gastric secretion of hydrochloric acid after 60 min. After tegoprazan administration at the dose of 1 mg/kg, percentage of time with gastric pH > 4 was 54 %, and after administration at the dose of 3 mg/kg it was 89 %.

Tegoprazan has effect on gastric motility, as was demonstrated by the authors of this work, which is a matter of interest and requires further studies. Tegoprazan oral administration at the dose of 3 mg/kg to a dog resulted in resumption of the migrating motor complex phase III after its inhibition with pentagastrin [24].

An important characteristic of the new molecule is the independence of its pharmacokinetics from food intake. After administration of single dose 200 mg tegoprazan after meal or at fasting, median gastric pH was 5.71 and 5.41, respectively, according to 24-hour pH-metry [25]. The time share with gastric pH > 4 was also comparable (85.7 % and 74.4 %, respectively).

The area under the 'concentration – time' curve from the time 0 to the last measurable plasma concentration at the time point t ($AUC_{(0-t)}$) and $t_{1/2}$ of the compounds were comparable,

although plasma $C_{\max}$ of tegoprazan and its metabolite M1 were decreased by 47 % after meal, compared to 43 % at fasting. Thus, no clinically relevant effect of food intake on the drug absorption was observed.

Another advantage of P-CABs is absence of CYP2C19 phenotype effect (“fast”, “intermediate”, “slow” metabolizers) on tegoprazan pharmacokinetics and clinical efficacy [26]. A randomized clinical trial by E. Yang et al. has shown a rapid increase in intragastric pH > 4 based on daily pH-metry after administration 50 mg tegoprazan at bedtime, compared to PPI and vonoprazan. Percentage of time with pH > 4 after tegoprazan administration was significantly higher, 66 %, compared to 36.1 % for PPI and 60.5 % for vonoprazan. This study has demonstrated not only a more pronounced nocturnal acid breakthrough inhibition by P-CAB compared to PPI, but also the absence of CYP2C19 phenotype effect on the duration and level of acid suppression [26].

To date, data on anti-inflammatory properties of tegoprazan have been obtained. *In vitro* use of tegoprazan 100 µg/mL resulted in decreased proinflammatory cytokines (interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF-α)) expression and increased anti-inflammatory cytokine (IL-4, IL-10, transforming growth factor β (TGF-β)) gene expression [27]. Decreased nitric oxide production by cells and stimulation of macrophage differentiation to the M2 phenotype, which contribute to the production of anti-inflammatory cytokines, tissue remodeling and repair, were also observed.

Tegoprazan anti-inflammatory effects in patients with GERD were confirmed in a study by S.Y. Kim et al [28]. Tegoprazan 30 µmol/L significantly inhibited the expression of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-α) in normal esophageal epithelial cells (Het-1A) treated with hydrochloric acid.

Tegoprazan safety profile, including hepatotoxicity (liver toxic injury, hepatitis, hepatic failure, liver transplantation and other hepatic diseases), was studied in a large retrospective population-based cohort study including 50 million subjects in South Korea [29]. Tegoprazan use was not associated with a higher risk of hepatotoxicity compared to six PPIs (dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole) (risk ratios (RRs): 0.70 (95% CI: 0.69–0.72), 0.81 (0.79–0.83), 0.61 (0.59–0.63), 1.17 (1.13–1.20), 0.61 (0.59–0.62), and 0.73 (0.71–0.75), respectively). Hazard ratio

(HR) for tegoprazan compared to six available PPIs was 0.73 (95% CI: 0.72–0.75). Moreover, it was noted that tegoprazan treatment reduced the risk of hepatotoxicity by approximately 27 % compared to PPIs.

Evidence base for tegoprazan efficacy in gastroesophageal reflux disease

Tegoprazan demonstrated high clinical efficacy in patients with nocturnal heartburn. In a double-blind randomized study conducted by J.S. Kim et al., the proportion of heartburn-free nights over 14 days of treatment with a standard dose of PPI and 50 mg of tegoprazan was 43.1 and 57.8 %, respectively [30]. Decreased proportion of patients with sleep disorders due to GERD-related symptoms was also observed with both PPIs and P-CABs. However, time to the first reported elimination of nocturnal heartburn with tegoprazan was 1.5 days, and with PPI it was 3 days. Thus, considering the comparable safety profile of PPIs and P-CABs, in patients with nocturnal heartburn, tegoprazan may be the treatment of choice for achieving a faster and long-lasting clinical effect and improving sleep quality.

S. Han et al. have studied tegoprazan efficacy for nocturnal acid breakthrough [23]. At tegoprazan 50 to 200 mg administration in the evening, mean intragastric pH of ≥ 4 was achieved within two hours, while in subjects taking PPIs, a similar effect was achieved within 7 hours. In this study, a dose-dependent increase in the time with gastric pH > 4 was also observed: 58.55 % with tegoprazan 50 mg, 70.07 % with 100 mg, and 81.73 % with 200 mg. Thus, tegoprazan has demonstrated a rapid acid-suppressing effect, together with the long-term maintenance of gastric pH > 4 for the first 12 hours after drug administration.

In another study conducted by E. Yang et al., a single 50 mg dose of tegoprazan at bedtime resulted in rapid and pronounced inhibition of hydrochloric acid secretion [26]. Percentage of time with gastric pH ≥ 4 during the night, measured by daily pH-metry, was 66 %, compared to 36.1 % for PPIs. Mean intragastric pH level in subjects treated with P-CABs was 4.6 ± 0.7 for the entire time of night measurement.

Tegoprazan clinical efficacy and safety in patients with non-erosive reflux disease was evaluated in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study by S.H. Kim et al. [31]. 324 patients with non-erosive GERD were allocated into three groups: Group 1 received tegoprazan 50 mg, Group 2 – tegoprazan 100 mg

and Group 3 — placebo, during one month. The symptoms (frequency and severity of heartburn, belching, dyspeptic complaints) were evaluated using the Reflux Disease Questionnaire (RDQ) before treatment and after 2, 4 and 6 weeks of therapy. In the fourth week, complete elimination of symptoms was observed in 42.5 % of patients treated with tegoprazan 50 mg, in 48.9 % treated with tegoprazan 100 mg, and in 24.2 % of patients received placebo ($p = 0.0058$, $p = 0.0004$, respectively, compared to placebo). Thus, this P-CAB was significantly superior to placebo in eliminating the major symptoms in patients with non-erosive GERD.

In 2024, a meta-analysis of 12 RCTs evaluating the P-CABs and PPIs efficacy and safety in the treatment of acid-related disorders was published [32]. In patients with erosive esophagitis, erosion healing rates associated with use of tegoprazan 50 and 100 mg/day were 72.1 and 58.3 %, respectively, compared to 40.7 and 28.9 % with fexuprazan 40 mg/day or esomeprazole 40 mg/day, respectively.

S. Seo et al. compared the efficacy of P-CAB with PPI in various GERD phenotypes [33]. The authors have noted that in patients with erosive esophagitis, especially severe, the use of P-CABs resulted in a faster therapeutic effect during initial and maintenance therapy. This group of medicines may be considered as an effective alternative to PPIs in the treatment of non-erosive GERD and PPI-resistant GERD.

A systematic review and meta-analysis of 4 RCTs ($n = 1834$) by Q. Zhuang et al. have shown that maintenance P-CAB therapy in patients with severe erosive esophagitis (Grades C and D according to the Los Angeles classification) was more effective compared to other antisecretory agents [34].

A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs (4868 patients) have shown that P-CABs was not inferior to PPIs [35]. Odds ratio (OR) for erosive esophagitis healing frequency at weeks 2, 4, and 8 with P-CAB compared to PPI/placebo was 2.10 (95% CI: 1.53–2.88), 1.09 (1.05–1.14), 1.03 (1.00–1.06), and 1.03 (0.99–1.06), respectively. Of note, overall odds ratio (OR) for adverse events at P-CAB treatment compared to PPI/placebo was 1.08 (95% CI: 0.88–1.12). The results of this meta-analysis demonstrate high efficacy of P-CAB, comparable to that of PPI, together with similar safety profile.

In a multicenter, randomized, double-blind, comparative study, K.J. Lee et al. studied tegoprazan and esomeprazole efficacy and safety in

patients with erosive esophagitis [36]. 300 patients (181 men, 119 women, aged 20–75 years) with endoscopically confirmed erosive esophagitis Grades A–D according to the Los Angeles classification were divided into three groups: Group 1 received tegoprazan 50 mg/day, Group 2 — tegoprazan 100 mg/day, and Group 3 — esomeprazole 40 mg/day. The primary endpoint of the study was the proportion of patients with esophagus erosions healing after 8 weeks of therapy. The cumulative rate of esophagitis healing was 98.9 %, 98.9 % and 98.9 % for tegoprazan 50 mg/day, 100 mg/day, and esomeprazole 40 mg/day, respectively. The authors have reported comparable efficacy, together with safety and good tolerability, for all three regimens.

Another multicenter, randomized, double-blind, parallel, controlled phase III study was conducted to evaluate tegoprazan efficacy in patients with erosive esophagitis [37]. 248 patients were divided into two groups: tegoprazan 50 mg/day group and esomeprazole 40 mg/day group. After 4 weeks of therapy, the frequency of esophagitis healing based on endoscopy data, changes in Reflux Disease Questionnaire (RDQ) and GERD-HRQL scores, and symptom improvement were assessed. The cumulative index of erosion epithelialization after two months from treatment initiation was also compared. According to RDQ, both groups have shown a comparable decrease in the disease symptoms intensity and frequency, and a comparable improvement in quality of life of patients (according to GERD-HRQL). The frequency of adverse events associated with PPIs and P-CAB was also similar, which further emphasizes similar safety and good tolerability of these drug groups. The cumulative erosion healing index according to endoscopic examination after 8 weeks of treatment was 91.1 and 92.8 % in the tegoprazan and esomeprazole groups, respectively. This study further confirms non-inferiority of tegoprazan compared to esomeprazole in terms of efficacy and safety in treatment of patients with erosive esophagitis.

In a double-blind, multicenter, phase III trial Y.K. Cho et al. studied the efficacy of maintenance therapy with tegoprazan in patients with endoscopically confirmed healed erosive esophagitis [38]. All patients were divided into two groups: Group 1 received tegoprazan 25 mg, Group 2 — lansoprazole 15 mg/day for 6 months. The study purposes included assessment of endoscopic remission frequency after 12 and 24 weeks, evaluation of adverse events, clinical laboratory investigations, and gastrin and pepsinogen I/II

serum levels. At tegoprazan treatment, endoscopic remission frequency after 6 months was 90.6 %, which was comparable to lansoprazole (89.5 %), regardless of the erosive esophagitis grade ($p = 0.47$). Baseline serum gastrin level in patients from tegoprazan group before the maintenance therapy initiation was 91.27 pg/mL, in lansoprazole group — 102.20 pg/mL. After 4, 8 and 24 weeks, gastrin and pepsinogen I/II levels were lower compared to baseline levels in the tegoprazan group.

Another multicenter, randomized, double-blind comparative study enrolling 218 patients with endoscopically confirmed erosive esophagitis (Grades A–D according to the Los Angeles classification) has shown the advantages of tegoprazan [39]. One group of study subjects received tegoprazan 50 mg/day, the other — lansoprazole 30 mg. CYP2C19 genotypes of the respondents were studied, drug tolerability was assessed, and the safety profile of the drug products was compared. After 14 days of therapy, the cumulative rate of the esophagus erosions healing was 88.4 % (91/103) and 82.6 % (90/109) (95% CI: 5.78 [–3.66–15.22], $p = 0.0005$) in the first and second groups, respectively. By week 4, the proportion of patients with healed erosive esophagitis according to esophagogastroduodenoscopy in tegoprazan group was 95.2 % (98/103), and in lansoprazole group — 86.2 % (94/109) (95% CI: 8.91 [1.22–16.59], $p < 0.0001$). The authors have shown tegoprazan superiority in relation to esophagus erosion healing, regardless of CYP2C19 genetic polymorphism. A significant relief of disease symptoms was also observed. The major GERD symptom, heartburn, was evaluated daily for two weeks. No statistically significant difference was reported between the tegoprazan and lansoprazole groups regarding proportion of patients without heartburn and proportion of days without heartburn. Comparable clinical efficacy and tolerability of the drug products studied have been shown.

A meta-analysis of 34 studies (25,054 patients) was conducted by Y. Liu et al. to compare the efficacy of various PPIs, P-CABs, and placebo in terms of the erosive esophagitis healing [40]. Among all patients included in the analysis, severe erosive esophagitis was observed in approximately 10 % cases. It was shown that the use of most P-CABs resulted in higher esophagus erosion healing rate compared to PPIs, especially in patients with severe erosive esophagitis. The rate of erosions healing with tegoprazan 50 or 100 mg/day was higher compared to that with

PPI (ilaprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole, omeprazole, rabeprazole) in standard or double doses, both at weeks 4 and 8. It should be noted that for most treatment regimens, the cumulative rate of erosion healing after 8 weeks of therapy was significantly higher than the rate after 4 weeks.

Position of tegoprazan in modern clinical guidelines for GERD diagnostics and treatment

In the guidelines for GERD diagnostics and treatment of Russian Gastroenterological Association (2024), P-CABs are considered as promising antisecretory agents for the treatment of acid-related disorders in the future [4].

In the GERD guidelines of Japanese Society of Gastroenterology (2021), the use of P-CABs (vonoprazan) is recommended as initial/maintenance therapy in severe reflux esophagitis [41], and in mild reflux esophagitis use PPIs or P-CABs is proposed.

In the Seoul Consensus on the GERD diagnostics and treatment (2021), P-CABs have been recommended as initial treatment for GERD and erosive esophagitis [42]. It has been emphasized that this drug class is not inferior to PPIs in terms of efficacy.

The guidelines on GERD management of the Asia-Pacific Consensus (2021) also outline the advantages of using P-CABs in GERD, especially in severe erosive esophagitis [43].

Conclusion

Tegoprazan belongs to a new class of potassium-competitive blockers of hydrochloric acid secretion, and according to clinical study data, it possesses several advantages in the treatment of acid-related disorders. P-CABs are not prodrugs, which results in faster and longer-lasting antisecretory effect that does not depend on food intake. Tegoprazan mechanism of action is not affected by CYP2C19 genetic polymorphisms, and there is no risk of drug interactions. These factors determine the advantage of P-CABs in patients with nocturnal heartburn, nocturnal acid breakthroughs, non-erosive GERD, erosive esophagitis.

The results of previous studies demonstrate high potential of this class of drugs in the treatment of acid-related disorders. However, further studies to confirm long-term efficacy and safety data are required, including that in the Russian Federation.

References / Литература

1. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
2. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
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. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина 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
5. Eusebi L.H., Ciota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
6. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2021. (In Russ.)].
8. Морозек А.А., Бурмистров М.В., Галкин С.В., Сигал Е.И., Бродер И.А., Иванов А.И. и др. Фармакоэкономический анализ применения комплексного алгоритма для диагностики и лечения осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2010;4:36–44. [Moroshek A.A., Burmistrov M.V., Galkin S.V., Sigal I.E., Broder I.A., Ivanov A.I., et al. Pharmacoeconomic analysis of application of comprehensive algorithm for diagnostics and treatment of complicated gastroesophageal reflux disease in patients with esophageal hiatus hernia. *Public health and healthcare.* 2010;4:36–44. (In Russ.)].
9. Dean B.B., Aguilar D., Johnson L.F., McGuigan J.E., Orr W.C., Fass R., et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: Frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(4):327–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03574.x
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шенгулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenko V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):4–12. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumyantsev D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;90(8):4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12
12. Bytzer P., van Zanten S.V., Mattsson H., Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):635–43. DOI: 10.1111/apt.12007
13. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6529–35. DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6529
14. Chey W.D., Inadomi J.M., Boorer A.M., Sharma V.K., Fendrick A.M., Howden C.W. Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1237–42. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41364.x
15. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(10):1473–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x
16. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T., Johansson S.E., Lind T., Bolling-Sternevald E., et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275–85. DOI: 10.1080/00365520510011579
17. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J., Maton P., Breiter J.R., Hwang C., et al. Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):656–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.3600_b.x
18. Lightdale C.J., Schmitt C., Hwang C., Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis.

- Dig Dis Sci.* 2006;51(5):852–7. DOI: 10.1007/s10620-005-9071-3
19. Higuchi K., Joh T., Nakada K., Haruma K. Is proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis sufficient?: A large real-world survey of Japanese patients. *Intern Med.* 2013;52(13):1447–54. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0349
 20. Katz P.O., Johnson D.A., Levine D., Röhs K., Jung-hard O., Astrand M., et al. A model of healing of Los Angeles grades C and D reflux oesophagitis: Is there an optimal time of acid suppression for maximal healing? *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):443–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04367.x
 21. Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):763–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.221_a.x
 22. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., Nam J.Y., Kim B., Song G.S., et al. Randomised clinical trial: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):751–9. DOI: 10.1111/apt.15438
 23. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., Choi S., Kim S., Nam J.Y., et al. Comparison of pharmacodynamics between tegoprazan and dexlansoprazole regarding nocturnal acid breakthrough: A randomized crossover study. *Gut Liver.* 2023;17(1):92–9. DOI: 10.5009/gnl220050
 24. Takahashi N., Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018;364(2):275–86. DOI: 10.1124/jpet.117.244202
 25. Han S., Choi H.Y., Kim Y.H., Nam J.Y., Kim B., Song G.S., et al. Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of tegoprazan. *Clin Ther.* 2021;43(8):1371–80. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.06.007
 26. Yang E., Kim S., Kim B., Kim B., Kim Y., Park S.S., et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3288–96. DOI: 10.1111/bcp.15268
 27. Han G.H., Kim S.J., Ko W.K., Hong J.B., Sheen S.H., Cho M.J., et al. Anti-Inflammatory effects of tegoprazan in lipopolysaccharide-stimulated bone-marrow-derived macrophages. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14589. DOI: 10.3390/ijms241914589
 28. Kim S.Y., Yoon J.H., Jung D.H., Kim G.H., Kim C.H., Lee S.K. Fexuprazan safeguards the esophagus from hydrochloric acid-induced damage by suppressing NLRP1/Caspase-1/GSDMD pyroptotic pathway. *Front Immunol.* 2024;15:1410904. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1410904
 29. Kim M.G., Im Y.J., Lee J.H., Kim E.Y., Yeom S.W., Kim J.S. Comparison of hepatotoxicity of tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, with proton pump inhibitors using real-world data: A nationwide cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:1076356. DOI: 10.3389/fmed.2022.1076356
 30. Kim J.S., Seo S.I., Kang S.H., Lee S.K., Kim A.R., Park H.W., et al. Effects of tegoprazan versus esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in gastroesophageal reflux disease: A multicenter double-blind randomized controlled trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(1):58–64. DOI: 10.5056/jnm22104
 31. Kim S.H., Cho K.B., Chun H.J., Lee S.W., Kwon J.G., Lee D.H., et al. Randomised clinical trial: Comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):402–11. DOI: 10.1111/apt.16477
 32. Wang Y., Dai X., Zhang X. Network meta-analysis of comparing different dosages of potassium-competitive acid blocker with proton-pump inhibitor in acid-related disorders. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(11):e00776. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000776
 33. Seo S., Jung H.K., Gyawali C.P., Lee H.A., Lim H.S., Jeong E.S., et al. Treatment response with potassium-competitive acid blockers based on clinical phenotypes of gastroesophageal reflux disease: A systematic literature review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30(3):259–71. DOI: 10.5056/jnm24024
 34. Zhuang Q., Chen S., Zhou X., Jia X., Zhang M., Tan N., et al. Comparative efficacy of P-CAB vs proton pump inhibitors for Grade C/D esophagitis: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(5):803–13. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002714
 35. Zhou X., Duan H., Li Q., Wang Q., Sun X. Efficacy and safety of potassium-competitive acid inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2024;59(7):788–97. DOI: 10.1080/00365521.2024.2349638
 36. Lee K.J., Son B.K., Kim G.H., Jung H.K., Jung H.Y., Chung I.K., et al. Randomised phase 3 trial: Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):864–72. DOI: 10.1111/apt.15185
 37. Zhu H., Xue Q., Song Y., Zhang Z., Li X., Lyu S., et al. Efficacy and safety of tegoprazan (LXI-15028) vs. esomeprazole in patients with erosive esophagitis: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority phase – trial. *Chin Med J (Engl).* 2024. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003276
 38. Cho Y.K., Kim J.H., Kim H.S., Kim T.O., Oh J.H., Choi S.C., et al. Randomised clinical trial: Comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(1):72–80. DOI: 10.1111/apt.17255
 39. Shin C.M., Choi S.C., Cho J.W., Kim S.Y., Lee O.J., Kim D.H., et al. Comparison of tegoprazan and lansoprazole in patients with erosive esophagitis up to 4 weeks: A multi-center, randomized, double-blind, active-comparator phase 4 trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2025;37(1):e14969. DOI: 10.1111/nmo.14969
 40. Liu Y., Gao Z., Hou X. Potassium-competitive acid blockers and proton-pump inhibitors for healing of erosive esophagitis: A systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2024;17:17562848241251567. DOI: 10.1177/17562848241251567
 41. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyashi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z
 42. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., Kang S.J., Park J.K., Gong E.J., et al.; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):453–81. DOI: 10.5056/jnm21077
 43. Goh K.L., Lee Y.Y., Leelakusolvong S., Makmun D., Maneerattanaporn M., Quach D.T., et al. Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the Southeast Asian region. *JGH Open.* 2021;5(8):855–63. DOI: 10.1002/jgh3.12602

Information about the authors

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

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 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; Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Authors' contributions

Trukhmanov A.S. and Rumyantseva D.E. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 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; ассистент 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: diana-ryazanceva@yandex.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Вклад авторов

Трухманов А.С. и Румянцева Д.Е. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 30.05.2025 Accepted: 06.08.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 30.05.2025 Принята: 06.08.2025 Опубликовано: 29.08.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Факторы риска и канцерогенез колоректального рака

В.Ф. Левшин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить данные о факторах риска и их участии в канцерогенезе колоректального рака.

Основные положения. Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в большинстве стран мира, включая Россию. При этом заболеваемость продолжает расти и в мире, и в России, где КРР составляет 12,2 % в общей онкологической заболеваемости. Остановить рост и добиться существенного снижения заболеваемости КРР возможно только на основе определения доказанных причин и факторов риска КРР и внедрения в систему здравоохранения эффективных мер его профилактики. Обзор включает три раздела исследований: распространение КРР в популяциях и динамика показателей заболеваемости; причины и модифицируемые и немодифицируемые факторы риска КРР; механизмы канцерогенеза КРР. Большинство случаев КРР (90–95 %) носит спорадический характер и в значительной степени обусловлено совокупностью модифицируемых факторов риска окружающей среды и образа жизни, таких как определенные характеристики питания, микробиота кишечника, вес, физическая активность, употребление алкоголя, табакокурение, предопухолевые заболевания ободочной и прямой кишки, уровень знаний о причинах злокачественных новообразований и мерах их профилактики. Предполагается, что около 30 % случаев заболеваний КРР в разной степени обусловлено наследственной предрасположенностью или немодифицируемыми факторами риска, но лишь 5 % всех случаев КРР развиваются на фоне известных наследственных синдромов, которые вызваны определенной герминальной мутацией.

Заключение. Представленные в обзоре данные о доказанных модифицируемых и немодифицируемых факторах риска КРР и механизмах их участия в канцерогенезе злокачественных новообразований толстой или прямой кишки будут способствовать разработке и внедрению в практическое здравоохранение эффективных методов профилактики и снижению заболеваемости КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, канцерогенез, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Левшин В.Ф. Факторы риска и канцерогенез колоректального рака Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):27–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-27-38>

Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer

Vladimir F. Levshin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Aim: to present current research data on the epidemiology and carcinogenesis of colorectal cancer.

Key points. Colorectal cancer (CRC) ranks third in the incidence of malignant tumors in most countries of the world, including Russia. At the same time, the incidence rate continues to grow both globally and in Russia, where CRC accounts for 12.2 % of the total oncological incidence. It is possible to stop the growth and achieve a significant reduction in the incidence of CRC only by identifying proven causes and risk factors for CRC and introducing effective measures for its prevention into the healthcare system. The review includes three sections of research: 1) CRC prevalence in populations and the dynamics of CRC incidence; 2) causes and modifiable and non-modifiable risk factors of CRC; 3) mechanisms of CRC carcinogenesis. The majority of CRC cases, 90 to 95 %, are sporadic and largely due to a combination of modifiable environmental and lifestyle risk factors, such as certain dietary characteristics, gut microbiota, body weight, physical activity, alcohol consumption, tobacco use, precancerous diseases of the colon and rectum, and the level of knowledge about the causes of CRC and measures to prevent them. It is estimated that approximately 30 % of CRC cases are due to varying degrees of genetic predisposition or non-modifiable risk factors, but only 5 % of all CRC cases develop in the context of known genetic syndromes that are caused by a specific germline mutation.

Conclusion. The information presented in the review on proven modifiable and non-modifiable risk factors for CRC and the mechanisms of their participation in CRC carcinogenesis will contribute to the development of effective methods for the prevention of CRC and their implementation in practical health care.

Keywords: colorectal cancer, epidemiology, carcinogenesis, modifiable and non-modifiable risk factors**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.**For citation:** Levshin V.F. Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):27–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-27-38>

Введение

В мировой статистике заболеваемости злокачественными опухолями колоректальный рак (КРР) занимает третье место по количеству вновь поставленных онкологических диагнозов среди взрослого населения планеты, а также является третьей по значимости причиной смерти от рака как у мужчин, так и у женщин. Ежегодно в мире выявляется 1,9 млн случаев КРР (10 % всех новых случаев рака в мире) и около 900 тыс. смертей от него [1]. Заболеваемость КРР традиционно является самой высокой в западных странах.

В России КРР также занимает третье место по распространенности среди злокачественных новообразований. В структуре онкологической заболеваемости рак ободочной кишки составляет 7,1 %, опухоли прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 5,1 %. Все эти локализации, вместе обозначаемые как КРР, составляют 12,2 % в общей заболеваемости злокачественными опухолями. Абсолютное число лиц с впервые установленным диагнозом КРР увеличилось с 49 470 в 2011 г. до 71 001 в 2021 г. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения вырос с 41,6 в 2011 г. до 48,67 в 2021 г. Прирост грубых показателей заболеваемости за 10-летний период составил 25,3 % для рака ободочной кишки и 15,5 % для рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса [2]. В большинстве стран мира, включая Россию, заболеваемость КРР продолжает расти [3, 4]. Ожидается, что без внедрения в практическое здравоохранение эффективных мер профилактики КРР к 2035 г. во всем мире будет ежегодно выявляться 2,4 млн новых случаев КРР [5].

Цель настоящего обзора литературы: представить данные о факторах риска и их участии в канцерогенезе КРР.

Выполнен литературный обзор статей, опубликованных в период с января 2018 по февраль 2024 г., посвященных изучению эпидемиологии, этиологии и канцерогенеза КРР. Систематический поиск литературы по целевым темам исследований осуществлялся на основе электронных данных посредством поиска в международных научных базах (PubMed/MEDLINE, Google, eLibrary, RusMed). Также проводился ручной поиск в списках первоисточников анализируемых исследований.

Доказанные причины и факторы риска КРР

В развитии КРР решающее значение имеет комбинированное действие канцерогенов и промоторов канцерогенеза, которые обозначаются как факторы

риска, поскольку они в отдельности не определяют развитие злокачественной опухоли, а в той или иной степени повышают вероятность ее развития. Факторы риска разделяют на предполагаемые и доказанные. В отношении последних на основании специальных аналитических исследований получено подтверждение их статистически достоверной причинно-следственной или дозозависимой связи с развитием определенной формы онкологического новообразования. В профилактической медицине традиционно выделяют немодифицируемые факторы риска, устранение или коррекция которых невозможны или ограничены, и модифицируемые факторы риска, которые можно устранять или изменять их характеристики. К настоящему времени установлена причинно-следственная связь между рядом как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов риска.

Немодифицируемые факторы риска КРР

Наследственность

Анализ данных 20 аналитических эпидемиологических исследований КРР показал, что наличие в семейном анамнезе родственников первой степени родства, болевших КРР, увеличивает относительный риск (ОР) развития КРР более чем в 4 раза (ОР = 4,21; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 2,61–6,79) [6]. Предполагается, что примерно в 30 % случаев заболевание КРР обусловлено наследственной предрасположенностью, но лишь 5 % всех случаев КРР развиваются на фоне известных наследственных синдромов, которые обусловлены определенной герминальной мутацией: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, MUTYH-ассоциированный полипоз, ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Пейтца — Егерса и зубчатый полипоз [7]. Наиболее распространенным наследственным синдромом, вызывающим КРР, является синдром Линча, с которым связано до 3 % всех случаев КРР [8].

В настоящее время существует около 20 идентифицированных генов, которые связаны с повышенным риском развития КРР. В масштабном полногеномном ассоциативном исследовании КРР, включавшем 35 145 случаев КРР и 288 934 лиц контрольных групп из разных популяций, результатами целевого метаанализа подтверждена значимая связь показателей полигенного шкала оценки риска КРР с заболеваемостью КРР. У лиц со средним и высоким полигенным риском

вероятность развития КРР была, соответственно, в 2,11 и 3,88 раза выше, чем в подгруппе с низким риском [9]. Показательные данные связи риска развития КРР с наследственной предрасположенностью к этой форме злокачественных новообразований получены в исследовании, где у лиц популяционной когорты проводилась количественная оценка генетического риска, основанная на 140 однонуклеотидных полиморфизмах, связанных с КРР. Также учитывался анамнез курения. У лиц со значениями полигенного риска выше 90-го перцентиля риск КРР был повышен в несколько раз по сравнению с лицами со значениями полигенного риска ниже 10-го перцентиля; у никогда не куривших, куривших в прошлом и продолжающих курить риск был повышен, соответственно, в 3,6, 4,3 и 6,4 раза. Многомерный анализ показал, что как полигенный риск, так и курение оказывают независимое влияние на риск КРР [10].

Отягощенный семейный анамнез, то есть наличие случаев заболеваний КРР среди родственников 1–2-й степени родства, отмечается у 30–35 % пациентов с КРР. В то же время семейный анамнез заболевания может быть связан и с генетическими факторами, и с общесемейными факторами риска в образе жизни. Генетические факторы играют более значимую роль в этиологии КРР в семьях, где есть носители герминальных мутаций, вызывающих КРР, на них приходится только 5–10 % случаев заболевания [7, 10].

Пол

По статистическим данным почти во всех популяциях КРР чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости КРР на 100 тыс. мужского населения России составляет 31,87, на 100 тыс. женского населения — 21,86 [2]. В другой популяции соотношение заболеваний КРР мужчин и женщин составляет 1,25:1,0 [4].

Возраст

До 40 лет случаи заболевания КРР единичные. Как правило, он поражает людей в возрасте после 40 лет, причем в 85 % случаев КРР выявляется после 65 лет [11]. В России повозрастные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения соответствующего возраста в отношении рака ободочной кишки составляют: <40 лет — 7,3; 40–49 лет — 20,4; 50–59 лет — 56,8; 60–69 лет — 155,2; 70–79 лет — 168,0; 80 лет и старше — 229,2 [2]. Эти данные подтверждают наличие выраженного тренда увеличения показателей заболеваемости КРР с увеличением возраста, установленного и во многих других популяциях. Показатели заболеваемости в возрастных группах старше 60 лет в десятки раз больше этих показателей в возрастных группах <40 лет и 40–49 лет. В последние десятилетия в ряде стран отмечается рост числа случаев заболеваний КРР среди людей в возрасте до 50 лет, что вызывает дополнительную тревогу, но не меняет основной тенденции выраженного увеличения риска

КРР с увеличением возраста [12]. Таким образом, возраст представляется одним из наиболее значимых факторов риска для КРР. Возраст, вернее, постарение населения, является одной из главных причин роста заболеваемости КРР в большинстве стран мира в абсолютных показателях.

Рост

Систематический обзор с метаанализом данных 47 наблюдательных исследований, включающих 280 644 случая КРР, показал, что у взрослых лиц с каждым 10 см более высокого роста отмечено небольшое, но достоверное повышение риска КРР (ОР = 1,14; 95% ДИ: 1,11–1,17). Сравнение заболеваемости КРР между взрослыми людьми с самыми высокими перцентилями роста с лицами с самыми низкими перцентилями роста варьировало в отдельных исследованиях в пределах значений ОР от 1,24 (95% ДИ: 1,19–1,30) до 1,07 (95% ДИ: 0,92–1,25) [13]. Таким образом, отношение рисков развития КРР было достоверно выше у лиц с наиболее высоким ростом в сравнении с лицами с низким ростом.

Другой метаанализ результатов более 40 исследований, включавших вместе данные о 50 936 случаях КРР в популяции численностью 7 393 510 взрослых лиц, также подтвердил наличие достоверной положительной связи между ростом и риском КРР. Суммарные значения ОР составили 1,04 (95% ДИ: 1,02–1,05) с каждым увеличением роста на 5 см [14]. В проведенном в Китае масштабном рандомизированном плацебо-контролируемом интервенционном исследовании с целью оценки профилактической эффективности витаминных добавок исследовался также ряд известных факторов риска КРР, включая рост. В исследуемую когорту вошли 29 553 здоровых человека в возрасте от 40 до 69 лет. После наблюдения, продолжавшегося 5,25 года, были зарегистрированы все возникшие случаи КРР. Многофакторный анализ с оценкой связи заболевания КРР с различными факторами риска показал, что кумулятивный риск КРР значимо возрастает с увеличением роста независимо от других известных факторов риска [11].

Этническая принадлежность

Заболеваемость КРР различается в зависимости от страны и в разных расовых/этнических группах населения. В США показатели заболеваемости и смертности у афроамериканского населения по сравнению с неиспаноязычным белым населением выше на 28 и 60 % соответственно. Латиноамериканцы имеют в целом более низкий уровень заболеваемости КРР, чем неиспаноязычные белые, стандартизованные показатели заболеваемости КРР для первых и вторых составляют, соответственно, 35,5 и 40,2 на 100 тыс. населения. Американцы японского происхождения имеют самую высокую заболеваемость КРР среди всех американцев азиатского происхождения [15]. Самый высокий показатель заболеваемости КРР среди племенных и расовых групп США был зафиксирован

в 2018 г. у американских индейцев, коренных жителей Аляски — 61,9 на 100 тыс. населения. Этот показатель был выше, чем в любой другой стране мира, за исключением Венгрии, где у мужчин уровень заболеваемости КРР был выше, чем у мужчин на Аляске — 70,6 и 63,6 на 100 тыс. соответственно [16]. Предполагается, что расовые и этнические различия в отношении заболеваемости КРР обусловлены комплексом факторов риска — генетических, окружающей среды, образа жизни, которые связаны как со страной происхождения, так и страной проживания, а также с разным уровнем внедрения в здравоохранение профилактической медицины, в частности скрининга КРР.

Модифицируемые факторы риска

Характеристики питания

Многочисленные исследования показали, что питание в зависимости от определенных его характеристик может играть как причинную, так и защитную роль в развитии КРР. Так, чрезмерное потребление животного белка и жиров, особенно красного и переработанного мяса, может увеличить риск развития КРР, в то время как клетчатка или пищевые волокна (овощи, фрукты, зелень), а также молочные продукты могут защитить от канцерогенеза КРР [17].

В аналитическом исследовании «случай-контроль», проведенном в Омской области, приняли участие 609 чел. в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст — 51,2 года). Оценивались 23 параметра, характеризующих питание и пищевые привычки участников исследования. Унивариантный анализ полученных данных подтвердил значимость для риска развития КРР только в отношении следующих шести параметров: употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладанием крепкого; кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц; количество потребляемых свежих фруктов менее 100 г за раз; предпочтение жирной пищи; индекс массы тела более 25 [18].

В систематическом обзоре, охватившем четырнадцать когортных исследований и семь исследований типа «случай-контроль», включающих в общей сложности > 60 тыс. случаев КРР и сопоставимого контроля, было показано значимое снижение риска развития КРР, связанное с высоким потреблением общего количества **молочных продуктов** [19].

Исследования взаимосвязи между потреблением **различных видов фруктов** и риском развития КРР дали противоречивые результаты. Метаанализ 24 соответствующих исследований с общим участием 1 068 158 взрослых лиц показал, что по сравнению с низким более высокое потребление некоторых фруктов снижает риск развития КРР: цитрусовых — на 9 % (отношение шансов (ОШ) — 0,91; 95% ДИ: 0,85–0,97), яблок — на 25 % (ОШ = 0,75; 95% ДИ: 0,66–0,85), арбузов — на 26 % (ОШ = 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,94) и киви — на 13% (ОШ = 0,87; 95% ДИ: 0,78–0,96). В отношении других видов

фруктов достоверной связи с риском КРР не было установлено [20].

В когортном проспективном исследовании в Мальмё в течение 502 136 человеко-лет наблюдения за участниками исследования было выявлено 923 случая КРР. Анализ связи различных компонентов питания с риском КРР показал, что потребление **пищевых волокон** на уровне самого высокого квинтиля снижало риск КРР в сравнении с самым низким квинтилем — на 23 % (ОШ = 0,77; 95% ДИ: 0,61–0,98) [17].

Метаанализ результатов 7 обсервационных и исследований «случай-контроль», изучавших возможную связь риска развития КРР с уровнем потребления с пищей **антоцианов** (растительные компоненты и пигменты, больше всего их содержится в кожце ягод и плодов), показал наличие значимой обратной связи между общим потреблением антоцианов и риском КРР. Большое потребление антоцианов в сравнении с малым уменьшало риск КРР: по данным обсервационных исследований — на 22 % (ОШ = 0,78; 95% ДИ: 0,64–0,95), по данным исследований «случай-контроль» — на 31 % (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,60–0,78) [21].

Проведено исследование «случай-контроль» с целью изучения связи между различными типами **растительной диеты** и риском КРР у населения Китая. Исследование включало соответствующие данные по 2799 случаям КРР и 2799 лиц парного контроля, сопоставимого по возрасту, полу, месту жительства и другим возможным факторам риска. Для сбора данных о питании был использован валидированный опросник частоты и состава употребления пищи, на основе которого выводился индекс растительного питания, позволяющий оценивать соблюдение общих, здоровых и нездоровых моделей питания на растительной основе. По сравнению с самым низким квинтилем значения индекса при самом высоком квинтиле скорректированные показатели ОШ в отношении риска развития КРР составили: для всех моделей питания — 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,95), при соблюдении здоровой модели питания — 0,45 (95% ДИ: 0,38–0,55) и при соблюдении нездоровой модели питания — 1,45 (95% ДИ: 1,18–1,78). В целом результаты подтверждают рекомендации о том, что переход на здоровую растительную диету важен для профилактики КРР [20].

В исследовании с использованием данных UK Biobank в отношении 114 217 лиц оценивалось потребление типов и **источников углеводов** на основании собранных подробных диетических характеристик. За многолетний период наблюдения (медиана времени наблюдения — 9,4 года) у 1193 лиц из исследуемой когорты был диагностирован КРР. Установлено наличие значимой обратной связи риска КРР с потреблением несвободного сахара и цельнозерновой клетчатки [22].

В системном обзоре проведен анализ современных данных о взаимосвязи между **кальцием**

и витамином D, потребляемым с пищей, и риском КРР, основанных на исследованиях «случай-контроль». Отобрано 32 исследования с оценкой потребления кальция и 23 исследования — с оценкой потребления витамина D. В целом использованы данные по 19 076 случаям КРР и 36 746 контрольных лиц. В отношении потребления с пищей кальция установлено снижение риска КРР на 6 % на каждые 300 мг кальция, принимаемых ежедневно (ОШ = 0,94; 95% ДИ: 0,92–0,97). В отношении потребления витамина D установлено снижение риска развития КРР на 4 % на 100 МЕ/сут (ОШ = 0,96; 95% ДИ: 0,93–0,98). Более высокое потребление кальция и витамина D с пищей связано со значимым снижением риска развития КРР [23].

В проспективном исследовании были опрошены с использованием стандартизованного опросника в отношении своего рациона питания 26 218 взрослых лиц. При последующем многолетнем наблюдении за ними (медиана срока наблюдения — 13,3 года) были зарегистрированы все случаи заболевания раком среди участников исследования. Анализ с применением многомерной регрессионной модели с ковариантной корректировкой и стратификацией по возрасту и полу показал, что у женщин высокое потребление (4-й квартиль) переработанного красного мяса было связано с повышенным риском развития рака желудочно-кишечного тракта, скорректированное отношение рисков составило 1,68 (95% ДИ: 1,09–2,57) и в отдельности для КРР — 1,90 (95% ДИ: 1,12–3,22). Статистически значимых ассоциаций не наблюдалось в отношении потребления красного мяса или обработанного мяса из не красного мяса [24].

В уже упоминавшемся выше проспективном исследовании связи различных компонентов питания с риском КРР было установлено, что потребление любого обработанного мяса на уровне самого высокого квантиля увеличивало риск КРР в сравнении с самым низким квантилем на 31 % (ОШ = 1,31; 95% ДИ: 1,05–1,63) [17].

Поскольку разные продукты питания потребляются, как правило, вместе и в разных комплексах, важно исследовать значение не только отдельных нутриентов, но и целостных диет или моделей питания. Наиболее масштабным и значимым исследованием связи низкоуглеводной диеты с риском КРР является Сингапурское китайское проспективное когортное исследование, включавшее данные о 61 321 жителе Китая, которым при начале исследования было от 45 до 74 лет. В среднем за 19,5 года наблюдения у 2520 участников развился КРР. В структуре низкоуглеводной диеты учитывалось потребление углеводов, белков и жиров. При этом по баллам оценивалось, сколько углеводов потреблялось из растительных продуктов и сколько из животных. В целом связи между общими или растительными баллами низкоуглеводной диеты с риском КРР не было выявлено ($p \geq 0,28$). Число баллов углеводов животного происхождения

было умеренно положительно связано с риском развития рака толстой кишки ($p = 0,02$), но не с раком прямой кишки. По сравнению с самым низким квартилем потребления животных углеводов показатели ОШ в отношении рака толстой кишки для второго, третьего и четвертого квартилей составили, соответственно, 1,12 (95% ДИ: 0,98–1,29), 1,27 (95% ДИ: 1,10–1,46) и 1,14 (95% ДИ: 0,99–1,31). Таким образом, низкоуглеводная диета с высоким уровнем животного белка и жира была связана с умеренным повышением риска рака толстой кишки среди китайских сингапурцев [25].

При анализе данных когортного исследования диеты и рака в Мальме использовался индекс качества диеты в отношении профилактики КРР, построенный с учетом потребления обработанного мяса, клетчатки и молочных продуктов. Более высокие значения данного индекса указывали на более высокое содержание защитных продуктов и ассоциировались с более низким риском развития КРР. Риск КРР в группе лиц с самым высоким квинтилем значений индекса качества диеты был на 43 % ниже, чем в группе с самым низким квинтилем индекса (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,43–0,75). Приверженность к диете с более высоким индексом качества диеты с учетом нескольких значимых компонентов питания для КРР имела более сильную ассоциацию с КРР, чем при учете отдельных компонентов питания [17].

В проспективном исследовании, проведенном в Голландии, изучена связь между приверженностью к средиземноморской диете и риском КРР. В начале исследования 120 852 взрослых человека заполнили базовый опросник, включавший 150 пунктов. За 20,3 года наблюдения в исследуемой когорте было выявлено 1993 случая КРР у мужчин и 1574 — у женщин. Многофакторный анализ собранных данных показал, что более высокая приверженность к средиземноморской диете не была связана со снижением риска КРР [26]. В то же время метаанализ, включавший данные 13 проспективных когортных исследований, показал значимое снижение риска КРР на 10 %, при самой высокой приверженности к средиземноморской диете по сравнению с самой низкой (ОР = 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,96) [27].

Избыточная масса тела и ожирение

Эпидемиологические данные неизменно демонстрируют наличие существенной связи между степенью ожирения и риском развития КРР. Ожирение, как общее, так и абдоминальное, у взрослых лиц является фактором риска развития КРР, и эта ассоциация более выражена у мужчин, чем у женщин [6, 14]. В большинстве исследований степень избыточного веса и ожирения оценивались по индексу массы тела и окружности талии [28].

Проведен обзор с метаанализом 47 исследований, вместе включающих 50 936 случаев КРР, выявленных в популяциях общей численностью

7 393 510 человек. Результаты анализа обобщенных данных подтверждают существующие доказательства наличия положительной связи между увеличением общего и абдоминального жира в организме и риском КРР. Расчет зависимости «доза-эффект», показал, что на 5 кг/м² увеличения ИМТ увеличивался риск КРР на 6 % (ОР = 1,06; 95% ДИ: 1,04–1,07), каждые 10 см удлинения окружности талии повышали риск КРР на 3 % (ОР = 1,03; 95% ДИ: 1,01–1,05) [14].

В Германии проведено исследование с целью оценки связи избыточного веса в течение жизни с кумулятивным риском КРР. В исследовании «случай-контроль» в отношении 5635 человек, заболевших КРР, и 4515 человек контрольной группы были получены и проанализированы данные о замерах их веса и роста начиная с возраста 20 лет и каждые последующие 10 лет до момента проведения анализа соответствующих данных. Путем специальных расчетов определялось взвешенное количество лет, прожитых с избыточной массой тела (индекс массы тела >25). Результаты исследования свидетельствуют, что чем больше лет человек живет с лишним весом или ожирением, тем выше у него риск развития КРР в течение жизни. Скорректированное значение ОШ составило, соответственно, 1,25 (95% ДИ: 1,09–1,44) и 2,54 (95% ДИ: 2,24–2,89) [29].

Гиподинамия — малоподвижный образ жизни

В популяционных когортных исследованиях отмечена статистически значимая обратная зависимость между заболеваемостью КРР и уровнем физической активности во всех возрастных группах обоих полов [30, 31].

В Корейском национальном обследовании здоровья и питания приняли участие в общей сложности 33 403 чел. Сидячий образ жизни оценивался по двум значениям: <10 часов в день и ≥10 часов в день. Учитывались три вида физической активности: активность в свободное время, профессиональная и связанная с поездками в транспорте. По результатам исследования сидячий образ жизни (≥10 часов в день) значимо ассоциировался с повышенным риском КРР (ОШ = 1,64; 95% ДИ: 1,22–2,21) [32].

Систематический обзор с метаанализом исследований связи степени физической активности с риском развития злокачественных образований пищеварительной системы показал, что значения относительного риска у лиц с высокой активностью в сравнении с лицами с низкой снижались: в отношении рака толстой кишки — на 19 % (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,76–0,87), рака прямой кишки — на 12 % (ОР = 0,88; 95% ДИ: 0,80–0,98), КРР — на 23 % (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,69–0,85). Метаанализ данных 9 исследований, в которых учитывались три уровня физической активности (низкий, умеренный и высокий), показал, что по сравнению с низкой активностью умеренная также снижала риск

злокачественных образований пищеварительной системы на 11 % (ОР = 0,89; 95% ДИ: 0,80–1,00). При сравнении высокой физической активности с умеренной достоверной разницы в отношении показателя риска злокачественных образований пищеварительной системы не было установлено (ОР = 1,11; 95% ДИ: 0,94–1,32) [30].

Табакокурение

Табачный дым — самый распространенный из доказанных канцерогенов для человека. Установлена причинно-следственная связь табакокурения с 15 формами злокачественных образований, включая КРР. Обзор многочисленных когортных исследований и исследований «случай-контроль» о связи табакокурения с риском КРР показал, что большинство этих работ подтверждают причинно-следственную связь. При этом установлена дозозависимая связь между интенсивностью табакокурения (длительность, возраст начала курения, число выкуриваемых за день сигарет) и риском развития КРР [33].

Крупное популяционное исследование «случай-контроль» в Германии включало 5086 пациентов с КРР и 4120 пациентов контрольной группы. У курильщиков риск развития КРР был на 48 % выше, чем у никогда не куривших (скорректированное ОШ = 1,48; 95% ДИ: 1,27–1,72). Как курение, так и полигенный риск КРР несут в себе независимую информацию о рисках КРР, а их совместное рассмотрение обеспечивает мощную стратификацию риска. При этом воздержание от курения может компенсировать значительную долю генетически обусловленного риска КРР [10].

Алкоголь

Международное агентство исследований рака подтвердило канцерогенность потребления алкоголя для человека. Главными канцерогенными компонентами алкоголя являются этанол и его производное в организме человека — ацетальдегид. Причинно-следственная связь употребления алкоголя установлена с 7 формами рака, включая КРР [34].

В многоэтническом когортном исследовании связь употребления алкоголя с риском развития КРР с учетом расовой/этнической принадлежности, а также пола и факторов риска, связанных с образом жизни и типом употребляемого алкогольного напитка, была исследована на материале соответствующих данных в отношении 190 698 лиц, проживающих на Гавайях и в Калифорнии. В течение 16,7 года наблюдения в исследуемой когорте выявлено 4923 случая КРР. По результатам многомерного анализа соответствующих данных показатель отношения шансов развития КРР увеличивался при разных уровнях потребления алкоголя по сравнению с непьющими: у мужчин — на 16 % при потреблении алкоголя 15,0–29,9 г/сут (ОШ = 1,16; 95% ДИ: 1,01–1,34) и на 28 % при потреблении алкоголя ≥ 30,0 г/сут (ОШ = 1,28;

95% ДИ: 1,12–1,45); у женщин — на 6 % при меньшей дозе алкоголя (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,85–1,32) и на 15 % при большей дозе алкоголя (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 0,92–1,43) [35].

В популяционном исследовании «случай-контроль» проведена оценка связи между потреблением алкоголя и КРР на материале соответствующих данных в отношении 5104 случаев КРР и 4131 человека контрольной группы. Кроме потребления алкоголя оценивался уровень полигенного риска на основе 140 локусов, связанных с развитием КРР. Соответствующий анализ был проведен отдельно в отношении раннего (<55 лет) и позднего (≥55 лет) развития КРР. По сравнению с малым потреблением алкоголя в течение жизни (<25 г/сут) среднее потребление алкоголя (≥25 г/сут) было сильнее связано с ранним КРР (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,2–2,8), чем с поздним КРР (ОШ = 1,3; 95% ДИ: 1,1–1,4) [36].

Нарушение микрофлоры кишечника

Микроэкология кишечника человека представляет собой сложную систему, состоящую из многочисленных микробных сообществ со сложной структурой. Исследования показывают, что определенные изменения в составе микробиоты, приводящие к ее дисбалансу, могут играть существенную роль в возникновении и развитии КРР [37, 38]. Микробы обладают как проонкогенными, так и онкопротективными свойствами. Такие бактерии, как *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*, способствуют развитию КРР, а такие, как *Clostridium butyricum*, *Streptococcus thermophilus* и *Lactocaseibacillus paracasei*, могут защищать от него [39]. У 45 % больных КРР ассоциируется с наличием в кишечнике бактерии *Fusobacterium nucleatum*. Систематический обзор, включавший 57 статей с метаанализом обобщенных данных, показал, что *F. nucleatum* присутствует в образцах опухолевой ткани КРР в 4,6 раза чаще, чем в контрольных образцах здоровой ткани (ОШ = 4,56; 95% ДИ: 3,31–6,27), и более чем в три раза чаще в сравнении с контрольными образцами колоректальной аденомы (ОШ = 3,24; 95% ДИ: 2,35–4,46) [40]. На основании этих данных *F. nucleatum* обозначена в качестве одного из факторов риска в начале развития опухоли и во время прогрессирования КРР. *F. nucleatum* также признана как маркер раннего предупреждения и прогнозирования КРР и как мишень для его профилактики и лечения [41, 42].

Предопухолевые заболевания

В большинстве случаев КРР развивается на фоне уже имеющихся патологических изменений в слизистой оболочке кишечника. В онкогенезе КРР выделяют три варианта предопухолевых изменений: колоректальная аденома, зубчатый папилломатоз, воспалительный процесс. Особенно высок риск появления опухолевых клеток у лиц, страдающих аденоматозом толстой кишки, MUTYH-ассоциированным полипозом, синдромом Линча

и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и дивертикулы толстой кишки) [43, 44].

У пациентов с колоректальной аденомой риск развития КРР в 4 раза выше, чем у остальной части населения, примерно 80 % случаев КРР возникают на фоне колоректальной аденомы [37, 43]. Пациенты с прогрессирующей колоректальной аденомой (≥1 см, дисплазия высокой степени) значительно более склонны к развитию КРР по сравнению с лицами без нее (ОР = 2,7; 95% ДИ: 1,9–3,7). Между лицами с непрогрессирующей колоректальной аденомой (<1 см) и лицами с ее отсутствием не было существенной разницы в риске развития КРР (ОР = 1,2; 95% ДИ: 0,8–1,7) [45].

Метаанализ 31 исследования с участием 50 445 пациентов с дивертикулитом в анамнезе показал, что риск развития КРР был достоверно выше у пациентов с осложненным дивертикулитом, чем у пациентов с неосложненным дивертикулитом [44].

В систематическом обзоре исследований связи между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и КРР рассмотрено 26 работ, суммарно включавших данные о 531 449 пациентах с ВЗК и более 65 млн референтных пациентов. Метаанализ соответствующих данных со стратификацией по локализации рака показал, что ВЗК в основном увеличивали риск рака кишечника, а не рака желудка. При болезни Крона значительно увеличивается риск развития и рака тонкой кишки, и КРР, в то время как язвенный колит увеличивает риск только КРР [46]. Популяционные данные показывают, что риск развития КРР среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в 2–3 раза выше, чем у населения в целом [47].

Низкий уровень медико-санитарной грамотности

Во многих аналитических эпидемиологических исследованиях факторов риска КРР была показана существенная связь уровня общего образования и медико-санитарной грамотности с риском развития КРР. Чем ниже уровень образования и знаний в отношении здоровья и гигиены, тем выше риск развития КРР [48, 49].

В исследовании связи между уровнем образования и заболеваемостью КРР, проведенном в Китае, приняли участие 2502 пациента с впервые диагностированным КРР и 2538 лиц контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту, месту проживания. Многомерный анализ с учетом доказанных факторов риска КРР подтвердил, что уровень образования был обратно связан с риском развития КРР. Люди, окончившие колледж или университеты, имели значимо более низкий риск КРР, чем те, кто учился только в начальной школе (скорректированное ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,34–0,52) [48].

В другом исследовании 1200 человек приняли участие в перекрестном целевом обследовании, ориентированном на ливанское население в возрасте 50 лет и старше. В исследуемой выборке знали

о каком-либо скрининговом тесте на КРР 38,3 % опрошенных лиц и только 7,5 % когда-либо использовали его. Это национальное исследование подчеркивает тревожно низкий уровень знаний о скрининговых тестах на КРР и явно недостаточный охват населения скринингом КРР, притом что КРР является одним из самых распространенных видов рака в Ливане [50].

Для сравнения, в канадской провинции Британская Колумбия, регионе с более высоким средним уровнем образования населения и более низкой заболеваемостью КРР, приверженность респондентов скринингу КРР составила 62,4 % [51].

Механизмы действия факторов риска в канцерогенезе КРР

В канцерогенезе КРР участвуют различные патофизиологические механизмы, такие как аномальная пролиферация клеток, дифференцировка клеток, устойчивость к апоптозу, инвазия в структуры, прилегающие к раковым клеткам, и отдаленное метастазирование. Эти процессы инициируются сложным взаимодействием ряда генетических факторов и факторов окружающей среды и образа жизни [52]. В отношении большинства доказанных факторов риска КРР исследованы механизмы их участия в канцерогенезе КРР.

Пол

Высказывалось предположение, что половые гормоны могут быть причиной гендерного различия в заболеваемости и смертности от КРР, но обзорные исследования возможной связи между уровнем эндогенных половых гормонов и риска КРР дали противоречивые результаты [53].

В одном из последних исследований с использованием крупномасштабного ресурса Британского биобанка была исследована связь концентрации тестостерона в сыворотке крови и глобулинов, связывающих половые гормоны, с риском КРР. Убедительных доказательств независимой роли гормонов в гендерных различиях в заболеваемости КРР не было получено. Учитывая широкое использование добавок тестостерона у пожилых мужчин для компенсации возрастного снижения их эндогенных концентраций, необходимы крупные и долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования для выяснения влияния тестостерона на риск КРР [53].

Воздействие эстрогена, возможно, обратно связано с риском КРР. В масштабном проспективном исследовании в Дании была изучена связь между наличием в анамнезе женщин овариоэктомий, которые снижают уровень циркулирующего в организме эстрогена, и риском КРР. В исследовании приняли участие 25 698 женщин (в возрасте ≥ 45 лет) из датской когорты медсестер. В течение 542 140 человеко-лет наблюдения у 863 (3,4 %) медсестер был диагностирован КРР. Многофакторный анализ показал, что двусторонняя овариоэктомия в анамнезе ассоциировалась с увеличением риска

КРР на 79 % (скорректированный ОР = 1,79; 95% ДИ: 1,33–2,42). Односторонняя овариоэктомия в анамнезе также показала небольшое увеличение риска КРР, но статистически недостоверное (ОР = 1,25; 95% ДИ: 0,86–1,82) [54].

Пожилый возраст

Тесная связь вероятности заболеть КРР с возрастом объясняется увеличением с возрастом продолжительности действия других факторов риска, включая экспозиции к прямым канцерогенам и промоторам онкогенеза КРР и, соответственно, накоплением соматических мутаций в генах и образованием опухолевых клеток. С возрастом также слабеют системы защиты организма против раковых клеток. В эксперименте было установлено, что инфильтрация макрофагов в тканях КРР увеличивается с возрастом. Макрофаги от пожилых особей с большей вероятностью поляризовались в сторону проопухолевого фенотипа и были более активны в стимуляции пролиферации опухолевых клеток [55].

Высокий рост

Влияние высокого роста на риск развития КРР опосредовано особенностями метаболизма, характерными для лиц с высоким ростом, в частности через эндокринную систему и гормон роста [13].

Питание

Предполагается, что существует четыре основных метаболических пути, участвующих во взаимодействии генов, связанных с диетой и непосредственно участвующих в канцерогенезе КРР: метаболизм фолиевой кислоты, липидный обмен, реакция на окислительный стресс и воспалительная реакция [56].

Механизм влияния **мясных продуктов** на риск развития КРР может быть связан с несколькими путями. Так, загрязнение мясных продуктов во время их высокотемпературной варки полициклическими ароматическими углеводородами, которые в организме подвергаются биотрансформации и активации, может вызывать изменения в структуре ДНК в клетках слизистой колоректальной части кишечника. В тканях КРР были идентифицированы аддукты ДНК, специфичные для полициклических ароматических углеводородов [57].

Известно, что гемовое железо, являющееся важнейшим компонентом красного мяса, также способствует канцерогенезу КРР. Установлено повреждающее ДНК свойство гемового железа с выделением аддуктов ДНК, имеющих отношение к этиологии КРР. Продукты разложения красного мяса, влияя на микробиом, создают провоспалительное микроокружение в толстой кишке, что также стимулирует канцерогенез КРР [58].

Диета с **высоким содержанием жиров** повышает риск развития КРР путем стимулирования метаболизма желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются в печени в ответ на пищевые жиры. Поступая в толстую кишку, они претерпевают сложную биотрансформацию, осуществляемую

кишечными бактериями, в результате чего образуются вторичные желчные кислоты, в частности дез-оксихолевая кислота, которые могут активировать канцерогенез в кишечнике. Этот механизм объединяет действие диетических, микробных и генетических факторов риска развития КРР [59].

Защитное действие **пищевых волокон** в отношении КРР обусловлено тем, что они стимулируют бутирогенную активность микробиоты кишечника, обеспечивая высокое содержание бутирата (масляная кислота — продукт жизнедеятельности бактерий кишечника) — вещества, обладающего значительным противоопухолевым действием. Поэтому диеты с добавкой клетчатки и ограничением потребления жиров могут быть эффективной мерой снижения риска и профилактики КРР [59]. Данные проспективного популяционного исследования подтверждают значение продукции бутирата в снижении риска КРР при потреблении цельнозерновых продуктов [22].

Антоцианы с их антиоксидантным свойством также могут ингибировать развитие рака толстой кишки, вмешиваясь в клеточный цикл с эффектом антипролиферации и апоптоза. Образование цитоплазматических вакуолей в клетках также указывает на то, что антоцианы могут индуцировать аутофагию [21].

Избыточный вес и ожирение

В отношении механизмов связи ожирения с увеличением риска КРР предполагается роль резистентности к инсулину и метаболического синдрома. Высказывается также предположение, что большая окружность талии является фактором риска КРР вследствие возможного участия в канцерогенезе КРР повышенного уровня цитокинов и гормонов, образующихся в висцеральном брюшном жире [60].

Гиподинамия

Низкая физическая активность может повышать риск развития ряда злокачественных образований, включая КРР, путем снижения чувствительности к инсулину и противоопухолевой активности иммунной системы, а также за счет удлинения периода воздействия пищевых канцерогенов на пищеварительный тракт вследствие ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и увеличения времени транзита пищи [30].

Табакокурение

Механизмы и последствия табачной интоксикации к настоящему времени достаточно детально изучены. Определены химический состав и биологическая активность компонентов табачного дыма. Последний содержит около 4 тыс. составных частей и химических соединений, несколько десятков из них являются доказанными канцерогенами для человека. В целом ряде специальных опытов и исследований подтверждена способность табачного дыма и его компонентов оказывать прямое

генотоксическое и мутагенное действие на ДНК клеток [33].

Канцерогенные компоненты табачного дыма, попадая в кровоток, достигают разных органов и тканей организма, включая толстую кишку. Это подтверждается выявлением табачных соединений и их метаболитов в достаточно высоких концентрациях в анализах мочи у курящих лиц. Более поздние биологические исследования указывают на то, что табакокурение может влиять на функции макрофагов и их поляризацию, тем самым способствуя прогрессии опухолей. В частности, исследовалась связь курения с заболеваемостью КРР с учетом и в зависимости от количества макрофагов с идентификацией общих, М1-поляризованных и М2-поляризованных макрофагов в опухолях. Установлено, что связь между количественным показателем табакокурения «пачка-годы» и заболеваемостью КРР различалась в подгруппах с разной плотностью стромальных макрофагов (гетерогенность — 0,003). Эта связь была сильнее для опухолей с более низким количеством стромальных макрофагов, что свидетельствует о взаимодействии табакокурения и макрофагов в колоректальном канцерогенезе [61].

Микробиота кишечника

Микробиота кишечника человека состоит из многочисленных микробных сообществ, которые участвуют во многих важнейших функциях, таких как иммунитет, защита от патогенов, метаболизм пищевых соединений и поддержание гомеостаза. Накапливается все больше доказательств того, что микробиом кишечника, выступая в качестве важного метаболического и иммунологического регулятора, может играть ключевую роль в инициации и прогрессировании КРР. Данные исследований демонстрируют способность микробиоты кишечника взаимодействовать с эпителием толстой кишки и иммунными клетками хозяина путем высвобождения широкого спектра метаболитов, белков и макромолекул, регулирующих развитие КРР [62]. «Вредные» метаболиты включают некоторые первичные желчные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты, а урсодезоксихолевая кислота и бутират полезны и препятствуют развитию и прогрессированию опухолей. Патогенные бактерии, участвующие в канцерогенезе КРР, вызывают хроническое раздражение и воспаление, окислительный стресс. Бактериальные метаболиты образуют биопленки в кишечнике и продуцируют генотоксины [39]. *F. nucleatum* способствует развитию КРР путем нескольких механизмов: инвазии, колонизации и секреции провоспалительных цитокинов. *F. nucleatum* расценивается в качестве одного из факторов риска в начале развития опухоли и во время прогрессирования КРР путем воздействия на иммунную систему и модуляцию воспаления [41].

Предопухолевые заболевания

Доброкачественные новообразования ободочной, прямой кишки, заднего прохода и анального канала представляют собой истинные неоплазии

слизистой оболочки кишки и сопряжены с высокой степенью риска развития КРР. Последовательность «аденома → карцинома» является общепринятой в отношении этапов развития спорадического КРР.

Коллективом китайских специалистов проведено секвенирование 54 788 клеток из образцов тканей подобранных пациентов, включая кровь, нормальную ткань, предрак, полип и КРР. На каждом этапе канцерогенеза определялись типы клеток, транскрипционные сигнатуры и дифференциально экспрессируемые гены различных клеточных популяций. Были идентифицированы и охарактеризованы популяции клеток-предшественников аденомы и карциномы. Получены современные знания об эволюции колоректального эпителия в процессе канцерогенеза при одноклеточном разрешении [63].

При хроническом воспалении (при воспалительных заболеваниях кишечника) в кишечнике секретируются различные цитокины и хемокины, участвующие в патогенезе КРР путем влияния на рост опухоли и иммуносупрессию опухолеобразования, ассоциированного с колитом. Воспаление может

также индуцировать мутагенез, а рецидивирующий характер воспаления вместе с регенерацией эпителия может ускорять канцерогенез. Молекулярный патогенез «воспалительное заболевание кишечника → КРР» проходит в последовательности «воспаление → дисплазия → карцинома» и хорошо описан [64].

Заключение

КРР является одним из наиболее распространенных и одним из наиболее предотвратимых видов рака, с большим неиспользуемым потенциалом для первичной и вторичной профилактики. Мировая тенденция роста заболеваемости КРР определяет необходимость развития профилактических технологий в отношении КРР. К настоящему времени определены основные факторы риска, имеющие доказанную причинно-следственную связь с развитием КРР. Исследованы механизмы влияния этих факторов на риск развития КРР. Результаты этих исследований открывают возможности для разработки эффективных мер профилактики КРР и их внедрения в общественное здравоохранение.

Литература / References

1. *Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik J.M., Compton K., Dean F.E., Fu W., Gaw B.L., Harvey J.D., et al.* Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019. *JAMA Oncology*. 2022;8(3):420–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987
2. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russ.).]
3. *Baidoun F., Elshiw Y., Elkerai Y., Merjaneh Z., Khoudari G., Sarmini M.T., et al.* Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998–1009. DOI: 10.2174/1389450121999201117115717
4. *Наврузов С.Н., Алиева Д.А., Кулмиев Э.Э.* Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.). *Хирургия и онкология*. 2020;10(1):56–63. [Navruzov S.N., Aliyeva D.A., Kulmiev E.E. Epidemiology of colorectal cancer: Global trends, incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan (2012–2017). *Surgery and Oncology*. 2020;10(1):56–63. (In Russ.).] DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-56-63
5. *Rad A.H., Aghebati-Maleki L., Kafil H.S., Abbasi A.* Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(11):1787–803. DOI: 10.1080/10408398.2020.1765310
6. *O'Sullivan D.E., Sutherland R.L., Town S., Chow K., Fan J., Forbes N., et al.* Risk factors for early-onset colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1229–40.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.037
7. *Sattler E.C., Syunyaeva Z., Reithmair M., Dempke W., Steinlein O.K.* Colorectal cancer risk in families with Birt-Hogg-Dubé syndrome increased. *Eur J Cancer*. 2021;151:168–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.013
8. *Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., et al.* Lynch syndrome: What is new? *Bull Can-*
9. *cer*. 2019;106(7–8):647–55. (In French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.10.009
9. *Xin J., Du M., Gu D., Jiang K., Wang M., Jin M., et al.* Risk assessment for colorectal cancer via polygenic risk score and lifestyle exposure: A large-scale association study of East Asian and European populations. *Genome Med*. 2023;15(1):4. DOI: 10.1186/s13073-023-01156-9
10. *Chen X., Jansen L., Guo F., Hoffmeister M., Chang-Claude J., Brenner H.* Smoking, genetic predisposition, and colorectal cancer risk. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(3):e00317. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000317
11. *Keskin H., Wang S.M., Etemadi A., Fan J.H., Dawsey S.M., Abnet C.C., et al.* Colorectal cancer in the Linxian China Nutrition Intervention Trial: Risk factors and intervention results. *PLoS One*. 2021;16(9):e0255322. DOI: 10.1371/journal.pone.0255322
12. *Dairi O., Anderson J.C., Butterly L.F.* Why is colorectal cancer increasing in younger age groups in the United States? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(6):623–32. DOI: 10.1080/17474124.2021.1876561
13. *Zhou E., Wang L., Santiago C.N., Nanavati J., Rifkin S., Spence E., et al.; Biofilm Study Consortium.* Adult-attained height and colorectal cancer risk: A cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(4):783–92. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0398
14. *Abar L., Vieira A.R., Aune D., Sobiecki J.G., Vingeliene S., Polemiti E., et al.* Height and body fatness and colorectal cancer risk: An update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Eur J Nutr*. 2018;57(5):1701–20. DOI: 10.1007/s00394-017-1557-1
15. *Gu M., Thapa S.* Colorectal cancer in the United States and a review of its heterogeneity among Asian American subgroups. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(4):193–200. DOI: 10.1111/ajco.13324
16. *Haverkamp D., Redwood D., Roik E., Vindigni S., Thomas T.* Elevated colorectal cancer incidence among American Indian/Alaska Native persons in Alaska compared to other populations worldwide. *Int J Circumpolar Health*. 2023;82(1):2184749. DOI: 10.1080/22423982.2023.2184749
17. *Vulcan A., Ericson U., Manjer J., Ohlsson B.* A colorectal cancer diet quality index is inversely associated

- with colorectal cancer in the Malmö diet and cancer study. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(6):463–71. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000486
18. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019;18(1):67–73. [Shirlina N.G., Stasenkov V.L., Turchaninov D.V., Sokhoshko I.A. Nutrition and eating habits associated with the risk of colorectal cancer in the population of the Omsk region: A case-control study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019;18(1):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73
 19. Alegria-Lertxundi I., Bujanda L., Arroyo-Izaga M. Role of dairy foods, fish, white meat, and eggs in the prevention of colorectal cancer: A systematic review of observational studies in 2018–2022. *Nutrients.* 2022;14(16):3430. DOI: 10.3390/nu14163430
 20. Wu B., Zhou R.L., Ou Q.J., Chen Y.M., Fang Y.J., Zhang C.X. Association of plant-based dietary patterns with the risk of colorectal cancer: A large-scale case-control study. *Food Funct.* 2022;13(20):10790–801. DOI: 10.1039/d2fo01745h
 21. Wang X., Yang D.Y., Yang L.Q., Zhao W.Z., Cai L.Y., Shi H.P. Anthocyanin consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(5):470–7. DOI: 10.1080/07315724.2018.1531084
 22. Watling C.Z., Kelly R.K., Murphy N., Gunter M., Piernas C., Bradbury K.E., et al. Prospective analysis reveals associations between carbohydrate intakes, genetic predictors of short-chain fatty acid synthesis, and colorectal cancer risk. *Cancer Res.* 2023;83(12):2066–76. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3755
 23. Lopez-Caleya J.F., Ortega-Valín L., Fernández-Villa T., Delgado-Rodríguez M., Martín-Sánchez V., Molina A.J. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2022;33(2):167–82. DOI: 10.1007/s10552-021-01512-3
 24. Al Rajabi A., Lo Siou G., Akawung A.K., McDonald K., Price T.R., Shen-Tu G., et al. Towards refining World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations for red and processed meat intake: Insights from Alberta's Tomorrow Project cohort. *Br J Nutr.* 2022;127(4):607–18. DOI: 10.1017/S0007114521001240
 25. Yu Y.C., Paragomi P., Jin A., Wang R., Schoen R.E., Koh W.P., et al. Low-carbohydrate diet score and the risk of colorectal cancer: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023;32(6):802–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0683
 26. Schulp M., van den Brandt P.A. Mediterranean diet adherence and risk of colorectal cancer: The prospective Netherlands Cohort Study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(1):25–35. DOI: 10.1007/s10654-019-00549-8
 27. Zhong Y., Zhu Y., Li Q., Wang F., Ge X., Zhou G., et al. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1214–25. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa083
 28. Li H., Boakye D., Chen X., Hoffmeister M., Brenner H. Association of body mass index with risk of early-onset colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(11):2173–83. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001393
 29. Li X., Jansen L., Chang-Claude J., Hoffmeister M., Brenner H. Risk of colorectal cancer associated with lifetime excess weight. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):730–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.0064
 30. Xie F., You Y., Huang J., Guan C., Chen Z., Fang M., et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(1):4–13. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.09.009
 31. Dashti S.G., Win A.K., Hardikar S.S., Glombicki S.E., Mallenahalli S., Thirumurthi S., et al. Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2018;143(9):2250–60. DOI: 10.1002/ijc.31611
 32. An S., Park S. Association of physical activity and sedentary behavior with the risk of colorectal cancer. *J Korean Med Sci.* 2022;37(19):e158. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e158
 33. Заридзе Д.Г. Табак — основная причина рака. М.: Изд-во «ИМА-ИПЕСС»; 2012. [Zaridze D.G. Tobacco is the main cause of cancer. Moscow: IMA-PRESS Publ., 2012. (In Russ.)].
 34. Wang Y., Yang H., Shen C.J., Ge J.N., Lin J. Association between alcohol consumption and colorectal cancer risk: A case-control study in the Han Chinese population. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(5):433–7. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000355
 35. Park S.Y., Wilkens L.R., Setiawan V.W., Monroe K.R., Haiman C.A., Le Marchand L. Alcohol intake and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(1):67–76. DOI: 10.1093/aje/kwy208
 36. Chen X., Li H., Guo F., Hoffmeister M., Brenner H. Alcohol consumption, polygenic risk score, and early- and late-onset colorectal cancer risk. *E Clinical Medicine.* 2022;49:101460. DOI: 10.1016/j.eclim.2022.101460
 37. Zhang Z., Bahaji Azami N.L., Liu N., Sun M. Research progress of intestinal microecology in the pathogenesis of colorectal adenoma and carcinogenesis. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338221135938. DOI: 10.1177/15330338221135938
 38. Lythgoe M.P., Mullish B.H., Frampton A.E., Krell J. Polymorphic microbes: A new emerging hallmark of cancer. *Trends Microbiol.* 2022;30(12):1131–4. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.004
 39. Karpiński T.M., Ożarowski M., Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 3):420–30. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.01.004
 40. Villar-Ortega P., Expósito-Ruiz M., Gutiérrez-So-to M., Ruiz-Cabello Jiménez M., Navarro-Mari J.M., Gutiérrez-Fernández J. The association between *Fusobacterium nucleatum* and cancer colorectal: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(5):224–34. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.02.007
 41. Cuellar-Gómez H., Ocharán-Hernández M.E., Calzada-Mendoza C.C., Comoto-Santacruz D.A. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection and colorectal cancer: A Mexican study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022;87(3):277–84. DOI: 10.1016/j.rgmex.2021.07.001
 42. Wang N., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer. *Trends Microbiol.* 2023;31(2):159–72. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.010
 43. Keum N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713–32. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
 44. Meyer J., Orci L.A., Combescure C., Balaphas A., Morel P., Buchs N.C., et al. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1448–56.e17. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.031
 45. Click B., Pinsky P.F., Hickey T., Doroudi M., Schoen R.E. Association of colonoscopy adenoma findings with long-term colorectal cancer incidence. *JAMA.* 2018;319(19):2021–31. DOI: 10.1001/jama.2018.5809
 46. Wan Q., Zhao R., Xia L., Wu Y., Zhou Y., Wang Y., et al. Inflammatory bowel disease and risk of gastric, small bowel and colorectal cancer: A meta-analysis of 26 observational studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(4):1077–87. DOI: 10.1007/s00432-020-03496-0
 47. Fantini M.C., Guadagni I. From inflammation to colitis-associated colorectal cancer in inflammatory bowel

- disease: Pathogenesis and impact of current therapies. *Dig Liver Dis.* 2021;53(5):558–65. DOI: 10.1016/j.dld.2021.01.012
48. Li L., Fang Y.J., Abulimiti A., Huang C.Y., Liu K.Y., Chen Y.M., et al. Educational level and colorectal cancer risk: The mediating roles of lifestyle and dietary factors. *Eur J Cancer Prev.* 2022;31(2):137–44. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000697
 49. Tran M.T., Jeong M.B., Nguyen V.V., Sharp M.T., Yu E.P., Yu F., et al. Colorectal cancer beliefs, knowledge, and screening among Filipino, Hmong, and Korean Americans. *Cancer.* 2018;124 Suppl 7(Suppl 7):1552–9. DOI: 10.1002/cncr.31216
 50. Moussallem M., Jreij M., Yeretzian J.S., Asmar M.K., Bou-Orm I.R. Colorectal cancer screening knowledge and uptake in Lebanon: A national survey. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2022;70(2):67–73. DOI: 10.1016/j.respe.2022.01.128
 51. Sweeney-Magee M., Gotay C., Karim M.E., Telford J., Dummer T. Patterns and determinants of adherence to colorectal cancer primary and secondary prevention recommendations in the BC Generations Project. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2022;42(2):79–93. DOI: 10.24095/hpcdp.42.2.04
 52. Ionescu V.A., Gheorghe G., Bacalbasa N., Chiotoroiu A.L., Diaconu C. Colorectal cancer: From risk factors to oncogenesis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1646. DOI: 10.3390/medicina59091646
 53. Hang D., Shen H. Sex hormone and colorectal cancer: The knowns and unknowns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(7):1302–4. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0472
 54. Koch T., Thorming Jørgensen J., Christensen J., Dun-Henriksen A.K., Priskorn L., Kildevaeld Simonson M., et al. Bilateral oophorectomy and rate of colorectal cancer: A prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2022;150(1):38–46. DOI: 10.1002/ijc.33776
 55. Li Y., Zhao Y., Gao Y., Li Y., Liu M., Xu N., et al. Age-related macrophage alterations are associated with carcinogenesis of colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2022;43(11):1039–49. DOI: 10.1093/carcin/bgac088
 56. Caramujo-Balseiro S., Faro C., Carvalho L. Metabolic pathways in sporadic colorectal carcinogenesis: A new proposal. *Med Hypotheses.* 2021;148:110512. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110512
 57. Cheng T., Lam A.K., Gopalan V. Diet derived polycyclic aromatic hydrocarbons and its pathogenic roles in colorectal carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;168:103522. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103522
 58. Kossenas K., Constantinou C. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical trials: An update on research on the association between red meat consumption and colorectal cancer. *Curr Nutr Rep.* 2021;10(4):435–67. DOI: 10.1007/s13668-021-00377-x
 59. Ocuvirk S., Wilson A.S., Appolonia C.N., Thomas T.K., O'Keefe S.J.D. Fiber, fat, and colorectal cancer: New insight into modifiable dietary risk factors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(11):62. DOI: 10.1007/s11894-019-0725-2
 60. Bull C.J., Bell J.A., Murphy N., Sanderson E., Davey Smith G., Timpson N.J., et al. Adiposity, metabolites, and colorectal cancer risk: Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2020;18(1):396. DOI: 10.1186/s12916-020-01855-9
 61. Ugai T., Väyrynen J.P., Haruki K., Akimoto N., Lau M.C., Zhong R., et al. Smoking and incidence of colorectal cancer subclassified by tumor-associated macrophage infiltrates. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(1):68–77. DOI: 10.1093/jnci/djab142
 62. Wong C.C., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(7):429–52. DOI: 10.1038/s41571-023-00766-x
 63. Zheng X., Song J., Yu C., Zhou Z., Liu X., Yu J., et al. Single-cell transcriptomic profiling unravels the adenoma-initiation role of protein tyrosine kinases during colorectal tumorigenesis. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):60. DOI: 10.1038/s41392-022-00881-8
 64. Porter R.J., Arends M.J., Churchhouse A.M.D., Din S. Inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: Translational risks from mechanisms to medicines. *J Crohns Colitis.* 2021;15(12):2131–41. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab102

Сведения об авторе

Левшин Владимир Филиппович — доктор медицинских наук, главный научный консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: lev@ronc.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-3591>

Information about the author

Vladimir F. Levshin — Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Adviser, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Contact information: lev@ronc.ru; 115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-3591>

Поступила: 14.10.2024 Принята: 20.12.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 14.10.2024 Accepted: 20.12.2025 Published: 29.08.2025



Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer

Vladimir F. Levshin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Aim: to present current research data on the epidemiology and carcinogenesis of colorectal cancer.

Key points. Colorectal cancer (CRC) ranks third in the incidence of malignant tumors in most countries of the world, including Russia. At the same time, the incidence rate continues to grow both globally and in Russia, where CRC accounts for 12.2 % of the total oncological incidence. It is possible to stop the growth and achieve a significant reduction in the incidence of CRC only by identifying proven causes and risk factors for CRC and introducing effective measures for its prevention into the healthcare system. The review includes three sections of research: 1) CRC prevalence in populations and the dynamics of CRC incidence; 2) causes and modifiable and non-modifiable risk factors of CRC; 3) mechanisms of CRC carcinogenesis. The majority of CRC cases, 90 to 95 %, are sporadic and largely due to a combination of modifiable environmental and lifestyle risk factors, such as certain dietary characteristics, gut microbiota, body weight, physical activity, alcohol consumption, tobacco use, precancerous diseases of the colon and rectum, and the level of knowledge about the causes of CRC and measures to prevent them. It is estimated that approximately 30 % of CRC cases are due to varying degrees of genetic predisposition or non-modifiable risk factors, but only 5 % of all CRC cases develop in the context of known genetic syndromes that are caused by a specific germline mutation.

Conclusion. The information presented in the review on proven modifiable and non-modifiable risk factors for CRC and the mechanisms of their participation in CRC carcinogenesis will contribute to the development of effective methods for the prevention of CRC and their implementation in practical health care.

Keywords: colorectal cancer, epidemiology, carcinogenesis, modifiable and non-modifiable risk factors

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Levshin V.F. Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):27–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-27-38>

Факторы риска и канцерогенез колоректального рака

В.Ф. Левшин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить данные о факторах риска и их участии в канцерогенезе колоректального рака.

Основные положения. Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в большинстве стран мира, включая Россию. При этом заболеваемость продолжает расти и в мире, и в России, где КРР составляет 12,2 % в общей онкологической заболеваемости. Остановить рост и добиться существенного снижения заболеваемости КРР возможно только на основе определения доказанных причин и факторов риска КРР и внедрения в систему здравоохранения эффективных мер его профилактики. Обзор включает три раздела исследований: распространение КРР в популяциях и динамика показателей заболеваемости; причины и модифицируемые и немодифицируемые факторы риска КРР; механизмы канцерогенеза КРР. Большинство случаев КРР (90–95 %) носит спорадический характер и в значительной степени обусловлено совокупностью модифицируемых факторов риска окружающей среды и образа жизни, таких как определенные характеристики питания, микробиота кишечника, вес, физическая активность, употребление алкоголя, табакокурение, предопухолевые заболевания ободочной и прямой кишки, уровень знаний о причинах злокачественных новообразований и мерах их профилактики. Предполагается, что около 30 % случаев заболеваний КРР в разной степени обусловлено наследственной предрасположенностью или немодифицируемыми факторами риска, но лишь 5 % всех случаев КРР развиваются на фоне известных наследственных синдромов, которые вызваны определенной герминальной мутацией.

Заключение. Представленные в обзоре данные о доказанных модифицируемых и немодифицируемых факторах риска КРР и механизмах их участия в канцерогенезе злокачественных новообразований толстой или прямой кишки будут способствовать разработке и внедрению в практическое здравоохранение эффективных методов профилактики и снижению заболеваемости КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, канцерогенез, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Левшин В.Ф. Факторы риска и канцерогенез колоректального рака Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):27–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-27-38>

Introduction

In the world statistics on the incidence of malignant tumors, colorectal cancer (CRC) ranks third in terms of the number of newly diagnosed cancers among the adult population of the world and is also the third leading cause of cancer death in both men and women. Every year, 1.9 million cases of CRC are detected worldwide (10 % of all new cancer cases in the world) and about 900,000 deaths from it [1]. The incidence of CRC is traditionally the highest in Western countries.

In Russia, CRC also ranks third in terms of prevalence among malignant neoplasms. In the structure of the incidence of all diseases, colon cancer accounts for 7.1 %, tumors of rectum, rectosigmoid junction and anus — 5.1 %. All these localizations, collectively referred to as CRC, account for 12.2 % of the total incidence of cancers. The absolute number of people with newly diagnosed CRC increased from 49,470 in 2011 to 71,001 in 2021. The incidence rate per 100,000 population increased from 41.6 in 2011 to 48.67 in 2021. The increase in gross incidence rates over a 10-year period was 25.3 % for colon cancer and 15.5 % for rectal, rectosigmoid junction and anus cancers [2]. In most countries of the world, including Russia, the incidence of CRC continues to grow [3, 4]. It is expected that without the introduction of effective CRC prevention measures into practical healthcare, 2.4 million new cases of CRC will be detected worldwide by 2035 [5].

The aim of this literature review is to provide data on risk factors and their involvement in CRC carcinogenesis.

A literary review of articles published in the period from January 2018 to February 2024 devoted to the study of the epidemiology, etiology and carcinogenesis of CRC has been performed. A systematic literature search on the target research topics was carried out on the basis of electronic data by searching in international scientific databases: PubMed/MEDLINE, Google, Library, RusMed. A manual search was also conducted in the lists of primary sources of the analyzed studies.

Proven causes and risk factors of CRC

In the development of CRC, the combined action of carcinogens and carcinogenesis promoters, which are designated as risk factors, is of decisive

importance, since they do not individually determine the development of a malignant tumor, but to one degree or another increase the likelihood of its development. Risk factors are divided into assumed and proven. In relation to the latter, on the basis of special analytical studies, confirmation of their statistically reliable cause-and-effect or dose-dependent relationship with the development of a certain form of oncological neoplasm has been obtained. In preventive medicine, non-modifiable risk factors are traditionally distinguished, the elimination or correction of which is impossible or limited, and modifiable risk factors that can be eliminated or their characteristics changed. To date, a causal relationship has been established between a number of both non-modifiable and modifiable risk factors.

Non-modifiable risk factors for CRC

Heredity

Summation of data from 20 analytical epidemiological studies of CRC showed that the presence of first-degree relatives with CRC in the family history increases the relative risk (RR) of developing CRC by more than 4 times (RR = 4.21; 95 % confidence interval (95%CI): 2,61–6,79) [6]. It is assumed that about 30 % of cases of CRC are caused by a hereditary predisposition, but only 5 % of all CRC cases develop against the background of known hereditary syndromes that are caused by a certain germinal mutation: Lynch syndrome, familial adenomatosis of the colon, MUTYH-associated polyposis, juvenile polyposis, hereditary mixed polyposis syndrome, Peitz — Jeghers syndrome and serrated polyposis [7]. The most common hereditary syndrome causing CRC is Lynch syndrome, which is associated with up to 3 % of all CRC cases [8]. Currently, there are ~20 identified genes that are associated with an increased risk of developing CRC. In a large-scale genome-wide association study of CRC, which included 35,145 cases of CRC and 288,934 individuals from control groups from different populations, the results of a targeted meta-analysis confirmed a significant relationship between polygenic CRC risk assessment scales and the incidence of CRC. Individuals with moderate and high polygenic risk were 2.11 and 3.88 times more likely to develop

CRC than those in the low-risk subgroup, respectively [9]. Indicative data on the association of the risk of developing CRC with a hereditary predisposition to this form of malignant tumors were obtained in a study where a quantitative assessment of genetic risk based on 140 single-nucleotide polymorphisms associated with CRC was performed in a population cohort. Smoking history was also considered. In individuals with polygenic risk values above the 90th percentile, the risk of CRC was increased several times compared with those with polygenic risk values below the 10th percentile, in those who had never smoked, smoked in the past and continued to smoke, the risk was increased by 3.6, 4.3 and 6.4 times, respectively. Multivariate analysis has shown that both polygenic risk and smoking have an independent effect on the risk of CRC [10].

A burdened family history, that is, the presence of cases of CRC diseases among relatives of 1st–2nd degrees of kinship is noted in 30–35 % of patients with CRC. At the same time, the family history of the disease may be related to both genetic factors and family-wide lifestyle disorders. Genetic factors play a more significant role in the etiology of CRC in families where there are carriers of germinal mutations that cause CRC, they account for only 5–10 % of CRC cases [7, 10].

Gender

According to statistics, in almost all populations, CRC develops more often in men than in women. The standardized incidence rate of CRC per 100,000 men in Russia is 31.87 and 21.86 for women [2]. In another population, the ratio of men and women with CRC is 1.25:1.0 [4].

Age

Up to 40 years of age, cases of CRC are rare. As a rule, it affects people after the age of 40, and in 85 % of cases CRC is detected after the age of 65 [11]. In Russia, the age-related incidence rates per 100,000 population of the corresponding age for colon cancer are: <40 years – 7.3; 40–49 years – 20.4; 50–59 years – 56.8; 60–69 years – 155.2; 70–79 years – 168.0; 80 and older – 229.2 [2]. These data confirm the presence of a pronounced trend of an increase in the incidence of CRC with increasing age, which is also found in many other populations. The incidence rates in the age groups over 60 years are ten times higher than those in the age groups <40 years and 40–49 years. In recent decades, in some countries, there has been an increase in the number of cases of CRC among people under the age of 50, which causes additional concern, but does not change the main trend of a marked increase in the risk of CRC with increasing age [12]. Thus, age appears to be one of the most significant risk factors for CRC. Age, or rather the aging of the population,

is one of the main reasons for the increase in the incidence of CRC in most countries of the world in absolute terms.

Height

A systematic review with meta-analysis of data from 47 observational studies, including 280,644 cases of CRC, showed that adults with every 10 cm taller had a slight but significant increase in the risk of CRC (RR = 1.14; 95% CI: 1.11–1.17). The comparison of the incidence of CRC between adults with the highest growth percentiles and those with the lowest growth percentiles varied in individual studies within the risk ratio values from 1.24 (95% CI: 1.19–1.30) to 1.07 (95% CI: 0.92–1.25) [13]. Thus, the risk ratio for developing CRC was significantly higher in individuals with the highest height compared to those with low height. Another meta-analysis of the results of more than 40 studies, which included data on 50,936 cases of CRC in a population of 7,393,510 adults, also confirmed the presence of a significant positive association between growth and the risk of CRC. The total RR value was 1.04 (95% CI: 1.02–1.05) with each 5 cm increase in height [14]. A large-scale randomized, placebo-controlled intervention study conducted in China also investigated a number of known risk factors for CRC, including height, to assess the preventive effectiveness of vitamin supplements. The study cohort included 29,553 healthy individuals aged 40 to 69 years. After 5.25 years of follow-up, all cases of CRC were recorded. A multifactorial analysis assessing the association of CRC disease with various risk factors showed that the cumulative risk of CRC increases significantly with increasing height, regardless of other known risk factors [11].

Ethnicity

The incidence of CRC varies from country to country and in different racial/ethnic groups of the population. In the United States, compared with the non-Hispanic white population, the morbidity and mortality rates among the African American population are 28 and 60 % higher, respectively. Hispanics have an overall lower incidence rate of CRC than non-Hispanic whites, with standardized incidence rates of CRC for the former and latter being 35.5 and 40.2 per 100,000 population, respectively. Japanese Americans have the highest incidence of CRC among all Asian Americans [15]. The highest incidence rate of CRC among tribal and racial groups in the United States was recorded in 2018 among American Indians and Alaska Natives – 61.9 per 100,000 population. This indicator was higher than in any other country in the world, with the exception of Hungary, where men had a higher incidence of CRC than men in

Alaska, 70.6 per 100,000 and 63.6 per 100,000, respectively [16]. It is assumed that racial and ethnic differences in the incidence of CRC are due to a complex of risk factors — genetic, environmental, lifestyle-related, which are associated with both the country of origin and the country of residence, as well as with different levels of implementation of preventive medicine in healthcare, in particular, CRC screening.

Modifiable risk factors

Nutrition characteristics

Numerous studies have shown that nutrition, depending on its specific characteristics, can play both a causal and protective role in the development of CRC. Thus, excessive consumption of animal protein and fats, especially red and processed meat, can increase the risk of developing CRC, while fiber or dietary fiber (vegetables, fruits, greens), dairy products can protect against CRC carcinogenesis [17].

The analytical case-control study conducted in the Omsk region involved 609 people aged 30 to 85 years (average age — 51.2 years). Twenty-three parameters characterizing the nutrition and eating habits of the study participants were evaluated. A univariate analysis of the data obtained confirmed the significance for the risk of developing CRC only in relation to the following six parameters: alcohol consumption more than twice a month with a predominance of strong alcohol; the frequency of consumption of red meat more than 10 times a month; the amount of fresh fruit consumed less than 100 g at a time; preference for fatty foods; and a body mass index of more than 25 [18].

A systematic review covering fourteen cohort studies and seven case-control studies, including a total of >60,000 cases of CRC and comparable controls, showed a significant reduction in the risk of CRC associated with high consumption of total **dairy products** [19].

Studies of the relationship between the consumption of **various types of fruits** and the risk of CRC have yielded contradictory results. A meta-analysis of 24 relevant studies with a total participation of 1,068,158 adults showed that, compared with low, higher consumption of certain fruits reduces the risk of developing CRC: citrus fruits — by 9 % (odds ratio (OR) — 0.91; 95% CI: 0.85–0.97), apples — by 25 % (OR = 0.75; 95% CI: 0.66–0.85), watermelon — by 26 % (OR = 0.74; 95% CI: 0.58–0.94) and kiwi — by 13 % (OR = 0.87; 95% CI: 0.78–0.96). No reliable association with the risk of CRC has been established for other types of fruits [20].

In a prospective cohort study in Malmö, 923 cases of CRC were identified during 502,136 person-years of follow-up of the study participants. An analysis of the relationship between various dietary components and the risk of CRC showed that **dietary fiber** intake at the level of the highest quintile reduced the risk of CRC by 23 % compared with the lowest quintile (hazard ratio (HR) — 0.77; 95% CI: 0.61–0.98), [17].

A meta-analysis of the results of 7 observational and case-control studies of the possible association of the risk of developing CRC with the level of dietary anthocyanins (plant components and pigments, most of which are contained in the skin of berries and fruits), showed the presence of significant feedback between the total consumption of anthocyanins and the risk of CRC. High consumption of anthocyanins compared with low consumption reduced the risk of CRC according to observational studies by 22 % (RR = 0.78; 95% CI: 0.64–0.95), according to case-control studies — by 31 % (RR = 0.69; 95% CI: 0.60–0.78) [21].

A case-control study was conducted to study the relationship between different types of **plant-based diets** and the risk of CRC in the Chinese population. The study included relevant data on 2,799 cases of CRC and 2,799 paired controls of comparable age, gender, place of residence, and other possible risk factors. To collect nutrition data, a validated questionnaire on the frequency and composition of food intake was used, based on which a plant-based nutrition index was derived, which makes it possible to assess compliance with common, healthy and unhealthy plant-based eating patterns. Compared to the lowest quintile of index values with the highest quintile, the adjusted OR scores for the risk of developing CRC were: 0.79 (95% CI: 0.66–0.95) for all dietary patterns, 0.45 (95% CI: 0.38–0.55) for healthy eating patterns, and 1.45 (95 % CI: 1.18–1.78) while following an unhealthy eating pattern. In general, the results confirm the recommendations that switching to a healthy plant-based diet is important for the prevention of CRC [20].

A study using UK Biobank data on 114,217 individuals assessed the intake of types and sources of carbohydrates based on detailed dietary characteristics collected. Over a multi-year follow-up period (median follow-up time was 9.4 years), 1,193 individuals from the study cohort were diagnosed with CRC. It has been established that there is a significant inverse association of CRC risk with the consumption of non-free sugar and whole grain fiber [22].

The systematic review analyzes current data on the relationship between dietary **calcium and vitamin D** and the risk of CRC based on case-control

studies. Selected, 32 studies assessed calcium intake, and 23 studies assessed vitamin D. In total, data on 19,076 cases of CRC and 36,746 control individuals were used. With respect to dietary calcium intake, a 6 % reduction in the risk of CRC was found for every 300 mg of calcium taken daily (OR = 0.94; 95% CI: 0.92–0.97). With regard to vitamin D intake, a 4 % reduction in the risk of developing CRC was found per 100 IU/day of vitamin D (OR = 0.96; 95% CI: 0.93–0.98). Higher dietary intake of calcium and vitamin D is associated with a significant reduction in the risk of CRC [23].

In a prospective study, 26,218 adults were interviewed using a standardized questionnaire regarding their diet. With subsequent long-term follow-up (median follow-up period – 13.3 years), all cases of cancer among the study participants were recorded. Analysis using a multivariate regression model with covariant adjustment and stratification by age and gender showed that in women, high consumption (4th quartile) of processed red meat was associated with an increased risk of gastrointestinal cancer, with an adjusted risk ratio of 1.68 (95% CI: 1.09–2.57) and individually for CRC, it was 1.90 (95% CI: 1.12–3.22). No statistically significant associations were observed with regard to consumption of red meat or processed meat from non-red meat [24].

In the prospective study of the association of various dietary components with the risk of CRC mentioned above, it was found that consumption of any processed meat at the level of the highest quantile increased the risk of CRC by 31 % compared with the lowest quantile (HR = 1.31; 95% CI: 1.05–1.63) [17].

Since different foods are usually consumed together and in different complexes, it is important to explore the importance of not only individual nutrients, but also holistic diets or dietary patterns. The largest and most significant study of the association of a low-carbohydrate diet with the risk of CRC is the Singapore-based Chinese prospective cohort study, which included data on 61,321 Chinese people who were between 45 and 74 years old at the beginning of the study. On average, over 19.5 years of follow-up, 2,520 participants developed CRC. The structure of the diet took into account the consumption of carbohydrates, proteins and fats. At the same time, the scores assessed how many carbohydrates were consumed from plant products and how many from animals. Overall, there was no association between total or plant-based low-carbohydrate diet scores and the risk of CRC ($p \geq 0.28$). The number of animal-derived carbohydrate scores was moderately positively associated with the risk of colon cancer

($p = 0.02$), but not with rectal cancer. Compared with the lowest quartile of animal carbohydrate intake, HR indicators for colon cancer for quartiles 2, 3 and 4 were respectively: 1.12 (95% CI: 0.98–1.29), 1.27 (95% CI: 1.10–1.46) and 1.14 (95% CI: 0.99–1.31). Thus, low-carbohydrate diets with high levels of animal protein and fat were associated with a moderate increased risk of colon cancer among Chinese Singaporeans [25].

When analyzing data from the diet and cancer cohort study in Malmö, the Diet Quality Index (DQI) for CRC prevention was used, based on consumption of processed meat, fiber, and dairy products. Higher DQI values indicated a higher content of protective products and were associated with a lower risk of CRC. The risk of CRC in the group with the highest quintile of DQI values was 43 % lower than in the group with the lowest quintile of DQI (HR = 0.57; 95% CI: 0.43–0.75). Adherence to a diet with a higher DQI, taking into account several significant nutritional components for CRC, had a stronger association with CRC than when taking into account individual nutritional components [17].

A prospective study conducted in the Netherlands examined the relationship between adherence to the Mediterranean diet and the risk of CRC. At the beginning of the study, 120,852 adults completed a basic questionnaire that included 150 items. During the 20.3 years of follow-up in the study cohort, 1993 cases of CRC were detected in men and 1574 in women. A multifactorial analysis of the collected data showed that higher adherence to Mediterranean diet was not associated with a reduced risk of CRC [26]. At the same time, a meta-analysis that included data from 13 prospective cohort studies showed a significant 10 % reduction in the risk of CRC, with the highest adherence to Mediterranean diet compared with the lowest (RR = 0.90; 95% CI: 0.84–0.96) [27].

Overweight and obesity

Epidemiological data consistently demonstrate a significant relationship between the degree of obesity and the risk of developing CRC. Obesity in adults, both general and abdominal, is a risk factor for developing CRC, and this association is more pronounced in men than in women [6, 14]. In most studies, the degree of overweight and obesity was assessed by body mass index (BMI) and waist circumference [28].

A review was conducted with a meta-analysis of 47 studies, together including 50,936 cases of CRC detected in populations totaling 7,393,510 people. The results of the generalized data analysis confirm the existing evidence of a positive association between an increase in total and abdominal

body fat and the risk of CRC. The calculation of dose-effect dependence showed that per 5 kg/m² increase in BMI increased the risk of CRC by 6 % (RR = 1.06; 95% CI: 1.04–1.07), every 10 cm of waist circumference increased the risk of CRC by 3 % (RR = 1.03; 95% CI: 1.01–1.05) [14].

A study was conducted in Germany to assess the association of overweight during life with the cumulative risk of CRC. In the case-control study, 5,635 people with CRC and 4,515 people in the control group received and analyzed data on measurements of their weight and height, starting at the age of 20 and every subsequent 10 years until the analysis of the relevant data. Special calculations were used to determine the weighted number of years spent overweight (BMI over 25). The results of the study indicate that the more years a person lives with excess weight or obesity, the higher their risk of developing CRC during their lifetime [29].

Hypodynamia — a sedentary lifestyle

Physical inactivity is a sedentary lifestyle. In population-based cohort studies, there was a statistically significant inverse relationship between the incidence of CRC and the level of physical activity in all age groups of both sexes [30, 31].

A total of 33,403 people participated in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Sedentary lifestyle was assessed by two values: < 10 hours per day and ≥ 10 hours per day. Three types of physical activity were considered: leisure-time, occupational, and transportation physical activity. According to the results of the study, a sedentary lifestyle (≥ 10 hours per day) was significantly associated with an increased risk of CRC (OR = 1.64; 95% CI: 1.22–2.21) [32].

A systematic review with a meta-analysis of studies on the association of physical activity degree with the risk of developing digestive-system cancer showed that the values of risk ratio in individuals with high physical activity decreased compared with those with low physical activity: for colon cancer — by 19 % (RR = 0.81; 95% CI: 0.76–0.87), for rectal cancer — by 12 % (RR = 0.88; 95% CI: 0.80–0.98), for CRC — by 23 % (RR = 0.77; 95% CI: 0.69–0.85). A meta-analysis of data from 9 studies, which took into account three levels of physical activity — low, moderate and high — showed that, compared with low physical activity, moderate activity also reduced the risk of developing digestive-system cancer by 11 % (RR = 0.89; 95% CI: 0.80–1.00). When comparing high physical activity with moderate one, no significant difference was found in relation

to the digestive-system cancer risk (RR = 1.11; 95% CI: 0.94–1.32) [30].

Tobacco consumption

Tobacco smoke is the most common proven carcinogen for humans. A cause-and-effect relationship of tobacco smoking with 15 forms of malignant neoplasms, including CRC, has been established. A review of numerous cohort and case-control studies of the association of tobacco smoking with the risk of CRC showed that most of these studies confirm the causal relationship of smoking with CRC. At the same time, a dose-dependent relationship was established between the intensity of tobacco smoking (duration, age of onset smoking, number of cigarettes smoked per day) and the risk of developing CRC [33].

A large population-based case-control study in Germany included 5,086 patients with CRC and 4,120 patients in the control group. Smokers had a 48 % higher risk of developing CRC than non-smokers (adjusted OR = 1.48; 95% CI: 1.27–1.72). Both smoking and the polygenic risk of CRC carry essentially independent information about the risks of CRC, and their joint consideration provides a powerful risk stratification. At the same time, abstinence from smoking can compensate for a significant proportion of the genetically determined risk of CRC [10].

Alcohol consumption

The International Agency for Research on Cancer has confirmed the carcinogenicity of alcohol consumption for humans. The main carcinogenic components of alcohol are ethanol and its derivative in the human body, acetaldehyde. A causal relationship between alcohol consumption has been established with 7 forms of cancer, including CRC [34].

In a multiethnic cohort study, the association of alcohol consumption with the risk of developing CRC, taking into account race/ethnicity, as well as gender and risk factors related to lifestyle and type of alcoholic beverage consumed, was investigated based on relevant data for 190,698 people living in Hawaii and California. During 16.7 years of follow-up, 4,923 cases of CRC were detected in the study cohort. According to the results of a multidimensional analysis of the relevant data, the hazard ratio index of CRC development increased at different levels of alcohol consumption compared with non-drinkers: in men — by 16 % with alcohol consumption of 15.0–29.9 g/day (HR = 1.16; 95% CI: 1.01–1.34) and by 28 % with alcohol consumption ≥30.0 g/day (HR = 1.28; 95% CI: 1.12–1.45); in women — by 6 % with a lower dose of alcohol (HR = 1.06; 95% CI:

0.85–1.32) and by 15 % with a higher dose of alcohol (HR = 1.15; 95% CI: 0.92–1.43) [35].

In a population-based case-control study, the association between alcohol consumption and CRC was assessed based on relevant data in relation to 5,104 cases of CRC and 4,131 individuals in the control group. In addition to alcohol consumption, the level of polygenic risk was assessed based on 140 loci associated with the development of CRC. The corresponding analysis was carried out separately for the early (<55 years) and late ($\geq$ 55 years) development of CRC. Compared with low alcohol consumption during life (<25 g/day), average alcohol consumption ($\geq$ 25 g/day) was more strongly associated with early CRC (OR = 1.8; 95% CI: 1.2–2.8) than with late onset (OR = 1.3; 95% CI: 1.1–1.4) [36].

Dysfunction of intestinal microflora

The microecology of the human intestine is a complex system consisting of numerous microbial communities with a complex structure. Studies show that certain changes in the composition of the microbiota, leading to its imbalance, can play a significant role in the occurrence and development of CRC [37, 38]. Microbes have both pro-oncogenic and oncoprotective properties. Bacteria such as *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, and *Bacteroides fragilis* contribute to the development of CRC, and such as *Clostridium butyricum*, *Streptococcus thermophilus*, and *Lactocaseibacillus paracasei* can protect against it [39]. In 45 % of patients, CRC is associated with the presence of the bacterium *Fusobacterium nucleatum* in the intestine. A systematic review, which included 57 articles with meta-analysis of generalized data, showed that *F. nucleatum* is present in CRC tumor tissue samples 4.6 times more often than in control samples of healthy tissue (OR = 4.56; 95% CI: 3.31–6.27) and over 3 times more often than in control samples of colorectal adenoma (OR = 3.24; 95% CI: 2.35–4.46) [40]. Based on these data, *F. nucleatum* is designated as one of the risk factors at the beginning of tumor development and during the progression of CRC. *F. nucleatum* is also recognized as a marker of early warning and prediction of CRC, and as a target for its prevention and treatment [41, 42].

Precancerous diseases

In most cases, CRC develops against the background of already existing pathological changes in the intestinal mucosa. In the oncogenesis of CRC, there are three variants of precancerous changes: colorectal adenoma, serrated papillomatosis, and an inflammatory process. The risk of tumor cells is especially high in people suffering from colon adenomatosis, MUTYH-associated polyposis, Lynch syndrome, and chronic inflammatory bowel

diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis, and colon diverticula) [43, 44].

Patients with colorectal adenoma have a 4-fold higher risk of developing CRC than the rest of the population, with approximately 80 % of CRC cases occurring against the background of colorectal adenoma [37, 43]. Patients with progressive colorectal adenoma ($\geq$ 1 cm, high grade dysplasia) are significantly more likely to develop CRC than those without it (RR = 2.7; 95% CI: 1.9–3.7). There was no significant difference in the risk of developing CRC between individuals with non-progressive colorectal adenoma (<1 cm) and those without it (RR = 1.2; 95% CI: 0.8–1.7) [45].

A meta-analysis of 31 studies involving 50,445 patients with a history of diverticulitis showed that the risk of developing CRC was significantly higher in patients with complicated diverticulitis than in patients with uncomplicated diverticulitis [44].

A systematic review of studies on the relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and CRC reviewed 26 papers, which included data on 531,449 patients with IBD and more than 65 million reference patients. A meta-analysis of the relevant data, stratified by cancer location, showed that IBD mainly increased the risk of bowel cancer rather than stomach cancer. Crohn's disease significantly increases the risk of developing both small bowel cancer and CRC, while ulcerative colitis increases the risk of CRC alone [46]. Population data show that the risk of developing CRC among patients with inflammatory bowel diseases is 2–3 times higher than in the general population [47].

Low level of health literacy

Many analytical epidemiological studies of CRC risk factors have shown a significant relationship between the level of general education and health literacy with the risk of developing CRC. The lower the level of education and knowledge regarding health and hygiene, the higher the risk of developing CRC [48, 49].

The study of the relationship between the level of education and the incidence of CRC, conducted in China, involved 2502 patients with newly diagnosed CRC and 2538 people in the control group, comparable by gender, age, and place of residence. A multidimensional analysis taking into account the proven risk factors of CRC confirmed that the level of education was inversely related to the risk of developing CRC. People who graduated from college or universities had a significantly lower risk of CRC than those who studied only in elementary school (adjusted OR = 0.42; 95% CI: 0.34–0.52) [48].

In another study, 1,200 persons participated in a cross-targeted survey targeting the Lebanese

population aged 50 and over. In the sample, 38.3 % of the respondents knew about any screening test for CRC, and only 7.5 % had ever used it. This national study highlights the alarmingly low level of knowledge about CRC screening tests and the clearly insufficient coverage of the population by CRC screening, despite the fact that CRC is one of the most common cancers in Lebanon [50].

For comparison, in Canadian province of British Columbia, a region with a higher average educational level of the population and a lower incidence of CRC, the adherence of respondents to CRC screening was 62.4 % [51].

Mechanisms of action of risk factors in the carcinogenesis of CRC

Various pathophysiological mechanisms are involved in the carcinogenesis of CRC, such as abnormal cell proliferation, cell differentiation, resistance to apoptosis, invasion of structures adjacent to CRC cells, and distant metastasis. These processes are initiated by the complex interaction of a number of genetic factors and environmental and lifestyle factors [52]. For most of the proven CRC risk factors, the mechanisms of their involvement in CRC carcinogenesis have been investigated.

Gender

It has been suggested that sex hormones may be the cause of gender differences in the incidence and mortality of CRC, but observational studies of the possible relationship between the level of endogenous sex hormones and the risk of CRC have yielded contradictory results [53].

In one of the latest studies using a large-scale resource of the British Biobank, the relationship between the concentration of testosterone in the blood serum and sex hormone binding globulins with the risk of CRC was investigated. No convincing evidence has been obtained for the independent role of hormones in gender differences in the incidence of CRC. Given the widespread use of testosterone supplements in older men to compensate for the age-related decrease in their endogenous concentrations, large and long-term randomized controlled trials are needed to clarify the effect of testosterone on the risk of CRC [53].

Exposure to estrogen may be inversely related to the risk of CRC. A large-scale prospective study in Denmark examined the relationship between women's history of oophorectomy, which reduce the level of estrogen circulating in the body, and the risk of CRC. The study involved 25,698 women (aged ≥ 45 years) from the Danish cohort of nurses. During 542,140 person-years of follow-up, 863 (3.4 %) nurses were diagnosed with CRC. Multifactorial analysis showed that history

of bilateral ovariectomy was associated with 79 % increased risk of CRC (adjusted RR = 1.79; 95% CI: 1.33–2.42). The history of unilateral ovariectomy also showed a slight increase in the risk of CRC, but statistically unreliable (RR = 1.25; 95% CI: 0.86–1.82) [54].

Old age

The close association of the likelihood of developing CRC with age is explained by an increase in the duration of action of other risk factors with age, including exposure to direct carcinogens and promoters of CRC oncogenesis and, accordingly, the accumulation of somatic mutations in genes and the formation of tumor cells. With age, the body's defense systems against cancer cells weaken. Experimentally, it was also found that the infiltration of macrophages in CRC tissues increases with age. Macrophages from the aged host were more likely to polarize to pro-tumor phenotype and more powerful in promoting tumor cell proliferation [55].

Height

The effect of high height on the risk of developing CRC is mediated by the metabolic features characteristic of individuals with tall stature, in particular through the endocrine system and growth hormone [13].

Nutrition

It is assumed that there are four main metabolic pathways involved in the interaction of diet-related genes and directly involved in CRC carcinogenesis: folic acid metabolism, lipid metabolism, oxidative stress response, and inflammatory response [56].

The mechanism of influence of **meat products** on the risk of developing CRC can be associated with several ways. Thus, contamination of meat products during their high-temperature cooking with polycyclic aromatic hydrocarbons, which undergo biotransformation and activation in the body, can cause changes in the DNA structure in cells of the colorectal mucosa. DNA adducts specific for polycyclic aromatic hydrocarbons have been identified in CRC tissues [57].

It is known that heme iron, which is an essential component of red meat, also contributes to the carcinogenesis of CRC. The DNA-damaging property of heme iron with the release of DNA adducts related to the etiology of CRC has been established. The products of red meat decomposition, affecting the microbiome, create a pro-inflammatory microenvironment in the colon, which also stimulates the carcinogenesis of CRC [58].

A **high-fat diet** increases the risk of developing CRC by stimulating bile acid metabolism. Bile acids are synthesized in the liver in response to dietary fats. Entering the colon, they undergo a

complex biotransformation carried out by intestinal bacteria, resulting in the formation of secondary bile acids, in particular deoxycholic acid which can activate carcinogenesis in the intestine. This mechanism combines the action of dietary, microbial, and genetic risk factors for CRC [59].

The protective effect of **dietary fiber** against CRC is due to the fact that it stimulates the butyrogenic activity of the intestinal microbiota, providing a high content of butyrate (butyric acid, a waste product of intestinal bacteria), a substance with significant antitumor effect. Therefore, diets with fiber supplementation and fat restriction can be an effective measure to reduce the risk and prevent CRC [59]. Data from a prospective population study confirm the importance of butyrate production in reducing the risk of CRC when consuming whole grain products [22].

Anthocyanins with their antioxidant properties can also inhibit the development of colon cancer by interfering with the cell cycle with the effect of antiproliferation and apoptosis. The formation of cytoplasmic vacuoles in cells also indicates that anthocyanins can induce autophagy [21].

Overweight and obesity

The role of insulin resistance and metabolic syndrome is assumed in relation to the mechanisms of the association of obesity with an increased risk of CRC. It is also suggested that a large waist circumference is a risk factor for CRC due to the possible involvement in CRC carcinogenesis of elevated levels of cytokines and hormones produced in visceral abdominal fat [60].

Physical inactivity

Low physical activity can increase the risk of developing a number of diseases, including CRC, by reducing insulin sensitivity and antitumor activity of the immune system, as well as by prolonging the period of exposure to food carcinogens on the digestive tract, due to impaired motility of the gastrointestinal tract and increased transit time of food [30].

Tobacco consumption

The mechanisms and consequences of tobacco intoxication have now been studied in sufficient detail. The chemical composition and biological activity of tobacco smoke components have been determined. The latter contains about 4,000 components and chemical compounds, several dozens of which are proven carcinogens to humans. A number of special experiments and studies have confirmed the ability of tobacco smoke and its components to have direct genotoxic and mutagenic effects on cell DNA [33].

The carcinogenic components of tobacco smoke enter the bloodstream and reach various organs

and tissues of the body, including the colon. This is confirmed by the detection of tobacco compounds and their metabolites in sufficiently high concentrations in urine samples from smokers. More recent biological studies indicate that tobacco consumption may affect macrophage functions and their polarization, thereby contributing to tumor progression. In particular, the association of smoking with the incidence of CRC was studied, taking into account and depending on the number of macrophages, with the identification of common, M1-polarized and M2-polarized macrophages in the tumor. It was found that the relationship between “pack-years”, the quantitative indicator of tobacco consumption, and the incidence of CRC differed in subgroups with different densities of stromal macrophages (heterogeneity — 0.003). This association was stronger for tumors with a lower number of stromal macrophages, which indicates the interaction of tobacco consumptions and macrophages in colorectal carcinogenesis [61].

Intestinal microbiota

The human gut microbiota consists of numerous microbial communities that are involved in many essential functions such as immunity, protection against pathogens, metabolism of food compounds, and maintenance of homeostasis. There is increasing evidence that the gut microbiome, acting as an important metabolic and immunological regulator, may play a key role in the initiation and progression of CRC. The data from certain studies demonstrate the ability of the intestinal microbiota to interact with the colon epithelium and host immune cells by releasing a wide range of metabolites, proteins, and macromolecules that regulate the development of CRC [62]. “Harmful” metabolites include some primary bile acids and short-chain fatty acids, while ursodeoxycholic acid and butyrate are beneficial and prevent the development and progression of tumors. Pathogenic bacteria involved in the carcinogenesis of CRC cause chronic irritation and inflammation, oxidative stress. Bacterial metabolites form biofilms in the intestine and produce genotoxins [39]. *F. nucleatum* promotes the development of CRC through several mechanisms: invasion, colonization, and secretion of proinflammatory cytokines. *F. nucleatum* is regarded as one of the risk factors at the beginning of tumor development and during the progression of CRC by affecting the immune system and modulating inflammation [41].

Precancerous diseases

Benign neoplasms of the colon, rectum, anus, and anal canal are true neoplasms of the intestinal mucosa and are associated with a high risk of developing CRC. The adenoma-carcinoma sequence

is generally accepted in relation to the stages of development of sporadic CRC.

A team of Chinese specialists sequenced 54,788 cells from tissue samples collected from patients, including blood, normal tissue, precancerous, polyp, and CRC. At each stage of carcinogenesis, cell types, transcription signatures, and differentially expressed genes of different cell populations were determined. Populations of adenoma and carcinoma progenitor cells were identified and characterized. Modern knowledge about the evolution of the colorectal epithelium in the process of carcinogenesis with single-cell resolution has been obtained [63].

In chronic inflammation (in inflammatory bowel diseases), various cytokines and chemokines are secreted in the intestine, which are involved in the pathogenesis of CRC by influencing tumor growth and immunosuppression of colitis-associated tumor formation. Inflammation can also induce mutagenesis, and the recurrent nature of inflammation, along

with epithelial regeneration, can accelerate carcinogenesis. The molecular pathogenesis of “inflammatory bowel disease → CRC” occurs in the sequence “inflammation → dysplasia → carcinoma” and is well described [64].

Conclusion

CRC is one of the most common and one of the most preventable types of cancer, with great untapped potential for primary and secondary prevention. The global trend in the incidence of CRC determines the need for the development of preventive technologies in relation to CRC. To date, the main risk factors that have a proven causal relationship with the development of CRC have been identified. The mechanisms of influence of these factors on the risk of developing CRC have been investigated. The results of these studies open up opportunities for the development of effective CRC prevention measures and their implementation in public health.

References / Литература

1. *Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik J.M., Compton K., Dean F.E., Fu W., Gaw B.L., Harvey J.D., et al.* Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019. *JAMA Oncology*. 2022;8(3):420–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987
2. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. [*Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russ.)].
3. Baidoun F., Elshiwiy K., Elkeraiye Y., Merjaneh Z., Khoudari G., Sarmini M.T., et al. Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998–1009. DOI: 10.2174/1389450121999201117115717
4. *Наврузов С.Н., Алиева Д.А., Кулмиев Э.Э.* Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.). *Хирургия и онкология*. 2020;10(1):56–63. [*Navruzov S.N., Aliyeva D.A., Kulmiev E.E.* Epidemiology of colorectal cancer: Global trends, incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan (2012–2017). *Surgery and Oncology*. 2020;10(1):56–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-56-63
5. Rad A.H., Aghebati-Maleki L., Kafil H.S., Abbasi A. Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(11):1787–803. DOI: 10.1080/10408398.2020.1765310
6. O’Sullivan D.E., Sutherland R.L., Town S., Chow K., Fan J., Forbes N., et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1229–40.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.037
7. Sattler E.C., Syunyaeva Z., Reithmair M., Dempke W., Steinlein O.K. Colorectal cancer risk in families with Birt-Hogg-Dubé syndrome increased. *Eur J Cancer*. 2021;151:168–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.013
8. Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., et al. Lynch syndrome: What is new? *Bull Cancer*. 2019;106(7–8):647–55. (In French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.10.009
9. Xin J., Du M., Gu D., Jiang K., Wang M., Jin M., et al. Risk assessment for colorectal cancer via polygenic risk score and lifestyle exposure: A large-scale association study of East Asian and European populations. *Genome Med*. 2023;15(1):4. DOI: 10.1186/s13073-023-01156-9
10. Chen X., Jansen L., Guo F., Hoffmeister M., Chang-Claude J., Brenner H. Smoking, genetic predisposition, and colorectal cancer risk. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(3):e00317. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000317
11. Keskin H., Wang S.M., Etemadi A., Fan J.H., Dawsey S.M., Abnet C.C., et al. Colorectal cancer in the Linxian China Nutrition Intervention Trial: Risk factors and intervention results. *PLoS One*. 2021;16(9):e0255322. DOI: 10.1371/journal.pone.0255322
12. Dai O., Anderson J.C., Butterly L.F. Why is colorectal cancer increasing in younger age groups in the United States? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(6):623–32. DOI: 10.1080/17474124.2021.1876561
13. Zhou E., Wang L., Santiago C.N., Nanavati J., Rifkin S., Spence E., et al.; Biofilm Study Consortium. Adult-attained height and colorectal cancer risk: A cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(4):783–92. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0398
14. Abar L., Vieira A.R., Aune D., Sobiecki J.G., Vingeliene S., Polemiti E., et al. Height and body fatness and colorectal cancer risk: An update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Eur J Nutr*. 2018;57(5):1701–20. DOI: 10.1007/s00394-017-1557-1
15. Gu M., Thapa S. Colorectal cancer in the United States and a review of its heterogeneity among Asian American subgroups. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(4):193–200. DOI: 10.1111/ajco.13324
16. Haverkamp D., Redwood D., Roik E., Vindigni S., Thomas T. Elevated colorectal cancer incidence among American Indian/Alaska Native persons in Alaska compared to other populations worldwide. *Int J Circumpolar Health*. 2023;82(1):2184749. DOI: 10.1080/22423982.2023.2184749
17. Vulcan A., Ericson U., Manjer J., Ohlsson B. A colorectal cancer diet quality index is inversely associated

- with colorectal cancer in the Malmö diet and cancer study. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(6):463–71. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000486
18. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019;18(1):67–73. [Shirlina N.G., Stasenkov V.L., Turchaninov D.V., Sokhoshko I.A. Nutrition and eating habits associated with the risk of colorectal cancer in the population of the Omsk region: A case-control study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019;18(1):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73
 19. Alegria-Lertxundi I., Bujanda L., Arroyo-Izaga M. Role of dairy foods, fish, white meat, and eggs in the prevention of colorectal cancer: A systematic review of observational studies in 2018–2022. *Nutrients.* 2022;14(16):3430. DOI: 10.3390/nu14163430
 20. Wu B., Zhou R.L., Ou Q.J., Chen Y.M., Fang Y.J., Zhang C.X. Association of plant-based dietary patterns with the risk of colorectal cancer: A large-scale case-control study. *Food Funct.* 2022;13(20):10790–801. DOI: 10.1039/d2fo01745h
 21. Wang X., Yang D.Y., Yang L.Q., Zhao W.Z., Cai L.Y., Shi H.P. Anthocyanin consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(5):470–7. DOI: 10.1080/07315724.2018.1531084
 22. Watling C.Z., Kelly R.K., Murphy N., Gunter M., Piernas C., Bradbury K.E., et al. Prospective analysis reveals associations between carbohydrate intakes, genetic predictors of short-chain fatty acid synthesis, and colorectal cancer risk. *Cancer Res.* 2023;83(12):2066–76. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3755
 23. Lopez-Caleya J.F., Ortega-Valín L., Fernández-Villa T., Delgado-Rodríguez M., Martín-Sánchez V., Molina A.J. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2022;33(2):167–82. DOI: 10.1007/s10552-021-01512-3
 24. Al Rajabi A., Lo Siou G., Akawung A.K., McDonald K., Price T.R., Shen-Tu G., et al. Towards refining World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations for red and processed meat intake: Insights from Alberta's Tomorrow Project cohort. *Br J Nutr.* 2022;127(4):607–18. DOI: 10.1017/S0007114521001240
 25. Yu Y.C., Paragomi P., Jin A., Wang R., Schoen R.E., Koh W.P., et al. Low-carbohydrate diet score and the risk of colorectal cancer: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023;32(6):802–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0683
 26. Schulp M., van den Brandt P.A. Mediterranean diet adherence and risk of colorectal cancer: The prospective Netherlands Cohort Study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(1):25–35. DOI: 10.1007/s10654-019-00549-8
 27. Zhong Y., Zhu Y., Li Q., Wang F., Ge X., Zhou G., et al. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1214–25. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa083
 28. Li H., Boakye D., Chen X., Hoffmeister M., Brenner H. Association of body mass index with risk of early-onset colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(11):2173–83. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001393
 29. Li X., Jansen L., Chang-Claude J., Hoffmeister M., Brenner H. Risk of colorectal cancer associated with lifetime excess weight. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):730–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.0064
 30. Xie F., You Y., Huang J., Guan C., Chen Z., Fang M., et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(1):4–13. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.09.009
 31. Dashti S.G., Win A.K., Hardikar S.S., Glombicki S.E., Mallenahalli S., Thirumurthi S., et al. Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2018;143(9):2250–60. DOI: 10.1002/ijc.31611
 32. An S., Park S. Association of physical activity and sedentary behavior with the risk of colorectal cancer. *J Korean Med Sci.* 2022;37(19):e158. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e158
 33. Заридзе Д.Г. Табак — основная причина рака. М.: Изд-во «ИМА-ИПЕСС»; 2012. [Zaridze D.G. Tobacco is the main cause of cancer. Moscow: IMA-PRESS Publ., 2012. (In Russ.)].
 34. Wang Y., Yang H., Shen C.J., Ge J.N., Lin J. Association between alcohol consumption and colorectal cancer risk: A case-control study in the Han Chinese population. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(5):433–7. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000355
 35. Park S.Y., Wilkens L.R., Setiawan V.W., Monroe K.R., Haiman C.A., Le Marchand L. Alcohol intake and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(1):67–76. DOI: 10.1093/aje/kwy208
 36. Chen X., Li H., Guo F., Hoffmeister M., Brenner H. Alcohol consumption, polygenic risk score, and early- and late-onset colorectal cancer risk. *E Clinical Medicine.* 2022;49:101460. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101460
 37. Zhang Z., Bahaji Azami N.L., Liu N., Sun M. Research progress of intestinal microecology in the pathogenesis of colorectal adenoma and carcinogenesis. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338221135938. DOI: 10.1177/15330338221135938
 38. Lythgoe M.P., Mullish B.H., Frampton A.E., Krell J. Polymorphic microbes: A new emerging hallmark of cancer. *Trends Microbiol.* 2022;30(12):1131–4. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.004
 39. Karpiński T.M., Ożarowski M., Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 3):420–30. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.01.004
 40. Villar-Ortega P., Expósito-Ruiz M., Gutiérrez-So-to M., Ruiz-Cabello Jiménez M., Navarro-Mari J.M., Gutiérrez-Fernández J. The association between *Fusobacterium nucleatum* and cancer colorectal: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(5):224–34. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.02.007
 41. Cuellar-Gómez H., Ocharán-Hernández M.E., Calzad-Mendoza C.C., Comoto-Santacruz D.A. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection and colorectal cancer: A Mexican study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022;87(3):277–84. DOI: 10.1016/j.rgmex.2021.07.001
 42. Wang N., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer. *Trends Microbiol.* 2023;31(2):159–72. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.010
 43. Keum N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713–32. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
 44. Meyer J., Orci L.A., Combescure C., Balaphas A., Morel P., Buchs N.C., et al. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1448–56.e17. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.031
 45. Click B., Pinsky P.F., Hickey T., Doroudi M., Schoen R.E. Association of colonoscopy adenoma findings with long-term colorectal cancer incidence. *JAMA.* 2018;319(19):2021–31. DOI: 10.1001/jama.2018.5809
 46. Wan Q., Zhao R., Xia L., Wu Y., Zhou Y., Wang Y., et al. Inflammatory bowel disease and risk of gastric, small bowel and colorectal cancer: A meta-analysis of 26 observational studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(4):1077–87. DOI: 10.1007/s00432-020-03496-0
 47. Fantini M.C., Guadagni I. From inflammation to colitis-associated colorectal cancer in inflammatory bowel

- disease: Pathogenesis and impact of current therapies. *Dig Liver Dis.* 2021;53(5):558–65. DOI: 10.1016/j.dld.2021.01.012
48. Li L., Fang Y.J., Abulimiti A., Huang C.Y., Liu K.Y., Chen Y.M., et al. Educational level and colorectal cancer risk: The mediating roles of lifestyle and dietary factors. *Eur J Cancer Prev.* 2022;31(2):137–44. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000697
 49. Tran M.T., Jeong M.B., Nguyen V.V., Sharp M.T., Yu E.P., Yu F., et al. Colorectal cancer beliefs, knowledge, and screening among Filipino, Hmong, and Korean Americans. *Cancer.* 2018;124 Suppl 7(Suppl 7):1552–9. DOI: 10.1002/cncr.31216
 50. Moussallem M., Jreij M., Yeretzian J.S., Asmar M.K., Bou-Orm I.R. Colorectal cancer screening knowledge and uptake in Lebanon: A national survey. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2022;70(2):67–73. DOI: 10.1016/j.respe.2022.01.128
 51. Sweeney-Magee M., Gotay C., Karim M.E., Telford J., Dummer T. Patterns and determinants of adherence to colorectal cancer primary and secondary prevention recommendations in the BC Generations Project. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2022;42(2):79–93. DOI: 10.24095/hpcdp.42.2.04
 52. Ionescu V.A., Gheorghe G., Bacalbasa N., Chiotoroiu A.L., Diaconu C. Colorectal cancer: From risk factors to oncogenesis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1646. DOI: 10.3390/medicina59091646
 53. Hang D., Shen H. Sex hormone and colorectal cancer: The knowns and unknowns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(7):1302–4. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0472
 54. Koch T., Thørmø Jørgensen J., Christensen J., Dun-Henriksen A.K., Priskorn L., Kildevaeld Simonson M., et al. Bilateral oophorectomy and rate of colorectal cancer: A prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2022;150(1):38–46. DOI: 10.1002/ijc.33776
 55. Li Y., Zhao Y., Gao Y., Li Y., Liu M., Xu N., et al. Age-related macrophage alterations are associated with carcinogenesis of colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2022;43(11):1039–49. DOI: 10.1093/carcin/bgac088
 56. Caramujo-Balseiro S., Faro C., Carvalho L. Metabolic pathways in sporadic colorectal carcinogenesis: A new proposal. *Med Hypotheses.* 2021;148:110512. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110512
 57. Cheng T., Lam A.K., Gopalan V. Diet derived polycyclic aromatic hydrocarbons and its pathogenic roles in colorectal carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;168:103522. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103522
 58. Kossenas K., Constantinou C. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical trials: An update on research on the association between red meat consumption and colorectal cancer. *Curr Nutr Rep.* 2021;10(4):435–67. DOI: 10.1007/s13668-021-00377-x
 59. Ocuvirk S., Wilson A.S., Appolonia C.N., Thomas T.K., O'Keefe S.J.D. Fiber, fat, and colorectal cancer: New insight into modifiable dietary risk factors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(11):62. DOI: 10.1007/s11894-019-0725-2
 60. Bull C.J., Bell J.A., Murphy N., Sanderson E., Davey Smith G., Timpson N.J., et al. Adiposity, metabolites, and colorectal cancer risk: Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2020;18(1):396. DOI: 10.1186/s12916-020-01855-9
 61. Ugai T., Väyrynen J.P., Haruki K., Akimoto N., Lau M.C., Zhong R., et al. Smoking and incidence of colorectal cancer subclassified by tumor-associated macrophage infiltrates. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(1):68–77. DOI: 10.1093/jnci/djab142
 62. Wong C.C., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(7):429–52. DOI: 10.1038/s41571-023-00766-x
 63. Zheng X., Song J., Yu C., Zhou Z., Liu X., Yu J., et al. Single-cell transcriptomic profiling unravels the adenoma-initiation role of protein tyrosine kinases during colorectal tumorigenesis. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):60. DOI: 10.1038/s41392-022-00881-8
 64. Porter R.J., Arends M.J., Churchhouse A.M.D., Din S. Inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: Translational risks from mechanisms to medicines. *J Crohns Colitis.* 2021;15(12):2131–41. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab102

Information about the author

Vladimir F. Levshin — Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Adviser, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
Contact information: lev@ronc.ru;
115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-3591>

Сведения об авторе

Левшин Владимир Филиппович — доктор медицинских наук, главный научный консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lev@ronc.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-3591>

Submitted: 14.10.2024 Accepted: 20.12.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 14.10.2024 Принята: 20.12.2025 Опубликовано: 29.08.2025



Innovations in Hemorrhoid Treatment: A Bibliometric Review of Laser, Stapled, and Doppler-Guided Techniques

Jeffrey Ariesta Putra^{1*}, Adeodatus Yuda Handaya², Heri Setyanto³, Mira Prawira⁴

¹ Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

² Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia

³ PP PABI (Central Executive Board of the Indonesian General Surgeons Society), Yogyakarta, Indonesia

⁴ Bali International Hospital, Denpasar, Indonesia

Background. Over the past decade, innovations in haemorrhoid surgery particularly laser haemorrhoidoplasty, stapled haemorrhoidopexy, and Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation (DG-HAL) have gained increasing attention due to their potential to reduce postoperative pain, recurrence, and improve patient quality of life. Despite this progress, a comprehensive bibliometric analysis of the global research trends in these techniques has not yet been conducted.

Aim: to analyse the global scientific literature on innovative haemorrhoid treatments from 2015 to 2025 using bibliometric methods, and to identify key trends in authorship, institutional and geographic contributions, citation impact, and thematic evolution.

Methods. A bibliometric search was conducted using the Scopus database for publications between 2015 and 2025. The search included terms related to “laser haemorrhoidoplasty”, “stapled haemorrhoidopexy”, and “Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation”. Data were exported, cleaned, and analysed using Microsoft Excel and VOSviewer (v. 1.6.19). Co-authorship networks, country collaborations, keyword co-occurrence, citation density, and institutional productivity were visualised and interpreted.

Results. A total of 273 articles were identified. Publication output increased steadily, peaking in 2021. Italy emerged as the leading contributor in terms of publications and international collaborations. Most cited articles focused on clinical guidelines and randomised trials comparing innovative with conventional techniques. Keyword analysis revealed a shift from traditional surgery towards minimally invasive procedures, with increasing focus on patient-centered outcomes such as pain and quality of life.

Conclusion. There has been significant global academic interest in innovative haemorrhoid treatments over the past decade, with laser and Doppler-guided methods gaining prominence. Research is concentrated in high-income countries, particularly Italy, with limited representation from low- and middle-income countries. Future studies should address global equity, long-term outcomes, and cost-effectiveness through broader collaborations and implementation science.

Keywords: haemorrhoids, laser haemorrhoidoplasty, stapled haemorrhoidopexy, Doppler-guided haemorrhoidal ligation, bibliometric analysis, minimally invasive surgery

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

For citation: Putra J.A., Handaya A.Y., Setyanto H., Prawira M. Innovations in Hemorrhoid Treatment: A Bibliometric Review of Laser, Stapled, and Doppler-Guided Techniques. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):39–47. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-39-47>

Инновации в лечении геморроя: библиометрический обзор лазерных, степлерных и доплеровских методов

Джеффри Ариеста Путра^{1*}, Адеодатус Юда Хандайя², Хери Сетьянто³, Мира Правира⁴

¹ Государственный университет Джокьякарты, Джокьякарта, Индонезия

² Университет Гаджа Мада, Джокьякарта, Индонезия

³ Центральный совет Индонезийского общества общих хирургов, Джокьякарта, Индонезия

⁴ Международная больница Бали, Денпасар, Индонезия

Введение. За последнее десятилетие инновации в хирургии геморроя, в частности лазерная геморроидопластика, степлерная геморроидопексия и доплеровское лигирование геморроидальных артерий (Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation, DG-HAL), привлекают все большее внимание благодаря их потенциалу для уменьшения послеоперационной боли, риска рецидивов и улучшения качества жизни пациентов. Несмотря на этот прогресс, комплексный библиометрический анализ мировых тенденций исследований в области этих методов до сих пор не проводился.

Цель: проанализировать мировую научную литературу по инновационным методам лечения геморроя за период с 2015 по 2025 г., используя библиометрические методы, и выявить ключевые тенденции в области авторства, институционального и географического вклада, а также оценить влияние цитирования и проследить эволюцию тем.

Методы. Был проведен библиометрический анализ публикаций за период с 2015 по 2025 г., собранных в базе данных Scopus. Поиск включал термины, связанные с «лазерной геморроидопластикой», «степлерной геморроидопексией» и «перевязкой геморроидальных артерий под доплеровским контролем». Данные были экспортированы и обработаны с помощью Microsoft Excel и VOSviewer (v. 1.6.19). В ходе анализа были визуализированы и интерпретированы сведения о сотрудничестве между авторами, между странами, о совместной встречаемости ключевых слов, плотности цитирования и продуктивности организаций.

Результаты. Всего было выявлено 273 статьи. Количество публикаций неуклонно росло, достигнув пика в 2021 г. Италия стала лидером по количеству публикаций и международному сотрудничеству. Большинство цитируемых статей были посвящены клиническим рекомендациям и рандомизированным исследованиям, сравнивающим инновационные и традиционные методы. Анализ ключевых слов выявил переход от традиционной хирургии к малоинвазивным процедурам с растущим акцентом на результатах, ориентированных на пациента, таких как боль и качество жизни.

Выводы. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается значительный академический интерес к инновационным методам лечения геморроя, при этом все большую популярность приобретают лазерные и доплеровские методы. Исследования сосредоточены в странах с высоким уровнем дохода, особенно в Италии, при этом страны с низким и средним уровнем дохода представлены ограниченно. В будущих исследованиях необходимо сосредоточиться на глобальном охвате, долгосрочных результатах и экономической эффективности. Это может быть достигнуто через более тесное сотрудничество и активное внедрение научных разработок.

Ключевые слова: геморрой, лазерная геморроидопластика, степлерная геморроидопексия, доплеровское лигирование геморроидальных узлов, библиометрический анализ, малоинвазивная хирургия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Путра Дж.А., Хандайя А.Ю., Сетьянто Х., Правира М. Инновации в лечении геморроя: библиометрический обзор лазерных, степлерных и доплеровских методов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):39–47. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-39-47>

Introduction

Haemorrhoidal disease remains one of the most prevalent benign anorectal conditions, affecting an estimated 4–5 % of the global adult population, with a higher incidence in individuals aged 45 to 65 years [1, 2]. While conservative therapies such as dietary fiber, topical agents, and flavonoids are effective in early stages, advanced or symptomatic haemorrhoids often require procedural intervention [3]. Over the past two decades, significant innovation has occurred in the surgical management of haemorrhoids, aiming to optimise patient outcomes, reduce postoperative pain, and minimise complications. Among the notable advancements are stapled haemorrhoidopexy, introduced as a less painful alternative to conventional excisional surgery, and Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation (DG-HAL), which targets arterial flow to reduce haemorrhoidal congestion [4]. Recently, laser haemorrhoidoplasty has gained attention for its minimally invasive approach, utilising radial fiber laser probes to ablate haemorrhoidal tissue with minimal disruption to surrounding structures [5, 6]. These techniques have been associated with reduced postoperative pain, faster recovery, and preservation of anorectal function, although recurrence and complication rates remain subjects of ongoing evaluation [7]. Despite these advancements, there has been no comprehensive mapping of global research trends in these innovative modalities.

Bibliometric analysis enables an objective assessment of the evolution of academic interest, collaboration patterns, citation impact, and thematic shifts within a specific field [8]. This study therefore aims to offer insights into the current research landscape and future directions of minimally invasive haemorrhoid surgery.

Methods

Study design

Bibliometric analysis was conducted to assess global research trends in innovative haemorrhoid treatments, specifically focusing on laser haemorrhoidoplasty, stapled haemorrhoidopexy, and Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation (DG-HAL) over a 10-year period (2015–2025).

Data source and search strategy

A comprehensive search was performed on the Scopus database in April 2025. The search query targeted keywords related to haemorrhoids and the specified techniques, using Boolean operators. The exact search string used was: TITLE-ABS-KEY (hemorrhoid* OR haemorrhoid*) AND TITLE-ABS-KEY (“laser hemorrhoidoplasty” OR “stapled hemorrhoidopexy” OR “Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation” OR “DG-HAL” OR “THD” OR “transanal hemorrhoidal dearterialization” OR

Table 1. Top ten journals in hemorrhoid innovation research**Таблица 1.** Десять ведущих журналов по исследованию инноваций в области лечения геморроя

	Journal	Publications
1.	Techniques in Coloproctology	23
2.	International Journal of Colorectal Disease	16
3.	Annals of Coloproctology	13
4.	Journal of Coloproctology	8
5.	Colorectal disease	8
6.	Disease of Colon and Rectum	7
7.	BMC Surgery	6
8.	Laser in Medical Science	6
9.	ANZ Journal of Surgery	5
10.	Indian Journal of Surgery	5

“LigaSure hemorrhoidectomy” OR “energy-based device”) AND PUBYEAR > 2014 AND PUBYEAR < 2026. Articles were limited to original research (articles) and review papers, written in English. Grey literature, conference abstracts, editorials, and letters were excluded.

Data extraction and preparation

Metadata including titles, authors, author affiliations, abstracts, source titles, publication years, citations, and keywords were exported in .csv format from Scopus. Duplicates were removed manually. For visualisation and network mapping, VOSviewer (v. 1.6.20) was used. Co-authorship, co-occurrence, and citation analyses were performed with thresholds set at a minimum of five occurrences per keyword/author/institution to ensure clarity of visualisation. Time-overlay maps were generated to explore the evolution of research themes.

Results

A total of 273 articles were identified between 2015 and 2025, focusing on innovations in haemorrhoid management, particularly laser haemorrhoidoplasty, stapled haemorrhoidopexy, and Doppler-guided techniques. Annual publication output showed a fluctuating but overall increasing pattern, suggesting sustained and growing academic interest in advanced haemorrhoid treatment modalities. Beginning with 25 publications in 2015, the trend dipped slightly through 2018, followed by a notable surge from 2019 onwards. The peak year was 2021, with 34 publications, indicating heightened research activity possibly driven by the emergence and refinement of energy-based devices. The most productive journals in this domain include both general surgical and specialist colorectal outlets. Top ten journals reflect a multidisciplinary contribution, spanning proctology, minimally invasive surgery, and gastroenterology.

The co-authorship analysis reveals three prominent clusters of researchers, predominantly concentrated in Italy, which appears to be a major contributor in this niche domain.

Cluster 1 (Blue Cluster) include key authors: Domenico Mascagni, Pietro Mascagni, Gaetano Gallo. This group is characterised by close intra-cluster collaboration. Their work focuses on surgical refinements and comparative outcomes, especially in traditional vs. newer modalities such as LigaSure and energy-based devices. The density map shows strong productivity and co-publication frequency.

Cluster 2 (Green Cluster) include key authors: Gabriele Naldini, Alessandro Sturiale, Jacopo Martellucci, Claudia Menconi, Bernardina Fabiani. This is the largest and most central cluster, reflecting a high degree of connectivity and interdisciplinary collaboration. Their contributions appear to span both clinical trials and long-term outcome evaluations of laser and THD procedures.

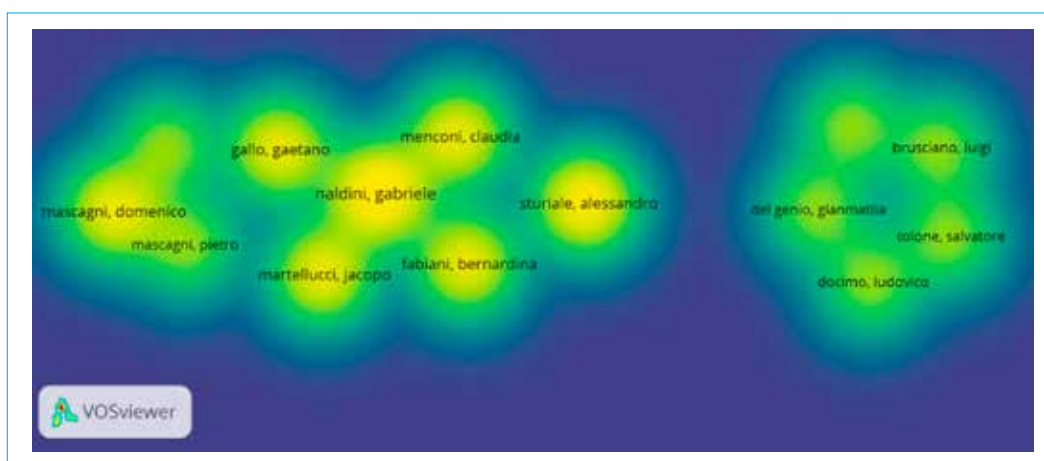
Cluster 3 (Red Cluster) include key authors: Luigi Bruscianno, Gianmattia del Genio, Salvatore Tolone, Ludovico Docimo. This cluster shows tightly interlinked collaboration, with multiple co-authored studies on the efficacy of newer haemorrhoid treatments and patient-reported outcomes.

The country network and overlay maps offer insights into the global distribution of research productivity and international collaborations in the field of innovative haemorrhoid treatment methods, including laser, stapled, and Doppler-guided techniques. Italy stands out as the central hub of research collaboration, with the largest node and strongest interlinkages to countries across Europe, North America, and Asia. It serves as the primary collaborative nucleus, especially with Spain, Switzerland, Bulgaria, and the UK. United Kingdom and United States also play a significant role, though more diversified in their collaboration networks. UK has prominent links to Germany, Romania, and Denmark and US connects actively with Egypt, Germany, and the UK.

Italy, United Kingdom, and the United States have been consistently active since at least 2019, indicating sustained research output. Newer contributors, such as Ireland and Egypt, appear more recently (closer to 2021–2022 on the gradient), suggesting emerging research activity or recent collaborations in

Table 2. Top ten most cited articles**Таблица 2.** Десять самых цитируемых статей

Title	Author(s)	Source title	Year	Cited by
Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view	Lohsiriwat V.	World Journal of Gastroenterology	2015	197
Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids	Simillis C., Thoukididou S.N., Slessor A.A., Rasheed S., Tan E., Tekkis P.P.	The British Journal of Surgery	2015	158
Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): A pragmatic, multicentre, randomised controlled trial	Watson A.J.M., Hudson J., Wood J., Kilonzo M., Brown S.R., McDonald A., Norrie J., Bruhn H., Cook J.A.; eTHoS study group	The Lancet	2016	120
European Society of ColoProctology: Guideline for haemorrhoidal disease	van Tol R.R., Kleijnen J., Watson A.J.M., Jongen J., Altomare D.F., Qvist N., Higuero T., Muris J.W.M., Breukink S.O.	Colorectal Disease	2020	118
Hemorrhoids: Diagnosis and treatment options	Mott T., Latimer K., Edwards C.	American family physician	2018	111
Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids	Brusciano L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., del Genio G., Docimo L.	Updates in Surgery	2020	56
Emorrhoid: A new concept for the treatment of hemorrhoids with arterial embolization: The first 14 cases	Vidal V., Sapoval M., Sielezneff Y., De Parades V., Tradi F., Louis G., Bartoli J.M., Pellerin O.	Cardiovascular and Interventional Radiology	2015	56
Transanal hemorrhoidal dearterialization (THD) for hemorrhoidal disease: A single-center study on 1000 consecutive cases and a review of the literature	Ratto C.; Campenni P., Papeo F., Donisi L., Litta F., Parello A.	Techniques in Coloproctology	2017	54
Documented complications of staple hemorrhoidopexy: A systematic review	Porrett L.J., Porrett J.K., Ho Y.-H.	International Surgery	2015	50
Evaluation and management of hemorrhoids: Italian society of colorectal surgery (SICCR) consensus statement	Trompetto M., Clerico G., Cocorullo G.F., Giordano P., Marino F., Martellucci J., Milito G., Mistrangelo M., Ratto C.	Techniques in Coloproctology	2015	50

**Figure 1.** Author Co-Citation Density Map filtered by minimum citation count (≥ 5) journal of publication**Рисунок 1.** Карта плотности совместного цитирования авторов, отфильтрованная по минимальному количеству цитирований (≥ 5) в журнале публикаций

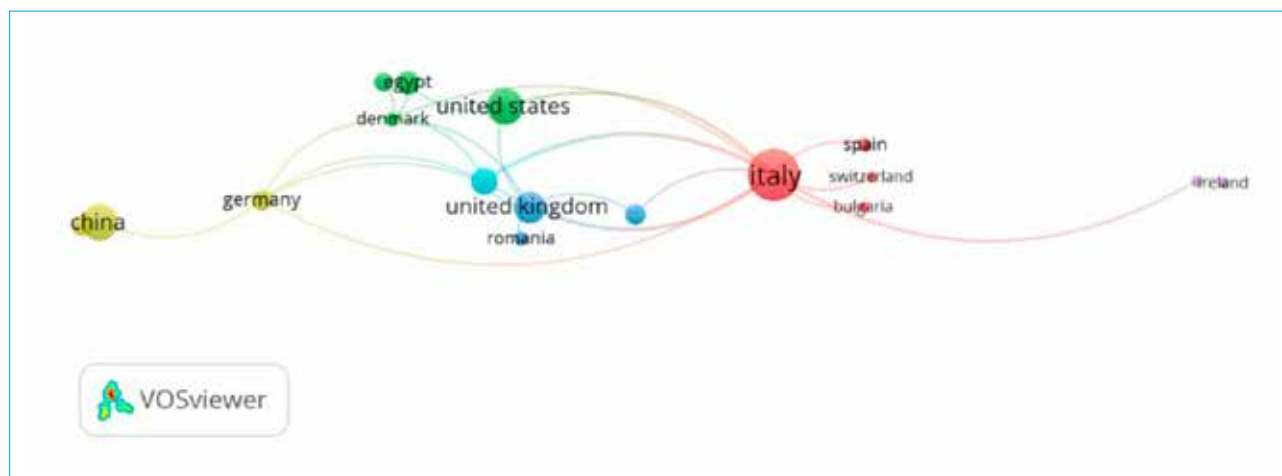


Figure 2. Country Collaboration Network for publications on innovative haemorrhoid treatment

Рисунок 2. Сеть сотрудничества стран при публикациях об инновационных методах лечения геморроя

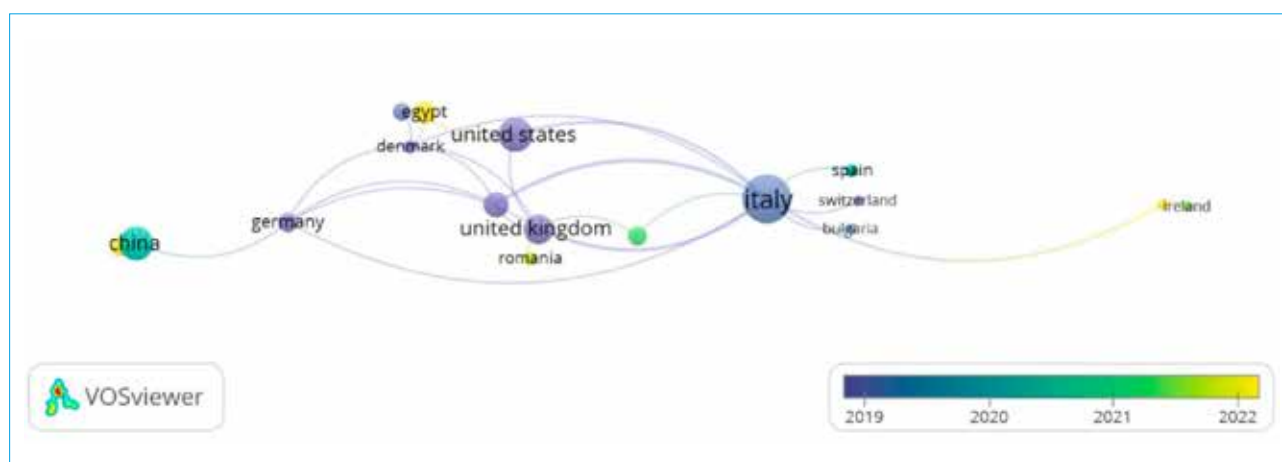


Figure 3. Overlay visualisation of international co-authorship by country in the field of innovative haemorrhoid treatment

Рисунок 3. Наложение визуализации международного соавторства по странам в области инновационного лечения геморроя

the domain. This trend supports the hypothesis that minimally invasive haemorrhoid treatment is gaining global momentum, even in previously underrepresented regions.

Keywords analysis and research interest

From the density visualisation, the most frequently co-occurring keywords include: “Hemorrhoids” and “hemorrhoidectomy”, indicating central focus on disease and surgical treatment. “Stapled hemorrhoidopexy”, “laser hemorrhoidoplasty”, and “Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation” (DG-HAL) highlight specific innovations in procedural technique. Other key terms: “recurrence”, “complications”, “pain”, “quality of life”, and “post-operative complications”, reflecting outcome-oriented evaluations.

In the network visualisation, terms are grouped into interconnected clusters, representing thematic proximity and co-authorship frequency:

- Yellow cluster (central):** Represents general clinical management including hemorrhoidectomy, hemorrhoids, complications, recurrence.
- Green cluster:** Procedural innovations like laser hemorrhoidoplasty, Doppler-guided, proctology, linked to minimally invasive techniques.
- Red cluster:** Focuses on ligation, THD, mucopexy, and anatomical aspects.
- Blue cluster:** Quality of life indicators, post-operative outcomes, surgical staplers, and rectovaginal fistula.
- Purple cluster:** Concentrated on stapled techniques and variations including stapled hemorrhoidopexy, conventional hemorrhoidectomy, ligasure.

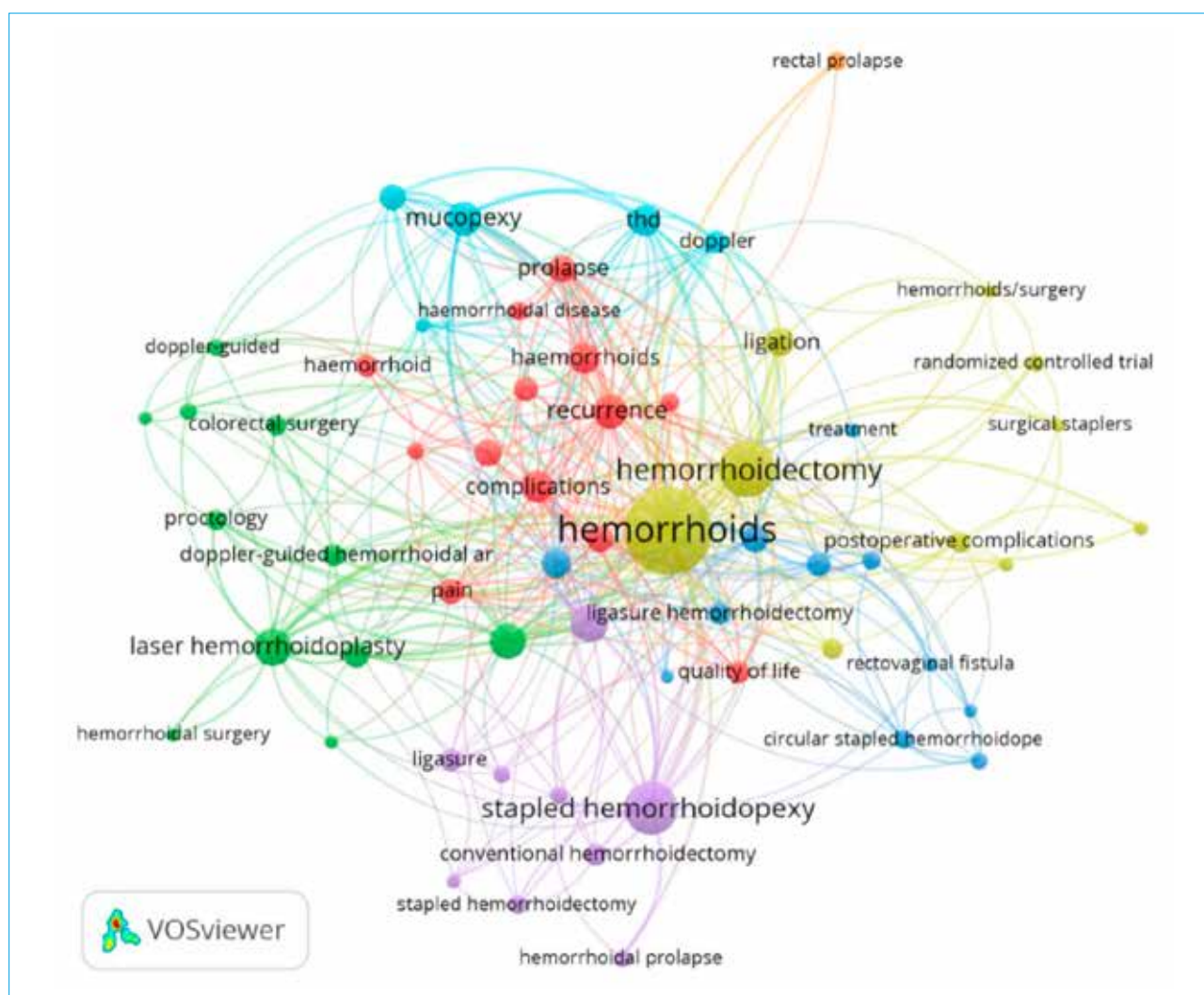


Figure 4. Keyword Co-occurrence Network Visualisation of innovative haemorrhoid treatment

Рисунок 4. Визуализация сети совпадений ключевых слов в публикациях по инновационному лечению геморроя

These clusters suggest an evolving and multidisciplinary approach that balances innovation with outcome monitoring. The overlay map (2018–2022) indicates the chronological evolution of key research topics. Earlier focus (dark blue/purple) was on stapled hemorrhoidopexy, ligation, and conventional hemorrhoidectomy. More recent keywords (bright green/yellow), such as laser hemorrhoidoplasty, quality of life, and doppler-guided techniques, suggest a shift towards patient-centred and minimally invasive care.

Discussion

This bibliometric analysis offers a comprehensive overview of global research trends in innovative haemorrhoid treatment modalities, namely laser haemorrhoidoplasty, stapled haemorrhoidopexy, and Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation (DG-HAL) over the last decade. The results reveal several

important patterns in scholarly output, authorship, collaboration, and thematic development. There has been a steady increase in the number of publications between 2015 and 2025, peaking in 2021. This aligns with the broader trend of minimally invasive techniques gaining popularity due to their reported benefits in postoperative recovery, pain reduction, and functional outcomes [9, 10]. The surge in interest may also reflect the rising demand for patient-centred care and outpatient-friendly procedures, particularly after the COVID-19 pandemic, which emphasised efficiency and short hospital stays in surgical planning [11]. The analysis highlights Italy as the dominant contributor, both in terms of publication volume and international collaboration. Italian institutions such as the University of Naples, Sapienza University of Rome, and the Catholic University of the Sacred Heart feature prominently. This reflects Italy's long-standing expertise in coloproctology and its role in refining and disseminating newer surgical

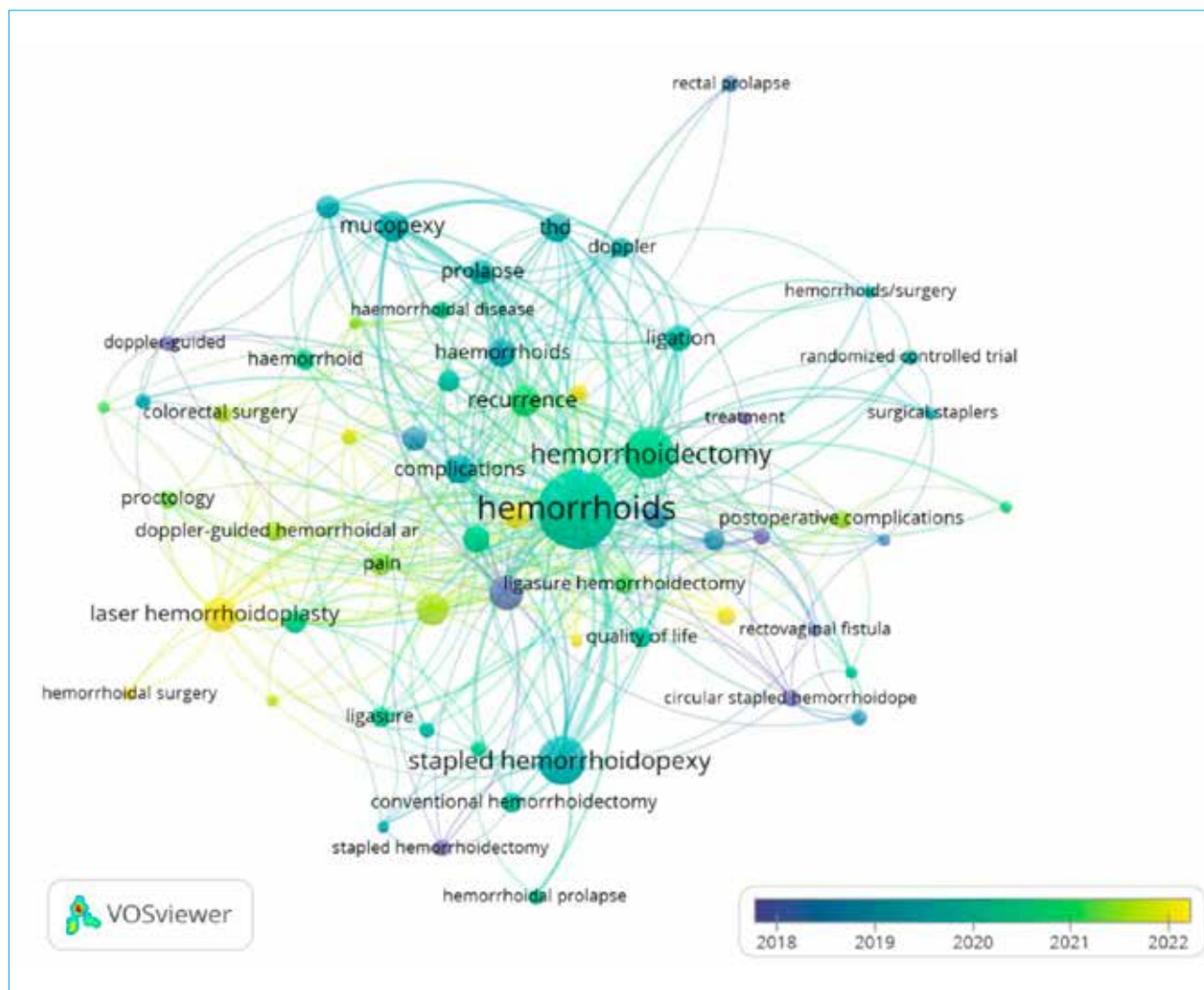


Figure 5. Keyword Overlay Visualisation by average publication year

Рисунок 5. Визуализация наложения ключевых слов по году публикации

techniques [12]. Other active countries include the United Kingdom, United States, and Germany, with recent emerging contributions from Egypt, Ireland, and Romania. However, there remains a notable disparity in research output from low- and middle-income countries (LMICs), despite the global prevalence of haemorrhoidal disease. This indicates potential barriers in technology access, funding, or academic infrastructure [13]. Authorship analysis revealed three major collaboration clusters centred around prolific Italian researchers such as Naldini, Sturiale, and Bruscianno. These networks indicate tight intra-institutional collaboration but limited inter-cluster interaction. This siloed structure suggests an opportunity for increased multicentre and cross-border trials, which would enhance the generalisability of clinical outcomes [14]. The most cited articles included foundational clinical guidelines, systematic reviews, and landmark randomised controlled trials (RCTs) comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional

hemorrhoidectomy [15–17]. These high-impact papers shaped current surgical practice and demonstrate the continued relevance of evidence synthesis and guideline development. Laser haemorrhoidoplasty, a relatively newer technique has begun to appear in recently cited systematic reviews and meta-analyses, signifying its growing clinical acceptance and the need for long-term comparative data [18].

Keyword analysis revealed central themes such as “hemorrhoidectomy”, “recurrence”, “pain”, and “quality of life”. The overlay map confirmed a temporal shift from traditional excisional surgery to energy-based and Doppler-guided innovations, with terms like “laser hemorrhoidoplasty” becoming more prominent post-2020. This reflects a broader transition in surgical practice from purely anatomical excision to function-preserving, less traumatic interventions, as well as the integration of patient-reported outcomes into treatment evaluation [19]. Moreover, the growing use of terms such as “randomised controlled

trial” and “meta-analysis” indicates a methodological maturation in the field, shifting from observational reports toward higher levels of evidence. Despite advancements, recurrence, postoperative complications, and cost-effectiveness remain ongoing concerns [20]. Innovations like LigaSure and laser systems offer promising results, but they often require specialised equipment and training, potentially limiting their widespread adoption in resource-constrained settings [21].

Conclusion

This bibliometric analysis provides a comprehensive examination of global research trends in the field of innovative haemorrhoid treatment, specifically focusing on laser haemorrhoidoplasty, stapled haemorrhoidopexy, and Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation over the past decade (2015–2025). The findings demonstrate a growing body of literature characterised by increasing publication volume, a shift toward minimally invasive and patient-centered techniques, and a concentration of scholarly output in high-income countries, particularly Italy. Thematic mapping revealed that research has evolved from traditional excisional approaches toward advanced technologies aimed at improving postoperative outcomes and quality of life. Co-authorship and institutional network analyses highlighted tightly clustered collaborations with opportunities for enhanced interregional and interdisciplinary research. Despite these advancements, key challenges remain, including variability in recurrence rates, accessibility in low-resource settings, and the need for robust cost-effectiveness data. To address these gaps, future research should prioritise multicentre trials, long-term outcome assessments, and broader international collaboration, especially involving low- and

middle-income countries. These efforts are essential to ensuring equitable global access to effective and innovative haemorrhoid therapies.

Practical recommendations for surgeons

Based on the identified global research trends in innovative hemorrhoid treatment, several practical considerations can guide surgical practice:

1. Adopt minimally invasive approaches where feasible: Laser hemorrhoidoplasty and Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation (DG-HAL) are increasingly supported by evidence for reduced postoperative pain and faster recovery, making them valuable alternatives to conventional excisional hemorrhoidectomy.

2. Individualize technique selection: No single technique suits all patients. Stapled hemorrhoidopexy may be advantageous in selected cases, particularly for circumferential prolapse, while laser and Doppler-guided methods are preferable for patients prioritizing rapid recovery and lower pain scores.

3. Prioritize patient-centered outcomes: Emerging research emphasizes quality of life, recurrence, and complication profiles. Surgeons should integrate these outcomes in preoperative counselling and shared decision-making.

4. Consider cost-effectiveness and resource availability: Advanced devices (laser, staplers, Doppler systems) may not be universally accessible, particularly in low- and middle-income settings. Careful assessment of institutional resources and patient affordability should guide implementation.

5. Engage in continuous professional training: The adoption of innovative methods requires adequate technical expertise. Surgeons should seek structured training and peer collaboration to ensure safe and effective practice.

References / Литература

1. Riss S., Weiser F.A., Schwameis K., Riss T., Mitlböck M., Steiner G., et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(2):215–20. DOI: 10.1007/s00384-011-1316-3
2. Peery A.F., Sandler R.S., Galanko J.A., Bresalier R.S., Figueiredo J.C., Ahnen D.J., et al. Risk factors for hemorrhoids on screening colonoscopy. *PLoS One.* 2015;10(9):e0139100. DOI: 10.1371/journal.pone.0139100
3. Alonso-Coello P., Mills E., Heels-Ansdell D., López-Yarto M., Zhou Q., Johanson J.F., et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):181–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00359.x
4. Watson A.J., Hudson J., Wood J., Kilonzo M., Brown S.R., McDonald A., et al.; eTHoS study group. Comparison of stapled haemorrhoidopexy with traditional excisional surgery for haemorrhoidal disease (eTHoS): A pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10058):2375–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31803-7
5. Alessa M.Y., Albinsaad L.S., Khan A., Alzamil L.Z., Alanazi R.M., Alanazi N.M., et al. The outcome of laser ablation hemorrhoidoplasty versus conventional hemorrhoidectomy. *Ann Afr Med.* 2025. DOI: 10.4103/aam.aam_226_24
6. Bhanarkar H., Jadhao A.D., Tirpude B., Akulwar V., Deshpande G., Gajbhiye R., et al. A comparative study of stapler and laser hemorrhoidoplasty in the treatment of second-degree and third-degree hemorrhoids. *Cureus.* 2025;17(7):e87834. DOI: 10.7759/cureus.87834
7. Rubbini M., Ascanelli S. Classification and guidelines of hemorrhoidal disease: Present and future. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(3):117–21. DOI: 10.4240/wjgs.v11.i3.117
8. Donthu N., Kumar S., Mukherjee D., Pandey N., Lim W.M. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *J Bus Res.* 2021;133:285–96.
9. Di Schiano di Visconte M. Laser hemorrhoidoplasty: Procedure, outcomes and future directions. *ANZ J Surg.* 2025. DOI: 10.1111/ans.70242
10. Burch J., Epstein D., Baba-Akbari A., Weatherly H., Fox D., Golder S., et al. Stapled haemorrhoidectomy (haemorrhoidopexy) for the treatment of haemorrhoids: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(8):iii–iv, ix–x, 1–193. DOI: 10.3310/hta12080
11. Di Marzo F., Sartelli M., Cennamo R., Toccafondi G., Coccolini F., La Torre G., et al. Recommendations for general surgery activities in a pandemic scenario (SARS-CoV-2). *Br J Surg.* 2020;107(10):e251–2. DOI: 10.1002/bjs.11652

12. Gosavi R., Tan R., Zula D., Xu S., Fujino S., Lim J., et al. Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (HAL-RAR): An institutional experience. *J Clin Med*. 2025;14(15):5397. DOI: 10.3390/jcm14155397
13. Ng-Kamstra J.S., Greenberg S.L., Kotagal M., Amado V., Anderson G.A., Cossa M., et al. Global Surgery 2030: A roadmap for high-income country actors. *BMJ Glob Health*. 2016;1(1):e000011. DOI: 10.1136/bmjgh-2015-000011
14. Chen K.H., Huang Y.L., Lin C.Y., Chen M.C., Chiu T.Y., Chiang F.F. Clinical outcomes of laser hemorrhoidoplasty with feeding vessels suture ligation: A retrospective study in a single center. *Tech Coloproctol*. 2024;28(1):78. DOI: 10.1007/s10151-024-02940-4
15. Van Tol R.R., Kleijnen J., Watson A.J.M., Jongen J., Altomare D.F., Qvist N., et al. European Society of Coloproctology: Guideline for haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis*. 2020;22(6):650–62. DOI: 10.1111/codi.14975
16. Simillis C., Thoukididou S.N., Slesser A.A.F., Rasheed S., Tan E., Tekkis P.P. Systematic review and network meta-analysis comparing clinical outcomes and effectiveness of surgical treatments for haemorrhoids. *Br J Surg*. 2015;102(6):686–99. DOI: 10.1002/bjs.9913
17. Puia I.C., Puia A., Florea M.L., Cristea P.G., Stanca M., Fetti A., et al. Stapled hemorrhoidopexy: Technique and long term results. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(1):102–8. DOI: 10.21614/chirurgia.116.1.102
18. Gefen R., Handal A., Ben-Ezra C., Parnasa S.Y., Mizrahi I., Abu-Gazala M., et al. A patient tailored approach to the surgical treatment of hemorrhoids leads to equal satisfaction following hemorrhoidectomy, stapled hemorrhoidopexy or a combination of both. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):233. DOI: 10.1007/s00423-023-02969-3
19. Fathallah N., Fels A., Benfredj P., Pommaret E., Beaussier H., de Parades V. Long-term efficacy of artery ligation with mucopexy in hemorrhoidal disease: High recurrence rates but most patients satisfied. *J Gastrointest Surg*. 2023;27(9):1936–8. DOI: 10.1007/s11605-023-05667-z
20. Agbo P.S. Surgical management of hemorrhoids. *J Surg Tech Case Rep*. 2011;3(2):68–75. DOI: 10.4103/2006-8808.92797
21. Shanmugam V., Thaha M.A., Rabindranath K.S., Campbell K.L., Steele R.J., Loudon M.A. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD005034. DOI: 10.1002/14651858.CD005034.pub2

Information about the authors

Jeffrey Ariesta Putra* — Chief of Surgery Department, Panti Rapih Hospital, Full Time Lecturer of Faculty of Medicine, Universitas Negeri Yogyakarta.
Contact information: jeffrey.ap17@uny.ac.id;
Colombo, Sleman, Yogyakarta, 55281.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3143-0998>

Adeodatus Yuda Handaya — Associate Professor, Faculty of Medicine, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
Contact information: yudahandaya@ugm.ac.id;
Senolowo, Depok, Sleman, Yogyakarta, 55281.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-1955>

Heri Setyanto — Head of Indonesian Surgeon Association, Yogyakarta Chapter.
Contact information: h_setyanto70@yahoo.co.id;
Suryawijayan, Yogyakarta, 55142.

Mira Prawira — General Surgeon, Bali International Hospital.
Contact information: miraprawira@yahoo.co.id;
Sanur, Denpasar Selatan, Denpasar, 80227.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7227-0355>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Jeffrey Ariesta Putra, Adeodatus Yuda Handaya

Collection and processing of the material: Jeffrey Ariesta Putra, Mira Prawira

Statistical processing and bibliometric analysis: Jeffrey Ariesta Putra

Writing of the text: Jeffrey Ariesta Putra

Editing: Adeodatus Yuda Handaya, Heri Setyanto

Proof checking and approval with authors: all authors.

Сведения об авторах

Джеффри Ариеста Путра* — заведующий хирургическим отделением больницы Панти Рapiх, преподаватель медицинского факультета Университета Негери Джокарта.
Контактная информация: jeffrey.ap17@uny.ac.id;
Коломбо, Слеман, Джокарта, 55281.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3143-0998>

Адеодатус Юда Хандайя — доцент медицинского факультета Университета Гаджа Мада, Джокарта.
Контактная информация: yudahandaya@ugm.ac.id;
Сенолово, Депок, Слеман, Джокарта, 55281.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-1955>

Хери Сетьянто — Глава Индонезийской ассоциации хирургов, отделение Джокарты.
Контактная информация: h_setyanto70@yahoo.co.id;
Сурьявиджаян, Джокарта, 55142.

Мира Правира — хирург, Международная больница Бали.
Контактная информация: miraprawira@yahoo.co.id;
Санур, Денпасар Селатан, Денпасар, 80227.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7227-0355>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Джеффри Ариеста Путра, Адеодат Юда Хандайя

Сбор и обработка материалов: Джеффри Ариеста Путра, Мира Правира

Статистическая обработка и библиометрический анализ: Джеффри Ариеста Путра

Написание текста: Джеффри Ариеста Путра

Редактирование: Адеодат Юда Хандайя, Хери Сетьянто

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: все авторы.

Submitted: 16.05.2025 Accepted: 19.07.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 16.05.2025 Принята: 19.07.2025 Опубликовано: 29.08.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите, ассоциированном с раком желудка

А.В. Кононов¹, В.А. Рубцов¹, Е.В. Демидова², М.Н. Парыгина^{1*}, А.Г. Шиманская¹, С.И. Мозговой¹, Е.Г. Поморгайло¹, М.В. Маркелова¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

² АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р. п. Кольцово, Российская Федерация

Цель: оценка статуса микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка для определения возможности ее использования как предиктивного маркера канцерогенеза.

Материал и методы. В исследование включено две группы биоптатов слизистой оболочки желудка: группа 1 — 155 фрагментов слизистой оболочки дистантной зоны опухолевого роста, полученных из желудков, резецированных по поводу злокачественного новообразования; группа 2 — 100 фрагментов с признаками хронического гастрита, взятых у пациентов с диспептическими жалобами. Гастробиоптаты исследовали гистологическим, иммуногистохимическим методами с использованием мышинных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, разведение 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению). MSI исследовали методом мультиплексной ПЦР с получением ДНК-фрагментов микросателлитов (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) из парафиновых срезов и их анализа методом капиллярного электрофореза. Полученные данные обработаны с применением пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), представлены с использованием методов описательной, аналитической статистики.

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании во фрагментах слизистой оболочки желудка группы 1 выявлено 8 микросателлит-нестабильных случаев, в группе 2 — 0 случаев (отличия статистически значимы, $p = 0,024$). Все исследованные образцы ткани желудка расценили как микросателлит-стабильные по результатам ПЦР.

Выводы. Обнаружение MMR-дефицита в слизистой оболочке желудка дистантной зоны опухолевого роста и его отсутствие в морфологически сопоставимых фрагментах, полученных от пациентов с хроническим гастритом, может рассматриваться как подтверждение гипотезы о нарушениях в системе MMR как о раннем событии в канцерогенезе. Это, в свою очередь, может указывать на наличие потенциала исследования MMR-статуса как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Кононов А.В., Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В. Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите, ассоциированном с раком желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):48–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59>

Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer

Alexei V. Kononov¹, Vyacheslav A. Rubtsov¹, Elizaveta V. Demidova², Maria N. Parygina^{1*}, Anna G. Shimanskaya¹, Sergei I. Mozgovoi¹, Elena G. Pomorgailo¹, Marina V. Markelova¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² Vector-Best, Novosibirsk Region, Koltsovo, Russian Federation

Aim: to assess the microsatellite instability status in gastric mucosa to determine the possibility of its use as a predictive marker of carcinogenesis.

Material and methods. The study included two groups of gastric mucosa specimens: Group 1 — 155 mucosa fragments of the distant tumor growth zone obtained from stomachs resected for malignant neoplasms; Group 2 — 100 fragments with chronic gastritis taken from patients with dyspeptic complaints. Gastrobiopsy specimens were examined histologically, immunohistochemically using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic BioSystems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, dilution 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready to use). MSI was studied with multiplex PCR evaluation of DNA microsatellites (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) from paraffin sections, their analysis with capillary electrophoresis. The obtained data were processed with the Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA), presented using descriptive, analytical statistics.

Results. Immunohistochemical examination revealed 8 microsatellite-unstable cases in gastric mucosa specimens of Group 1 and 0 cases in Group 2 (statistically significant differences, $p = 0.024$). All studied gastric tissue samples were assessed as microsatellite-stable based on PCR results.

Conclusion. Detection of MMR deficiency in gastric mucosa of the distant tumor growth zone and its absence in morphologically comparable specimens obtained from patients with chronic gastritis may be considered as confirmation of the hypothesis of disturbances in the MMR system as an early event in carcinogenesis. This, in turn, may indicate the potential for studying MMR status as a component of a decision support system for assessing the risk of developing microsatellite-associated gastric cancer.

Keywords: microsatellite instability, chronic gastritis, precancerous lesions, intestinal metaplasia, atrophy, gastric cancer, cancer prediction

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

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

For citation: Kononov A.V., Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V. Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):48–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59>

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) является следствием абсолютного дефицита или дефекта функции генов системы восстановления несоответствий ДНК (mismatch repair, MMR): *MLH2*, *MSH3*, *MSH5*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS1* (*MLH2*), *MLH3* и/или *PMS2* (*MLH4*) [1, 2]. Продукты одноименных генов, белки системы MMR, объединяются попарно для детекции и устранения ошибок в структуре ДНК, появившихся в ходе репликации в tandemных стереотипных повторах групп нуклеотидов: микросателлитах и сводящихся к формированию избыточных цепочек неспаренных нуклеотидов [2, 3]. Дефект системы MMR приводит к накоплению в микросателлитах мутаций, что ведет к состоянию генетической нестабильности — гипермутабельности, или MSI [1–4]. Наиболее широко используемыми методами детекции MSI являются иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР), результаты которых могут различаться, что связано с гетерогенностью ИГХ окрашивания в пределах одной опухоли, вероятностью ложноположительных реакций вследствие дефектов преаналитического этапа ИГХ исследований, миссенс-мутациями в *MLH1* или *MSH6* генах, приводящими к наличию транслируемых белков с нормальной аффинностью к антителам, но не функционирующих,

и трудностью интерпретации экспрессии *MSH6*, связанной с очаговой потерей экспрессии и слабым окрашиванием в опухолевых клетках.

Наиболее часто нарушение функционирования одного или нескольких генов системы MMR из-за спорадических или наследственных мутаций, приводящее к дефициту MMR (dMMR), происходит в опухолях [2, 5, 6]. MSI определяется в большом количестве опухолей, в том числе в некоторых образцах рака желудка [5–7]. В ходе развития и прогрессирования рака желудка возникает множество генетических нарушений, что приводит к его высокому молекулярному разнообразию [7]. Существует целый ряд классификаций, основанных на молекулярном профиле опухолей желудка, среди которых наиболее известными являются классификации Азиатской группы по изучению рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) и группы «Атлас генома рака» (the Cancer Genome Atlas, TCGA) [8, 9]. Интересно, что, несмотря на их различия, в обеих классификациях выделяют отдельную категорию — рак желудка с MSI. Выделен он и в первой российской молекулярной классификации рака желудка [10]. Такое решение не случайно и определяется возможностью использования таргетной терапии для микросателлит-нестабильных опухолей [2, 11].

По данным различных работ, на рак желудка с MSI приходится от 8 до 25 % наблюдений

в зависимости от исследуемой когорты пациентов и методов детекции генетических изменений [7, 8]. Наряду с молекулярным фенотипом они объединены рядом общих черт: чаще ассоциированы с пожилым возрастом (≥ 65 лет), женским полом, локализацией опухоли в средней или нижней трети тела желудка. Наличие MSI не имеет достоверных фенотипических проявлений, хотя часть исследователей сообщает, что наиболее часто MSI-положительные опухоли фенотипически соответствуют муцинозной аденокарциноме, имеют выраженную инфильтрацию стромы лимфоцитами и, кроме того, характеризуются наличием выраженного полиморфизма клеток и экспрессией в них муцина 6 [7, 12, 13].

Однако в ряде работ продемонстрировано, что MSI может быть обнаружена не только при раке, но и при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка (СОЖ). По данным публикаций, уровень MSI при кишечной метаплазии варьирует от 3,2 до 63,3 %, при этом в ряде случаев определяется идентичный профиль MSI в очагах кишечной метаплазии, расположенных рядом с уже состоявшейся опухолью, и ткани опухоли [14–18]. Все приведенные исследования констатировали, что уровень MSI постепенно возрастает по мере развития предраковых изменений и их прогрессии в направлении рака желудка кишечного типа. Из этого наблюдения естественно возникает мысль: не может ли MSI быть причиной опухолевой трансформации очагов неполной кишечной метаплазии, действительно, по эпидемиологическим исследованиям часто ассоциированной с аденокарциномой, или же генетическая нестабильность может присутствовать в СОЖ и в отсутствие опухолевого роста?

Цель исследования: оценка статуса микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка для определения возможности ее использования как предиктивного маркера канцерогенеза.

Материалы и методы

Исследование проведено одномоментно методом поперечного среза. Объектами исследования явились биопсийный и операционный материал СОЖ. В группу 1 включили 155 фрагментов слизистой оболочки дистантной зоны опухолевого роста, полученных из желудков, резецированных по поводу состоявшегося злокачественного новообразования. Как дистантную зону рассматривали макроскопически неизмененную СОЖ на расстоянии $\geq 1,0$ см от визуализируемого края опухоли. Группу 2 составили 100 образцов СОЖ с разной степенью выраженности морфологических признаков хронического гастрита, взятые при фиброгастроуденоскопии у пациентов с диспептическими жалобами.

При оценке половозрастного распределения в первой группе медиана возраста пациентов (56 женщин, 99 мужчин) на момент проведения операции составила 63 года, минимальное

значение — 34 года, максимальное — 82 года. Во второй группе образцов (51 женщина, 49 мужчин) в сравнении с группой 1 возраст пациентов на момент забора биоптатов был ниже ($p = 0,001$) с возрастной медианой 58 лет, минимальным возрастом 23 года, максимальным — 81 год. При сравнении полового соотношения мужчины чаще встречались в группе 1 ($p = 0,02$).

Точки забора биоптатов СОЖ обеих групп соответствовали международному протоколу модифицированного варианта системы Маастрихт VI [19]. В исследование включали гастробиоптаты достаточного объема, содержащие не менее 10 желез. Гастробиоптаты ориентировали с применением адгезивной ориентационной подложки из ацетата целлюлозы [20]. Критерием правильной ориентировки являлись срезы, перпендикулярные поверхности слизистой оболочки и включающие желудочные валики, донные отделы желез и мышечную пластинку. Гистологическую проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике.

Были сформированы тканевые матрицы (мультиблоки) с использованием метода tissue microarray [21]. В каждый мультиблок помещали 20 фрагментов СОЖ, а также внешний контроль (фрагмент ткани микросателлит-нестабильной аденокарциномы толстой кишки), установленный в асимметричное положение, что позволяло осуществлять навигацию на срезах тканевой матрицы. С полученных мультиблоков формировали срезы толщиной 3–5 мкм.

Все образцы групп 1 и 2, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали гистологическим методом с определением морфологических признаков хронического гастрита на основе визуально-аналоговой шкалы модифицированной Сиднейской системы с полуколичественной (от 0 до 3) оценкой выраженности и активности воспаления, наличия атрофии, кишечной метаплазии [22].

Гистохимическое исследование с окраской альциановым голубым, диамином железа и ШИК-реакцией применяли для типирования кишечной метаплазии. Независимо от типа метаплазии окраска альциановым голубым при $pH = 2,5$ позволяла верифицировать наличие бокаловидных клеток, цитоплазма которых приобретала голубой/синий цвет за счет накопления муцинов. ШИК-положительная щеточная каемка высоких каемчатых клеток, расположенных между бокаловидными, указывала на кишечную метаплазию I типа (полную тонкокишечную). Для II типа кишечной метаплазии (полной толстокишечной) была характерна окраска апикальных частей высоких цилиндрических клеток между бокаловидными клетками в голубой/синий цвет при применении альцианового голубого ($pH = 2,5$). Типу III (неполной толстокишечной метаплазии) соответствовало обнаружение в апикальных отделах цитоплазмы эпителиоцитов,

Таблица 1. Сводная морфологическая характеристика образцов исследуемых групп
Table 1. Summary morphological characteristics of the corresponding groups samples

Показатели <i>Features</i>	Группа 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста) <i>Group 1</i> (<i>gastric mucosa of distant tumor growth zone</i>) <i>n</i> = 155	Группа 2 (СОЖ с признаками хронического гастрита) <i>Group 2</i> (<i>gastric ulcer with signs of chronic gastritis</i>) <i>n</i> = 100	Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
Воспаление / <i>Inflammation</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	3 (2 %)	11 (11 %)	<i>p</i> = 0,79
1 (слабое / <i>mild</i>)	51 (33 %)	54 (54 %)	
2 (умеренное / <i>moderate</i>)	88 (57 %)	32 (32 %)	
3 (выраженное / <i>severe</i>)	13 (8 %)	3 (3 %)	
Активность / <i>Activity</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	118 (76 %)	84 (84 %)	<i>p</i> = 0,38
1 (слабая / <i>mild</i>)	33 (21 %)	16 (16 %)	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	4 (3 %)	1 (1 %)	
Атрофия / <i>Atrophy</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	62 (40 %)	58 (58 %)	<i>p</i> = 0,82
1 (слабая / <i>mild</i>)	31 (20 %)	27 (27 %)	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	17 (11 %)	10 (10 %)	
3 (выраженная / <i>severe</i>)	45 (29 %)	6 (6 %)	
Кишечная метаплазия / <i>Intestinal metaplasia</i>			
нет / <i>no</i>	79 (51 %)	83 (83 %)	<i>p</i> = 0,44
тип I / <i>type I</i>	65 (42 %)	12 (12 %)	
тип II / <i>type II</i>	8 (5 %)	4 (4 %)	
тип III / <i>type III</i>	3 (2 %)	1 (1 %)	

расположенных между бокаловидными клетками, включений, окрашенных диаминоом железа в коричневый цвет.

При сравнении распределения морфологических характеристик образцов исследуемых групп статистически достоверных отличий обнаружено не было (табл. 1).

ИГХ исследование проводили на парафиновых срезах всех образцов исследуемых групп с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic Bio Systems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению); система детекции PolyVuePlus HRP/DAB (Diagnostic Bio Systems, США). Депарафинирование и регидратацию, высокотемпературную демаскировку антигенов с использованием EDTA буфера (pH 8,0), инкубацию с антителами проводили в соответствии с протоколом производителя. В качестве внутреннего положительного контроля реакции использовали лимфоциты воспалительного инфильтрата.

При анализе результатов ИГХ исследования как случай с сохранной системой MMR (MMR-профицитный, pMMR) расценивали образцы с диффузной ядерной экспрессией всех четырех белков системы MMR (MLH1, PMS2, MSH2

и MSH6) в эпителиоцитах, лимфоцитах воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ. При отсутствии ИГХ экспрессии ≥ 1 белков системы MMR в ядрах эпителиоцитов и наличии окрашивания ядер лимфоцитов воспалительного инфильтрата случай рассматривали как имеющий дефект системы MMR (MMR-дефицитный, dMMR). Интенсивность окрашивания не учитывали.

Для диагностики MSI-статуса использовали метод мультиплексной ПЦР на препаратах из 5 микротомных срезов с парафиновых блоков толщиной 4 мкм с предотвращением перекрестной контаминации образцов. Исследовали 100 образцов группы 1 и 25 образцов группы 2. Выделение ДНК проводили в режиме ручной пробоподготовки с использованием набора для выделения нуклеиновых кислот «ПараМаг» с последующей мультиплексной амплификацией выделенной ДНК для получения ДНК-фрагментов микросателлитов, тестируемых при диагностике MSI (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26). Полученную смесь ампликонов анализировали методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 с полимером POP-7 и 50-сантиметровыми капиллярами.

Визуализацию полученных данных проводили с использованием программы Gene Mapper, микросателлитные маркеры визуализировали в синем

(NR-24, BAT-26) и желтом (NR-27, NR-21, BAT-25) каналах детекции. При этом нестабильность в одном и более маркерах рассматривали как наличие MSI, при отсутствии нестабильных маркеров случай расценивали как микросателлит-стабильный.

Статистическую обработку данных выполняли в Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США), пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательную статистику представляли в виде медианы, максимального и минимального значения (количественные данные, распределение, отличающееся от нормального) и процентного соотношения (номинальные данные). Для анализа полученных данных использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Манна – Уитни, таблицы сопряженности.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 24.03.2023).

Результаты

Все образцы СОЖ, включенные в группу 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста), были исследованы ИГХ-методом для оценки белков системы MMR. В большинстве случаев экспрессия всех 4 белков была сохранена, однако в 8 случаях определялась очаговая утрата экспрессии и, соответственно, дефицит системы MMR. В 5 случаях отметили выпадение в паре MSH2/MSH6, в 1 случае — утрату экспрессии в паре MLH1/PMS2, 1 случай сочетал как утрату экспрессии в паре MLH1/PMS2, так и исчезновение белка MSH6, и в 1 случае была обнаружена изолированная

утрата экспрессии белка MSH6 в очаге кишечной метаплазии (рис. 1).

В группе 1 слизистой оболочки дистантной зоны валидные результаты при проведении оценки MSI-статуса получили для 95 образцов. По результатам оценки MSI-статуса все образцы слизистой оболочки дистантной зоны вне зависимости от наличия атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии, выраженности воспалительной инфильтрации собственной пластинки были оценены как микросателлит-стабильные (рис. 2).

Была проведена оценка распределения образцов с дефицитом системы MMR в зависимости от клинко-морфологических характеристик.

В подгруппе с дефицитом MMR соотношение пациентов мужского и женского пола составило 3:1 (6 мужчин, 2 женщины), тогда как в MMR-профицитной группе — 1,7:1 (93 мужчины, 54 женщины), однако данное различие не имеет статистической достоверности ($p = 0,43$). Возраст пациентов в подгруппе образцов с дефицитом MMR был несколько выше (от 49 до 76 лет, медиана — 58 лет) в сравнении с подгруппой pMMR (минимальное значение — 34 года, максимальное — 82 года, медиана — 63 года); различия также не имеют статистической достоверности ($p = 0,65$).

Проведено сопоставление распределения в зависимости от морфологических характеристик образцов группы дистантной зоны, в рамках которого отмечено преобладание в обеих группах случаев с умеренной выраженностью воспаления, а также наличие активности в микросателлит-стабильных случаях и отсутствие — в случаях с дефицитом

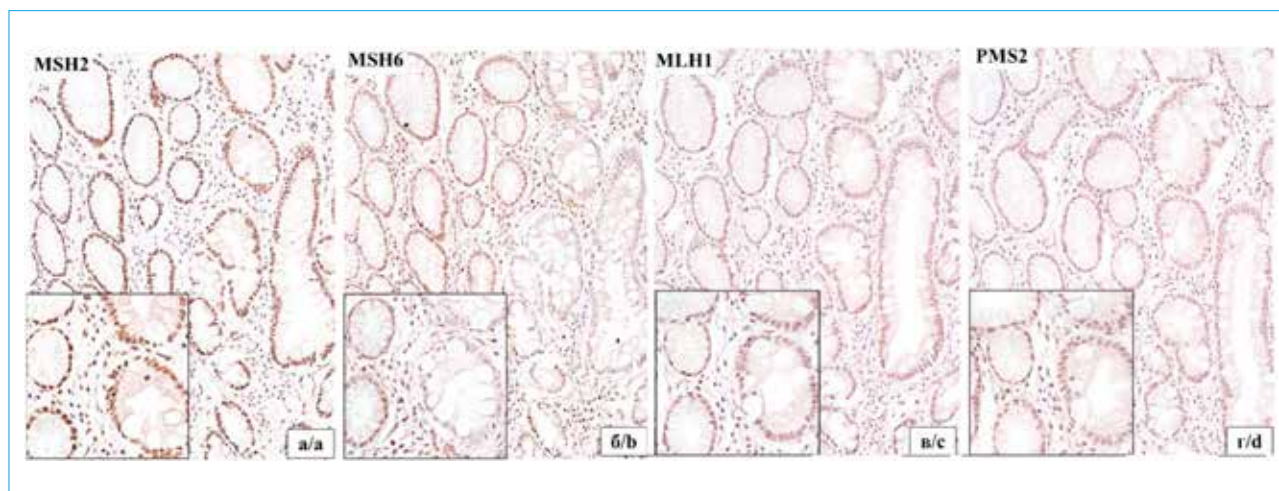


Рисунок 1. Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка (дистантная зона опухолевого роста) с очаговой утратой иммуногистохимической экспрессии белка MSH6: а — сохраненная ядерная экспрессия белка MSH2; б — утрата экспрессии белка MSH6 в очаге кишечной метаплазии; в — сохраненная ядерная экспрессия белка MLH1; г — сохраненная ядерная экспрессия белка PMS2. Увеличение $\times 200$ (врезки $\times 400$)

Figure 1. A gastric antral mucosa specimen (distant tumor growth zone) with focal loss of MSH6 protein immunohistochemical expression: a — preserved nuclear expression of MSH2 protein; b — loss of MSH6 protein expression in the intestinal metaplasia focus; c — preserved nuclear expression of MLH1 protein; d — preserved nuclear expression of PMS2 protein. Magnification $\times 200$ (inserts $\times 400$)

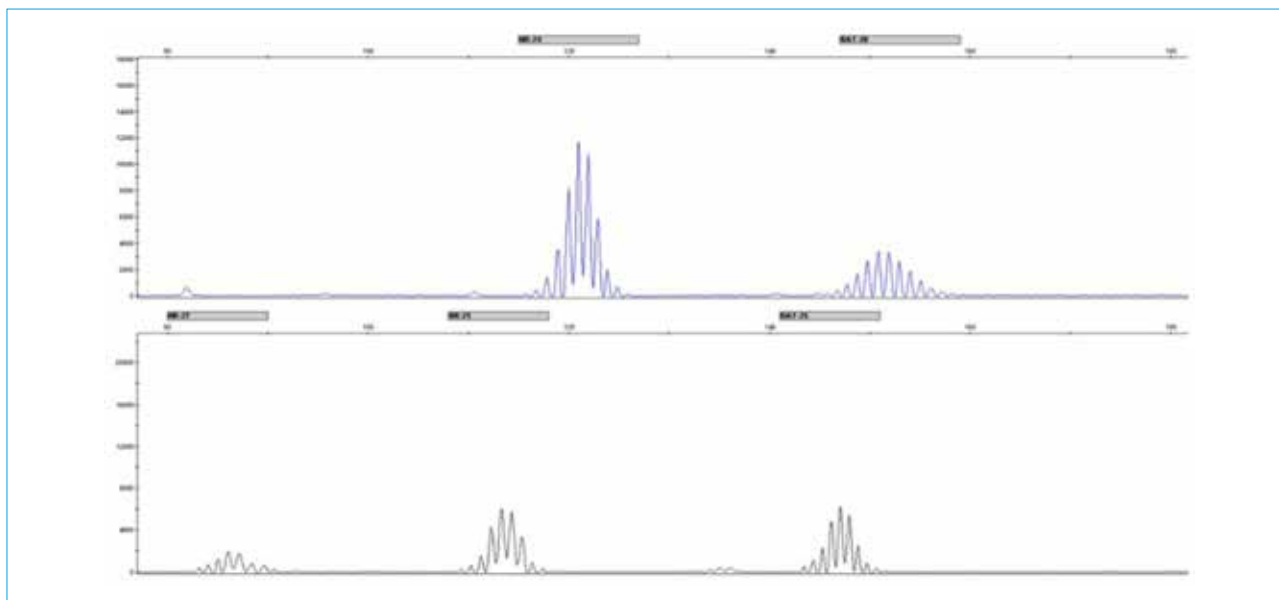


Рисунок 2. Отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS) в образце слизистой оболочки желудка дистантной зоны с наличием выраженной атрофии желез, полной (тип I) кишечной метаплазии

Figure 2. Absence of microsatellite instability (MSS) in a gastric mucosa specimen of the distant zone with the presence of severe atrophy, complete (type I) intestinal metaplasia

системы MMR; при этом разница в распределении статистически недостоверна ($p = 0,37$ и $p = 0,25$ соответственно). Интерес представляет статистически достоверно бо́льшая частота встречаемости неполной кишечной метаплазии (типы II и III) в образцах с дефицитом MMR ($p = 0,012$). При этом совокупное распределение атрофии (абсолютной и относительной (метапластической)) между подгруппами демонстрирует сопоставимые значения ($p = 0,64$) (табл. 2).

При оценке ИГХ-экспрессии белков системы MMR в биоптатах СОЖ во всех 100 образцах независимо от выраженности воспалительного инфильтрата собственной пластинки, активности, наличия и выраженности абсолютной атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом и атрофическом гастрите отмечена сохранная экспрессия белков MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, и, соответственно, профицит MMR (рис. 3).

Оценку MSI-статуса в биоптатах СОЖ при хроническом гастрите методом ПЦР провели в 25 биоптатах. Валидные результаты были получены для 23 биоптатов, два случая были исключены из дальнейших этапов исследования. По результатам проведенного анализа все случаи расценены как микросателлит-стабильные независимо от выраженности воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ, наличия и выраженности абсолютной атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии (рис. 4).

Таким образом, профицит системы MMR и отсутствие микросателлитной нестабильности

отмечены во всех исследованных случаях группы 2 биоптатов СОЖ (СОЖ с признаками хронического гастрита) независимо от выраженности морфологических проявлений хронического гастрита, в том числе наличия кишечной метаплазии.

Следующим этапом была проведена сравнительная оценка распределения статуса системы MMR в зависимости от принадлежности образца к группе 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста) и группе 2 (биоптаты СОЖ с признаками хронического гастрита). По результатам анализа были выявлены статистически значимые отличия распределения MSI в группе дистантной зоны в сравнении с группой биоптатов СОЖ, где такие случаи отсутствовали ($p = 0,024$) (табл. 3).

Обсуждение

При сопоставлении исследуемых групп по основным клинико-морфологическим характеристикам показателем, имеющим достоверные отличия, являлось только половозрастное распределение: отмечен более старший возраст и преобладание мужчин в группе дистантной зоны опухолевого роста в сравнении с группой биоптатов СОЖ. Не выявлено значимых отличий при анализе наличия и градации выраженности морфологических изменений, характеризующих хронический гастрит, в том числе атрофии и/или кишечной метаплазии, в исследуемых группах.

Таким образом, можно сделать вывод, что подобранные выборки образцов групп 1 и 2

Таблица 2. Сопоставление микросателлитного статуса с морфологическими характеристиками образцов группы дистантной зоны

Table 2. Comparison of microsatellite status with morphological characteristics of the distant tumor growth zone specimens

Показатели <i>Features</i>	Микросателлит-стабильные случаи (MSS) <i>Microsatellite stable cases (MSS) n = 147</i>	Микросателлит-нестабильные случаи (MSI) <i>Microsatellite unstable cases (MSI) n = 8</i>	Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
Воспаление / <i>Inflammation</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	3 (2 %)	0	<i>p</i> = 0,37
1 (слабое / <i>mild</i>)	50 (34 %)	1 (12,5 %)	
2 (умеренное / <i>moderate</i>)	81 (55 %)	7 (87,5 %)	
3 (выраженное / <i>severe</i>)	13 (9 %)	0	
Активность / <i>Activity</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	110 (75 %)	8 (100 %)	<i>p</i> = 0,25
1 (слабая / <i>mild</i>)	33 (22 %)	0	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	4 (3 %)	0	
3 (выраженная / <i>severe</i>)	0	0	
Атрофия / <i>Atrophy</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	60 (41 %)	2 (25 %)	<i>p</i> = 0,64
1 (слабая / <i>mild</i>)	30 (20 %)	1 (12,5 %)	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	16 (11 %)	1 (12,5 %)	
3 (выраженная / <i>severe</i>)	41 (28 %)	4 (50 %)	
Кишечная метаплазия / <i>Intestinal metaplasia</i>			
нет / <i>no</i>	76 (52 %)	3 (37,5 %)	<i>p</i> = 0,012
тип I / <i>type I</i>	62 (42 %)	3 (37,5 %)	
тип II / <i>type II</i>	7 (5 %)	1 (12,5 %)	
тип III / <i>type III</i>	2 (1 %)	1 (12,5 %)	

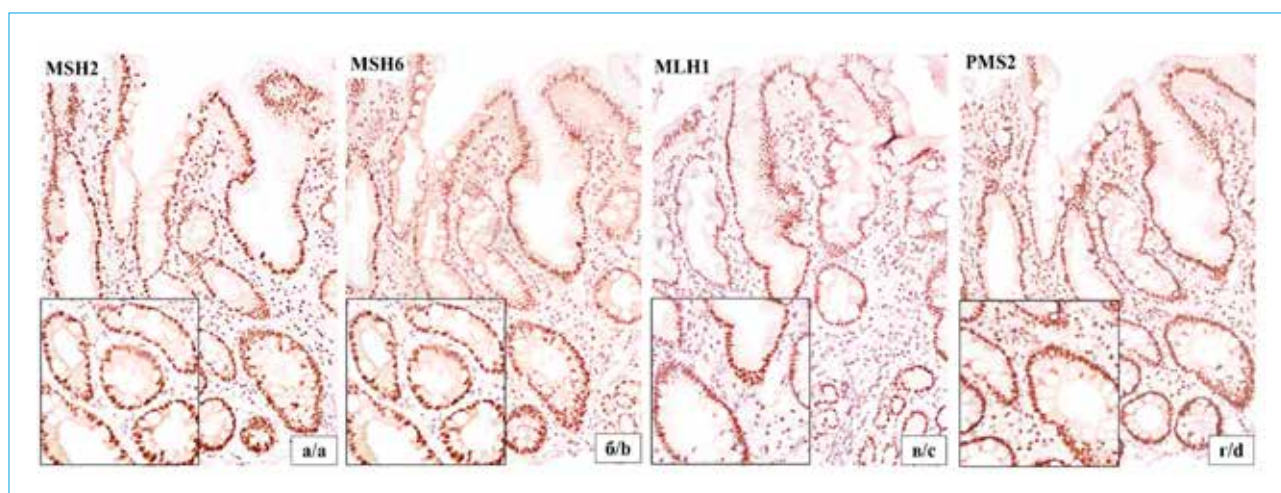


Рисунок 3. Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с полной (тип I) кишечной метаплазией: а — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; б — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6; в — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; г — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2. Увеличение $\times 200$ (врезки $\times 400$)

Figure 3. A gastric antral mucosa specimen with complete (type I) intestinal metaplasia: a — preserved nuclear expression of MSH2 protein; b — preserved nuclear expression of MSH6 protein; c — preserved nuclear expression of MLH1 protein; d — preserved nuclear expression of PMS2 protein. Magnification $\times 200$ (inserts $\times 400$)

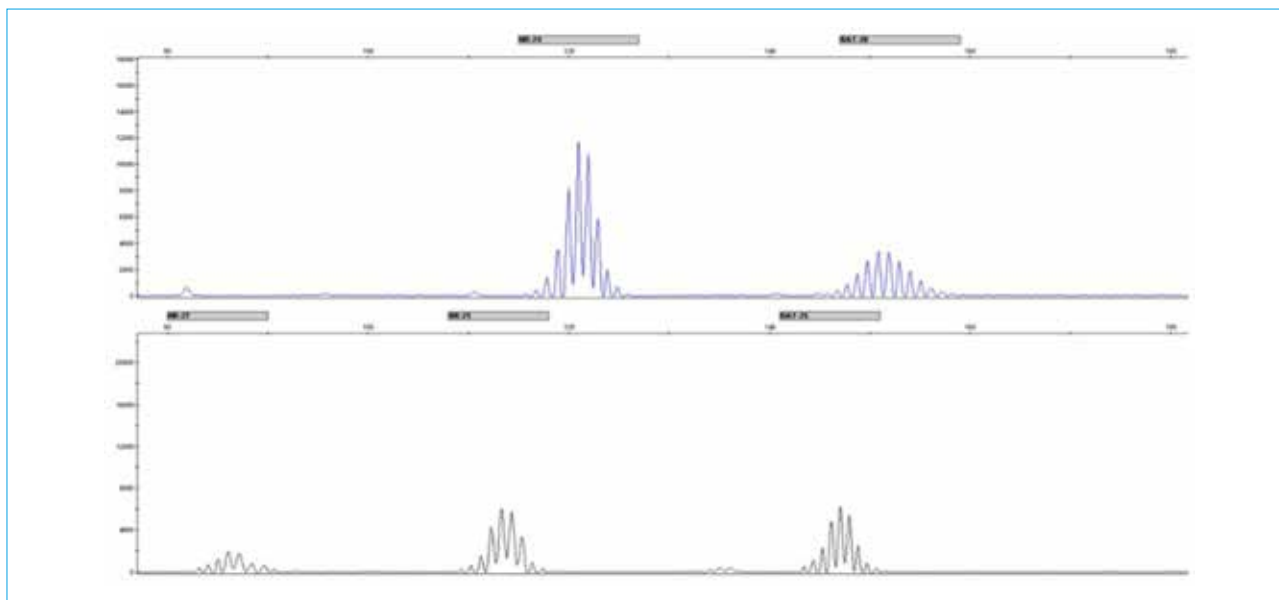


Рисунок 4. Отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS) в биоптате слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите со слабым воспалением без признаков активности, с наличием слабой атрофии желез без кишечной метаплазии

Figure 4. Absence of microsatellite instability (MSS) in a chronic gastritis mucosa specimen with mild inflammation without activity, with the presence of mild atrophy without intestinal metaplasia

Таблица 3. Сопоставление MMR-статуса образцов дистантной зоны и биоптатов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите

Table 3. Comparison of MMR status of distant zone samples and chronic gastritis mucosa specimens

	Группа 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста) <i>Group 1</i> (gastric mucosa of distant tumor growth zone)	Группа 2 (СОЖ с признаками хронического гастрита) <i>Group 2</i> (gastric ulcer with signs of chronic gastritis)	Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
dMMR	8	0	$p = 0,024$
pMMR	147	100	

демонстрируют сопоставимые клиничко-морфологические характеристики, не позволяющие разделить их на группы высокого и низкого риска развития рака желудка на основании классических систем, основанных на оценке наличия и выраженности атрофии и кишечной метаплазии. Это, в свою очередь, позволяет утверждать, что различие в MMR-статусе связано именно с ассоциацией образцов группы дистантной зоны с аденокарциномой, что априори маркирует более высокий риск развития рака желудка.

Отсутствие в группе биоптатов СОЖ с признаками хронического гастрита случаев с MSI в некоторой степени расходится с имеющимися в публикациях указаниями на ее обнаружение в СОЖ при кишечной метаплазии в отсутствие опухолевого роста. Однако наряду с такими исследованиями существуют и публикации, указывающие

на отсутствие MSI в СОЖ с предраковыми изменениями даже при наличии состоявшейся опухоли, что демонстрирует противоречивость и неоднозначность существующих данных [14, 15].

В образцах СОЖ дистантной зоны, где по результатам ИГХ- и ПЦР-исследования обнаружили MSI, дополнительно провели оценку ИГХ-экспрессии белков и MSI-статуса методом ПЦР в ткани опухоли. Результатом стало обнаружение в 7 из 8 образцов дефицита системы MMR и детекция MSI в 6 случаях. Все обнаруженные dMMR и MSI случаи гистологически соответствовали высоко- либо низкодифференцированной тубулярной аденокарциноме. В единственном случае, продемонстрировавшем как микросателлитную стабильность при ПЦР-исследовании, так и профицит системы MMR при ИГХ-оценке, опухоль была представлена перстневидноклеточной карциномой.

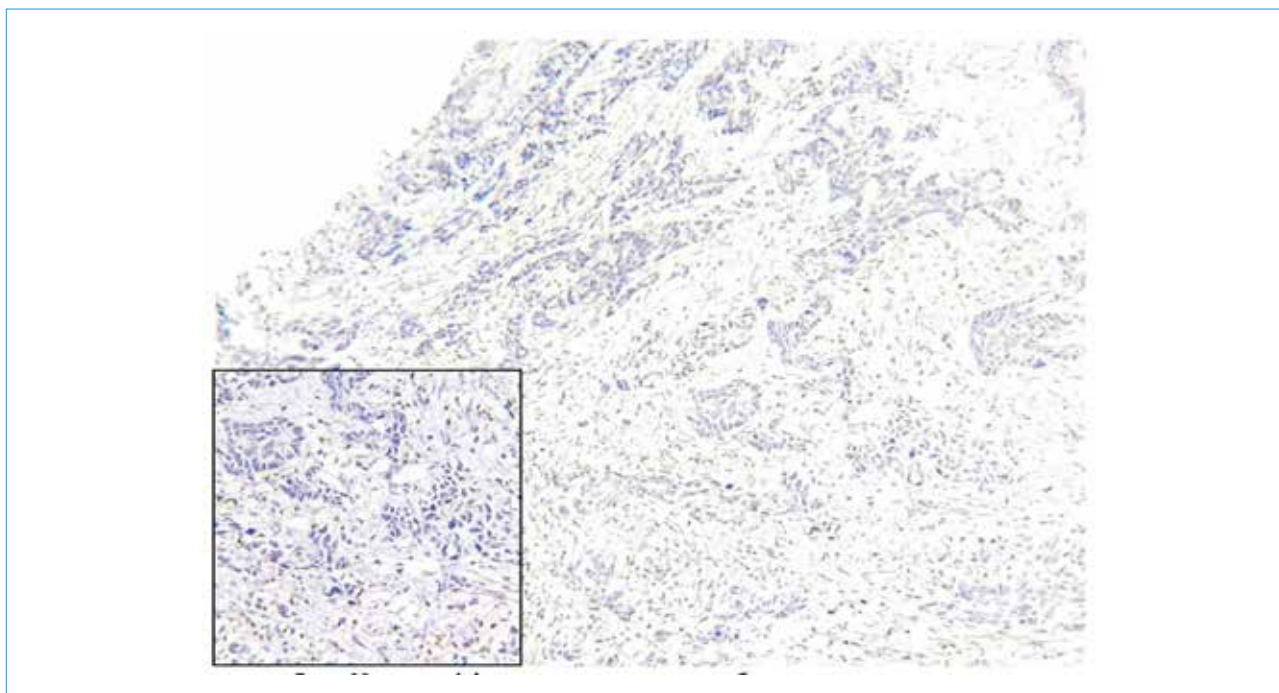


Рисунок 5. Низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома. Утрата экспрессии белка MSH6. Увеличение $\times 200$ (врезка $\times 400$). Случай, соответствующий образцу слизистой оболочки дистантной зоны с очаговой утратой экспрессии белка MSH6

Figure 5. Poorly differentiated tubular adenocarcinoma. Loss of MSH6 protein expression. Magnification $\times 200$ (inset $\times 400$). Case corresponding to distant zone gastric mucosa specimen with focal loss of MSH6 protein expression

Данный случай наличия дефицита системы MMR в СОЖ дистантной зоны при микросателлитной стабильности ткани опухоли, с учетом существующих сведений о различиях молекулярных событий, лежащих в основе развития дискогезивных карцином и рака желудка, ассоциированного с MSI, вероятно, следует интерпретировать как пример параллельного развития различных молекулярных каскадов канцерогенеза в желудке.

Второй случай, характеризующийся микросателлит-стабильным статусом при дефиците системы MMR за счет изолированного исчезновения экспрессии белка MSH6, был представлен низкодифференцированной тубулярной аденокарциномой (рис. 5).

Вероятно, отсутствие микросателлитной нестабильности по результатам ПЦР в этом и других образцах, показавших дефицит системы MMR, но микросателлитную стабильность, отчасти можно объяснить замещением их функций другими белками системы MMR и, соответственно, предотвращением формирования микросателлитных повторов. Так, в ряде публикаций отражено несоответствие MMR и MSI-статуса, связанное с мутациями в гене *MSH6*, приводящими, соответственно, к утрате ИГХ экспрессии его белка [23–25]. При этом отмечалось отсутствие микросателлитной нестабильности образцов при ПЦР исследовании, что сопоставимо с полученными нами результатами.

Распределение MMR-дефицитных случаев среди образцов СОЖ дистантной зоны достоверно отличается от результатов, полученных в группе биоптатов СОЖ с сопоставимыми морфологическими признаками хронического гастрита. Дефицит системы MMR в образцах дистантной зоны, которая в соответствии с теорией опухолевого поля ассоциирована с аденокарциномой, может рассматриваться как подтверждение гипотезы, что нарушения в системе MMR являются ранним событием в канцерогенезе и указывают на высокий риск развития рака желудка, ассоциированного с MSI.

Интерес представляет полиморфизм маркера NR-21, обнаруженный в одном образце дистантной зоны опухолевого роста с признаками хронического гастрита (наличием слабого воспаления и активности, умеренной атрофией желез с наличием полной кишечной метаплазии) (рис. 6).

Данная находка согласуется с имеющимися в сопоставимой работе данными о преимущественном обнаружении полиморфизма маркера NR-21 в образцах СОЖ при хроническом гастрите в отсутствие MSI [26]. Соответствующий данному образцу фрагмент опухоли гистологически был оценен как низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома и также оказался микросателлит-стабильным. Оба образца при ИГХ-исследовании имели сохранную экспрессию всех 4 белков и, соответственно, расценивались как pMMR.

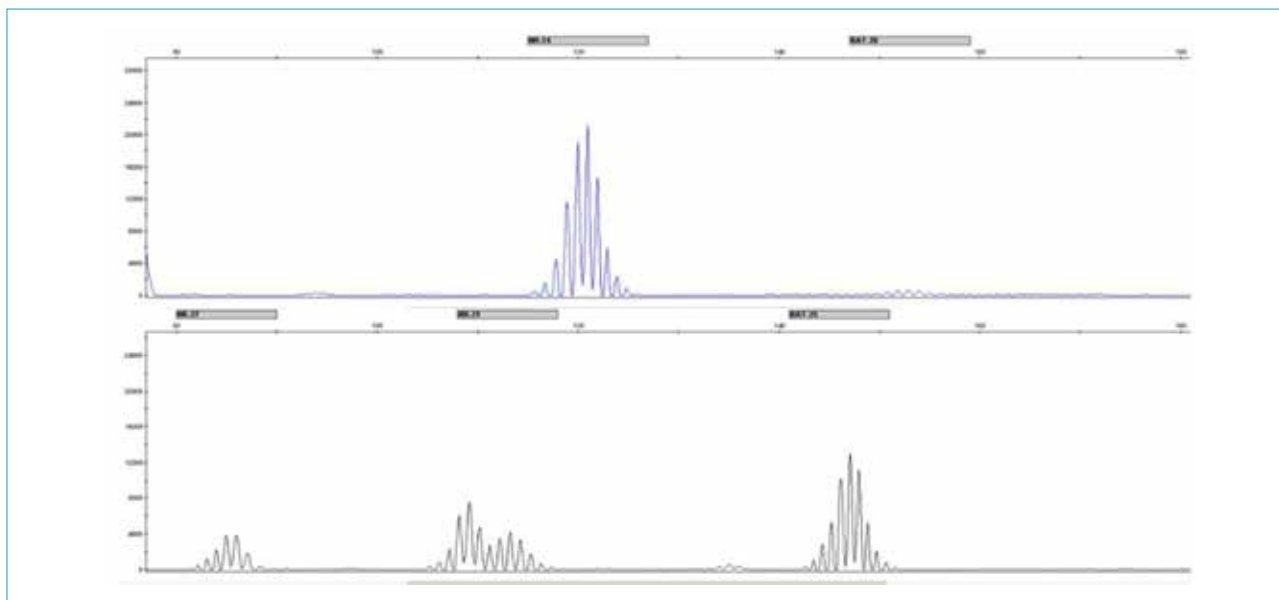


Рисунок 6. Образец дистантной зоны опухолевого роста с наличием умеренной атрофии желез, полной (тип I) кишечной метаплазии. MSS при наличии полиморфизма маркера NR-21

Figure 6. A gastric mucosa specimen of the distant tumor growth zone with moderate atrophy, complete (type I) intestinal metaplasia. MSS in the presence of NR-21 marker polymorphism

Случаи полиморфизма маркера могут графически симулировать MSI, что в части случаев при неправильной интерпретации может быть ошибочно распознано как наличие MSI и быть основой возникновения ложноположительных случаев.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что высокая точность и специфичность делают определение микросателлитного статуса методом ПЦР оптимальным выбором диагностики MSI в ткани опухоли для назначения таргетной терапии. В то же время исключена возможность использования данного метода для скрининговой оценки риска развития рака желудка на ранних, возможно, обратимых этапах каскада канцерогенеза, тогда как ИГХ-исследование позволяет выявить нарушение экспрессии белков и дефицит системы MMR уже при ранних предраковых изменениях, таких как хронический атрофический гастрит, что указывает на возможный потенциал ИГХ-оценки системы MMR как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с MSI.

Заключение

Обнаружение MMR-дефицита в слизистой оболочке желудка дистантной зоны опухолевого роста и его отсутствие в морфологически сопоставимых фрагментах слизистой оболочки желудка, полученных от пациентов с хроническим гастритом, может рассматриваться как подтверждение гипотезы о нарушениях в системе MMR как о раннем событии в канцерогенезе. Это, в свою очередь, может указывать на наличие потенциала исследования MMR-статуса как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью.

В соответствии с полученными данными оценка микросателлитной нестабильности, являющейся следствием и, в некотором смысле, вторичным событием по отношению к нарушению работы белков системы MMR, методом ПЦР демонстрирует меньший потенциал в качестве метода определения риска развития MSI-ассоциированного варианта рака желудка по сравнению с иммуногистохимической оценкой экспрессии белков системы MMR.

Литература / References

1. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
2. Yamamoto H., Watanabe Y., Arai H., Umemoto K., Tateishi K., Sunakawa Y. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Sci.* 2024;115(6):1738–48. DOI: 10.1111/cas.16160
3. Olave M.C., Graham R.P. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015

4. Randrian V., Evrard C., Tougeron D. Microsatellite instability in colorectal cancers: Carcinogenesis, neo-antigens, immuno-resistance and emerging therapies. *Cancers*. 2021;13(12):3063. DOI: 10.3390/cancers13123063
5. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733
6. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
7. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC, 2019.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
9. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–56. DOI: 10.1038/nm.3850
10. Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии*. 2022;84(6):5–15. [Danilova N.V., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Arkhiv Patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/ptol2022840615
11. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., Chao J., Cooke D., Corvera C., et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):167–92. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008
12. Kim J.-Y., Shin N.R., Kim A., Lee H.J., Park W.Y., Kim J.Y., et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: A reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol*. 2013;47(1):28–35. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.28
13. Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.-M., Haag J., Böger C., Krüger S., et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: Urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(1):12–24. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000264
14. Fang D.C., Jass J.R., Wang D.X., Zhou X.D., Luo Y.H., Young J. Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability. *J Clin Pathol*. 1999;52(7):504–8. DOI: 10.1136/jcp.52.7.504
15. Hamamoto T., Yokozaki H., Semba S., Yasui W., Yunotani S., Miyazaki K., et al. Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol*. 1997;50(10):841–6. DOI: 10.1136/jcp.50.10.841
16. Kobayashi K., Okamoto T., Takayama S., Akiyama M., Ohno T., Yamada H. Genetic instability in intestinal metaplasia is a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer*. 2000;36(9):1113–9. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00066-6
17. Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G., Graham D.Y., Sepulveda A.R. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156(2):537–43. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64758-X
18. Garay J., Bravo J.C., Correa P., Schneider B.G. Infrequency of microsatellite instability in complete and incomplete gastric intestinal metaplasia. *Hum Pathol*. 2004;35(1):102–6. DOI: 10.1016/j.humpath.2003.08.023
19. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
20. Парыгина М.Н., Поморгайло Е.Г., Шиманская А.Г., Панюшкин Л.В., Мозговой С.И., Кононов А.В. Сравнительная оценка способов ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;14(1):151–6. [Parygina M.N., Pomorgailo E.G., Shimanaskaya A.G., Panyushkin L.V., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. A comparative assessment of technics for the orientation of gastric biopsy samples. *Journal of New Medical Technologies. eEdition* 2020;14(1):151–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16588
21. Koo M., Squires J.M., Ying D., Huang J. Making a tissue microarray. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:313–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_27
22. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
23. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S. Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021;95:102175. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102175
24. Luchini C., Bibeau F., Ligtgenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
25. van der Werf't Lam A.S., Terlouw D., Tops C.M., van Kan M.S., van Hest L.P., Gille H.J.P., et al. Discordant staining patterns and microsatellite results in tumors of MSH6 pathogenic variant carriers. *Mod Pathol*. 2023;36(9):100240. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100240
26. Najjar Sadeghi R., Sahba N., Vahedi M., Reza Mohebbi S., Reza Zali M. Association of intron and exon polymorphisms of p53 gene in Iranian patients with gastritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6 (Suppl 1): S45–51.

Сведения об авторах

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

Information about the authors

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

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

Демидова Елизавета Вячеславовна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, лаборатория ПЦР, АО «Вектор-Бест».
Контактная информация: DemidovaE@vector-best.ru;
630117, г. Новосибирск-117, а/я 492.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9957-5889>

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

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

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

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

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

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кононов А.В.
Сбор и обработка материалов: Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Маркелова М.В.
Статистическая обработка: Рубцов В.А., Мозговой С.И.
Написание текста: Рубцов В.А., Парыгина М.Н.
Редактирование: Демидова Е.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Парыгина М.Н.

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

Elizaveta V. Demidova — Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, PCR Laboratory, Vector-Best.
Contact information: DemidovaE@vector-best.ru;
630117, Novosibirsk-117, P.O. Box 492.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9957-5889>

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

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

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

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

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

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kononov A.V.
Collection and processing of the material: Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Markelova M.V.
Statistical processing: Rubtsov V.A., Mozgovoi S.I.
Writing of the text: Rubtsov V.A., Parygina M.N.
Editing: Demidova E.V., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G.
Proof checking and approval with authors: Parygina M.N.

Поступила: 29.11.2024 Принята: 25.01.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 29.11.2024 Accepted: 25.01.2025 Published: 29.08.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer

Alexei V. Kononov¹, Vyacheslav A. Rubtsov¹, Elizaveta V. Demidova², Maria N. Parygina^{1*}, Anna G. Shimanskaya¹, Sergei I. Mozgovoi¹, Elena G. Pomorgailo¹, Marina V. Markelova¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² Vector-Best, Novosibirsk Region, Koltsovo, Russian Federation

Aim: to assess the microsatellite instability status in gastric mucosa to determine the possibility of its use as a predictive marker of carcinogenesis.

Material and methods. The study included two groups of gastric mucosa specimens: Group 1 — 155 mucosa fragments of the distant tumor growth zone obtained from stomachs resected for malignant neoplasms; Group 2 — 100 fragments with chronic gastritis taken from patients with dyspeptic complaints. Gastrobiopsy specimens were examined histologically, immunohistochemically using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic BioSystems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, dilution 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready to use). MSI was studied with multiplex PCR evaluation of DNA microsatellites (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) from paraffin sections, their analysis with capillary electrophoresis. The obtained data were processed with the Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA), presented using descriptive, analytical statistics.

Results. Immunohistochemical examination revealed 8 microsatellite-unstable cases in gastric mucosa specimens of Group 1 and 0 cases in Group 2 (statistically significant differences, $p = 0.024$). All studied gastric tissue samples were assessed as microsatellite-stable based on PCR results.

Conclusion. Detection of MMR deficiency in gastric mucosa of the distant tumor growth zone and its absence in morphologically comparable specimens obtained from patients with chronic gastritis may be considered as confirmation of the hypothesis of disturbances in the MMR system as an early event in carcinogenesis. This, in turn, may indicate the potential for studying MMR status as a component of a decision support system for assessing the risk of developing microsatellite-associated gastric cancer.

Keywords: microsatellite instability, chronic gastritis, precancerous lesions, intestinal metaplasia, atrophy, gastric cancer, cancer prediction

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

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

For citation: Kononov A.V., Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V. Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):48–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59>

Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите, ассоциированном с раком желудка

А.В. Кононов¹, В.А. Рубцов¹, Е.В. Демидова², М.Н. Парыгина^{1*}, А.Г. Шиманская¹, С.И. Мозговой¹, Е.Г. Поморгайло¹, М.В. Маркелова¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

² АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р. п. Кольцово, Российская Федерация

Цель: оценка статуса микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка для определения возможности ее использования как предиктивного маркера канцерогенеза.

Материал и методы. В исследование включено две группы биоптатов слизистой оболочки желудка: группа 1 — 155 фрагментов слизистой оболочки дистантной зоны опухолевого роста, полученных из желудков, резецированных по поводу злокачественного новообразования; группа 2 — 100 фрагментов с признаками хронического гастрита, взятых у пациентов с диспептическими жалобами. Гастробиоптаты исследовали гистологическим, иммуногистохимическим методами с использованием мышиных моноклональных антител

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

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании во фрагментах слизистой оболочки желудка группы 1 выявлено 8 микросателлит-нестабильных случаев, в группе 2 — 0 случаев (отличия статистически значимы, $p = 0,024$). Все исследованные образцы ткани желудка расценили как микросателлит-стабильные по результатам ПЦР.

Выводы. Обнаружение MMR-дефицита в слизистой оболочке желудка дистантной зоны опухолевого роста и его отсутствие в морфологически сопоставимых фрагментах, полученных от пациентов с хроническим гастритом, может рассматриваться как подтверждение гипотезы о нарушениях в системе MMR как о раннем событии в канцерогенезе. Это, в свою очередь, может указывать на наличие потенциала исследования MMR-статуса как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью.

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Кононов А.В., Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В. Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите, ассоциированном с раком желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):48–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59>

Microsatellite instability (MSI) is a consequence of an absolute deficiency or defect in the function of the DNA mismatch repair system (MMR) genes: *MSH2*, *MSH3*, *MSH5*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS1* (*MLH2*), *MLH3* and/or *PMS2* (*MLH4*) [1, 2]. The MMR system proteins are combined in pairs to detect and eliminate the DNA structure errors appearing during replication in tandem stereotypical repeats of nucleotide groups — microsatellites and leading to the excess chains of unpaired nucleotides formation [2, 3]. The MMR system defect leads to the accumulation of mutations in microsatellites and to a state of genetic instability — hypermutability or MSI [1–4]. The most widely used methods for MSI detection are immunohistochemistry (IHC) and polymerase chain reaction (PCR). Their results may vary due to heterogeneity of IHC staining within a single tumor, false-positive reactions due to defects in the preanalytical stage of IHC studies, missense mutations in the *MLH1* or *MSH6* genes leading to the presence of translated but non-functional proteins with normal affinity for antibodies and the difficulty of interpreting *MSH6* expression associated with focal loss of expression and weak staining in tumor cells.

Dysfunction of one or more MMR system genes leading to MMR deficiency (dMMR) most often occurs in tumors due to sporadic or inherited mutations [2, 5, 6]. MSI is detected in a large number of tumors including gastric cancer [5–7]. Numerous genetic abnormalities occur during the gastric cancer development and progression leading to its high molecular diversity [7]. There is a number of gastric cancer molecular classifications. The most commonly used are the Asian Cancer Research Group (ACRG) and the Cancer Genome Atlas (TCGA) classifications [8, 9]. Interestingly, despite their differences both of them distinguish a separate category — gastric cancer with MSI. It is also distinguished in the first Russian gastric cancer molecular classification [10]. This decision is not accidental and is determined by the possibility of targeted therapy for microsatellite-unstable tumors [2, 11].

According to various studies, gastric cancer with MSI accounts for 8 to 25 % of observations depending on the studied cohort of patients and genetic changes detection methods [7, 8]. Along with the molecular phenotype they are united by a number of common features: more often associated with old age (≥ 65 years), female gender

and tumor localization in the middle or lower third of the stomach corpus. The MSI presence does not have reliable phenotypic manifestations, although some researchers report that more often MSI-positive tumors phenotypically correspond to mucinous adenocarcinoma, have pronounced stromal infiltration with lymphocytes and characterized by the presence of pronounced cell polymorphism and expression of mucin 6 [7, 12, 13].

However, a number of studies have demonstrated MSI can be found not only in cancer, but also in the gastric mucosa (GM) precancerous lesions. According to published data, the MSI level in intestinal metaplasia varies from 3.2 to 63.3 %, while in some cases an identical MSI profile is determined in the foci of intestinal metaplasia near an already established tumor and tumor tissue [14–18]. All the studies cited have stated that the MSI level gradually increases as precancerous lesions progress toward intestinal-type gastric cancer. This observation naturally raises the question: could MSI be the cause of tumor transformation of foci of incomplete intestinal metaplasia which is often associated with adenocarcinoma according to epidemiological studies or could genetic instability present in the GM even in the absence of tumor growth?

The aim of the study was to assess the microsatellite instability status in the gastric mucosa to determine the possibility of its use as a predictive marker of carcinogenesis.

Materials and methods

The study was conducted at one stage using the cross-sectional method. The objects of the study were GM biopsy samples. Group 1 included 155 GM specimens of the distant tumor growth zone obtained from stomachs resected for an established gastric cancer. Macroscopically unchanged GM at a distance of ≥ 1.0 cm from the visualized tumor edge was considered as a distant zone. Group 2 consisted of 100 GM specimens with chronic gastritis taken during fibrogastroduodenoscopy in patients with dyspeptic complaints.

In Group 1 the median age of patients (56 women, 99 men) at the time of surgery was 63 years with the minimum value 34 years, the maximum – 82 years. In Group 2 (51 women, 49 men) the age of patients at the time of biopsy sampling was lower ($p = 0.001$) compared to Group 1 with an age median of 58 years, a

minimum age of 23 years and a maximum of 81 years. Men were more common in Group 1 ($p = 0.02$).

The sampling points for GM biopsy in both groups complied with the international protocol of the modified Maastricht VI guidelines [19]. The study included GM samples of sufficient volume containing at least 10 glands. The gastric biopsy samples were oriented using an adhesive orientation pad made of cellulose acetate [20]. The correct orientation criterion was sections perpendicular to the GM surface including the gastric ridges, the bottom sections of the glands and the muscularis mucosa. Histological processing of the material, embedding in paraffin, preparation of paraffin sections and staining with hematoxylin and eosin were carried out according to the generally accepted method.

Tissue matrices (multiblocks) were formed using the tissue microarray method [21]. Each multiblock contained 20 GM fragments as well as an external control (a tissue of microsatellite-unstable colon adenocarcinoma) installed in an asymmetric position to allow navigation on the tissue sections. 3–5 μm sections were formed from the multiblocks.

All samples of Groups 1 and 2 stained with hematoxylin and eosin were examined histologically according to the visual analogue scale of the modified Sydney system for chronic gastritis with a semi-quantitative (from 0 to 3) assessment of the severity and activity of inflammation, the presence of atrophy, intestinal metaplasia [22].

Histochemical examination with Alcian blue, iron diamine and PAS reaction staining was used for intestinal metaplasia typing. Alcian blue at pH 2.5 verified the presence of goblet cells regardless of the metaplasia type staining their cytoplasm blue due to the accumulation of mucins. A PAS-positive brush border of tall bordered cells between the goblet cells indicated intestinal metaplasia type I (complete small intestinal-type). Type II intestinal metaplasia (complete colonic-type) was characterized by the blue staining of the apical parts of tall cylindrical cells between the goblet cells with Alcian blue (pH 2.5). Type III (incomplete colonic-type) corresponded to the detection of inclusions brown stained with iron diamine in the apical parts of the cytoplasm of epithelial cells located between goblet cells.

No statistically significant differences were found comparing the distribution of the studied groups samples morphological characteristics (Table 1).

Table 1. Summary morphological characteristics of the corresponding groups samples
Таблица 1. Сводная морфологическая характеристика образцов исследуемых групп

Features <i>Показатели</i>	Group 1 (gastric mucosa of distant tumor growth zone) <i>Группа 1</i> (<i>СОЖ</i> дистантной зоны опухолевого роста) <i>n</i> = 155	Group 2 (gastric ulcer with signs of chronic gastritis) <i>Группа 2</i> (<i>СОЖ</i> с признаками хронического гастрита) <i>n</i> = 100	Fisher's exact test Точный критерий Фишера
Inflammation / <i>Воспаление</i>			
0 (no / <i>нет</i>)	3 (2 %)	11 (11 %)	<i>p</i> = 0.79
1 (mild / <i>слабое</i>)	51 (33 %)	54 (54 %)	
2 (moderate / <i>умеренное</i>)	88 (57 %)	32 (32 %)	
3 (severe / <i>выраженное</i>)	13 (8 %)	3 (3 %)	
Activity / <i>Активность</i>			
0 (no / <i>нет</i>)	118 (76 %)	84 (84 %)	<i>p</i> = 0.38
1 (mild / <i>слабое</i>)	33 (21 %)	16 (16 %)	
2 (moderate / <i>умеренное</i>)	4 (3 %)	1 (1 %)	
Atrophy / <i>Атрофия</i>			
0 (no / <i>нет</i>)	62 (40 %)	58 (58 %)	<i>p</i> = 0.82
1 (mild / <i>слабое</i>)	31 (20 %)	27 (27 %)	
2 (moderate / <i>умеренное</i>)	17 (11 %)	10 (10 %)	
3 (severe / <i>выраженное</i>)	45 (29 %)	6 (6 %)	
Intestinal metaplasia / <i>Кишечная метаплазия</i>			
no / <i>нет</i>	79 (51 %)	83 (83 %)	<i>p</i> = 0.44
type I / <i>тип I</i>	65 (42 %)	12 (12 %)	
type II / <i>тип II</i>	8 (5 %)	4 (4 %)	
type III / <i>тип III</i>	3 (2 %)	1 (1 %)	

IHC study was performed on paraffin sections of all studied samples using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic Bio Systems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready for use); PolyVuePlus HRP/DAB detection system (Diagnostic Bio Systems, USA). Deparaffinization and rehydration, high-temperature unmasking of antigens using EDTA buffer (pH 8.0), incubation with antibodies were performed according to the manufacturer's protocol. The inflammatory infiltrate lymphocytes were used as an internal positive control of the reaction.

Samples with diffuse nuclear expression of all four MMR system proteins (MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6) in epithelial cells and lymphocytes of the GM lamina propria inflammatory infiltrate were considered as a case with an intact MMR system (MMR-positive, pMMR). In the absence of IHC expression of ≥ 1 MMR system protein in the epithelial cells nuclei and the presence of nuclear staining in the inflammatory infiltrate lymphocytes the case was considered as having the MMR system defect

(MMR-deficient, dMMR). The staining intensity was not considered.

MSI status was assessed by the multiplex PCR method on preparations from 5 microtome sections from paraffin block with a thickness of 4 μ m with the prevention of cross-contamination of the samples. A total of 100 samples from Group 1 and 25 samples from Group 2 were analyzed. DNA extraction was performed using manual sample preparation with the ParaMag nucleic acid extraction kit, followed by multiplex amplification of the extracted DNA to obtain DNA fragments of microsatellites tested for MSI diagnostics (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26). The resulting mixture of amplicons was analyzed by capillary electrophoresis on an Applied Biosystems 3500 genetic analyzer with POP-7 polymer and 50-cm capillaries.

The obtained data were visualized using the Gene Mapper program; microsatellite markers were visualized in the blue (NR-24, BAT-26) and yellow (NR-27, NR-21, BAT-25) detection channels. In this case, instability in one or more markers was considered as the presence of MSI. In the absence of unstable markers the case was assessed as microsatellite-stable.

Statistical data processing was performed in Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., USA), Statistica 10.0 package (StatSoft Inc., USA). Descriptive statistics were presented as a median, maximum and minimum values (quantitative data, distribution different from normal) and percentage (nominal data). To analyze the obtained data Pearson's chi-square (χ^2), Fisher's exact test, Mann – Whitney test, contingency tables were used.

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

Results

All GM samples of Group 1 (GM of the distant tumor growth zone) were examined by IHC to evaluate the MMR system proteins. In most cases expression of all 4 proteins was preserved but in 8 cases focal loss of expression and accordingly the MMR system deficiency were determined. In 5 cases loss of expression in the MSH2/MSH6 pair was noted, in 1 case – loss of expression in the MLH1/PMS2 pair, 1 case combined loss of expression in the MLH1/PMS2 pair and disappearance of the MSH6 protein and in 1 case isolated loss of MSH6 protein expression was detected in the focus of intestinal metaplasia (Fig. 1).

In Group 1 of the distant zone GM valid results in the MSI status PCR assessment were obtained for 95 samples. All distant zone GM samples were assessed as microsatellite-stable regardless of the presence of atrophy, presence and type of intestinal metaplasia and severity of inflammation according to the results of the MSI status assessment (Fig. 2).

The distribution of MMR-deficient samples was assessed depending on clinical and morphological characteristics.

The ratio of male to female patients was 3:1 (6 men, 2 women) in the MMR-deficient subgroup, while in the MMR-surplus group it was 1.7:1 (93 men, 54 women), but this difference was statistically insignificant ($p = 0.43$). The age of patients in the dMMR subgroup was slightly higher (from 49 to 76 years, median – 58 years) compared to the pMMR subgroup (minimum value – 34 years, maximum – 82 years, median – 63 years); the differences are also statistically insignificant ($p = 0.65$).

A comparison of the morphological characteristics of the distant zone GM samples was carried out. A predominance of cases with moderate inflammation was noted in both groups, as well as the presence of activity in microsatellite-stable cases and the absence of it in cases with MMR system deficiency; however, the difference in the distribution is statistically insignificant ($p = 0.37$ and $p = 0.25$,

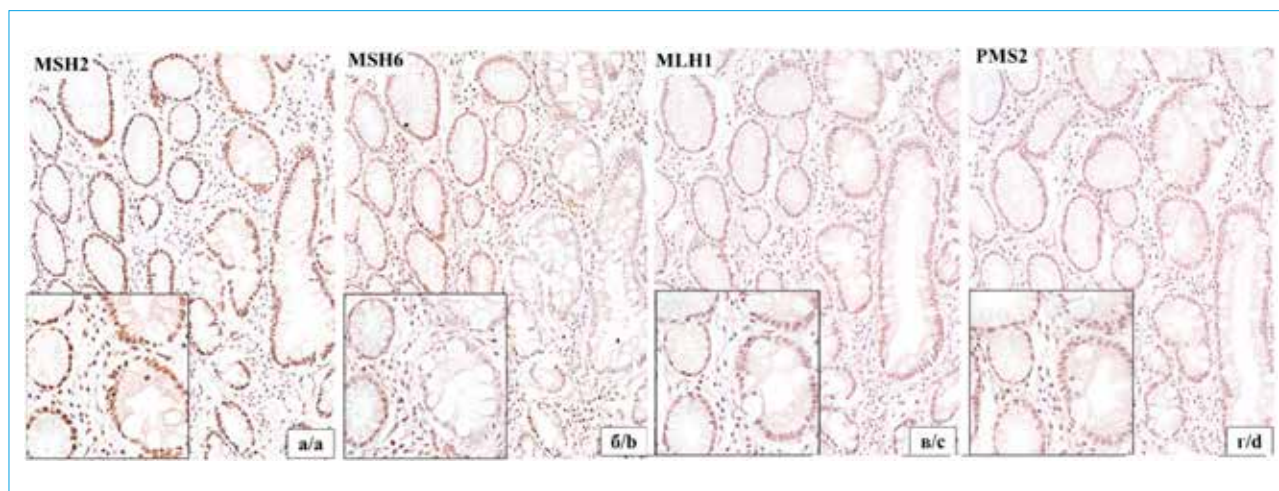


Figure 1. A gastric antral mucosa specimen (distant tumor growth zone) with focal loss of MSH6 protein immunohistochemical expression: a – preserved nuclear expression of MSH2 protein; b – loss of MSH6 protein expression in the intestinal metaplasia focus; c – preserved nuclear expression of MLH1 protein; d – preserved nuclear expression of PMS2 protein. Magnification $\times 200$ (inserts $\times 400$)

Рисунок 1. Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка (дистантная зона опухолевого роста) с очаговой утратой иммуногистохимической экспрессии белка MSH6: а – сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; б – утрата экспрессии белка MSH6 в очаге кишечной метаплазии; в – сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; г – сохранная ядерная экспрессия белка PMS2. Увеличение $\times 200$ (врезки $\times 400$)

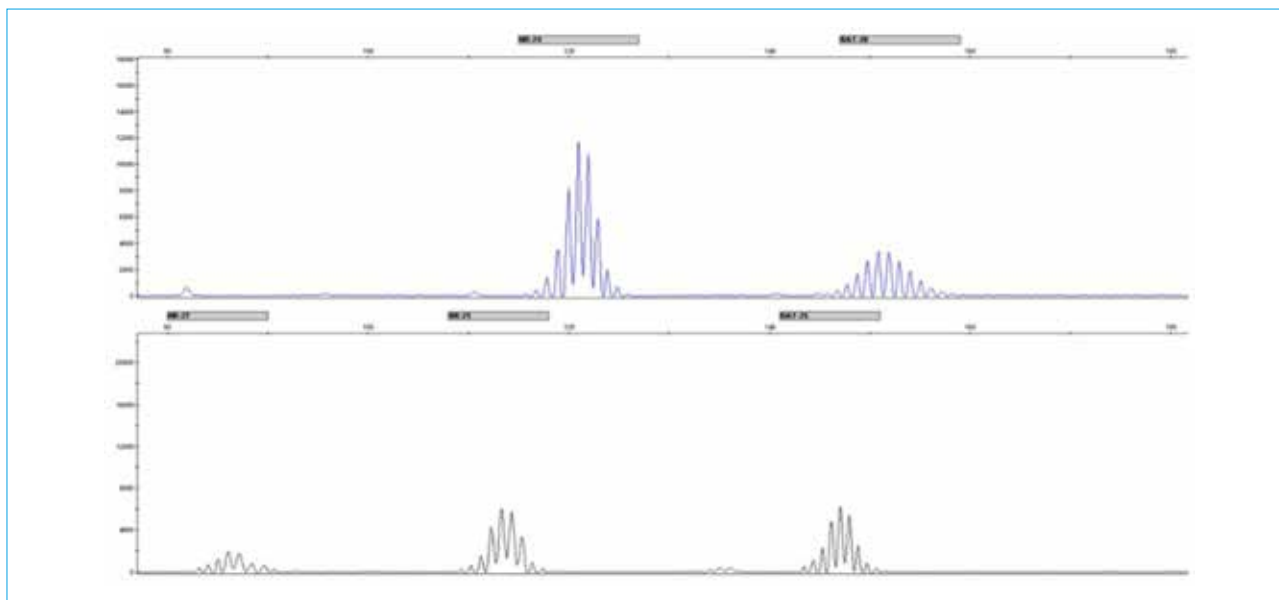


Figure 2. Absence of microsatellite instability (MSS) in a gastric mucosa specimen of the distant zone with the presence of severe atrophy, complete (type I) intestinal metaplasia

Рисунок 2. Отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS) в образце слизистой оболочки желудка дистантной зоны с наличием выраженной атрофии желез, полной (тип I) кишечной метаплазии

respectively). Of interest is the statistically significantly higher frequency of incomplete intestinal metaplasia (type II and type III) in samples with MMR deficiency ($p = 0.012$). At the same time the total distribution of atrophy (absolute and relative (metaplastic)) between the subgroups demonstrates comparable values ($p = 0.64$) (Table 2).

Preserved IHC expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteins and accordingly an MMR excess was noted in all 100 GM samples of the second group regardless of the severity and activity of the inflammation, the presence and severity of absolute atrophy, the presence and type of intestinal metaplasia in chronic non-atrophic and atrophic gastritis (Fig. 3).

The MSI status in GM biopsies in chronic gastritis was assessed using the PCR method in 25 biopsies. Valid results were obtained for 23 biopsies, two cases were excluded from further stages of the study. Based on the results of the analysis, all cases were assessed as microsatellite-stable regardless of the severity and activity of the inflammation, presence and severity of absolute atrophy, presence and type of intestinal metaplasia (Fig. 4).

Thus, pMMR and MSS were noted in all the studied cases of the second group (GM biopsy specimens with chronic gastritis) regardless of the severity of the morphological features

of chronic gastritis, including the presence of intestinal metaplasia.

The next step was a comparative assessment of the MMR system status distribution between Group 1 (GM of the distant tumor growth zone) and Group 2 (GM biopsies with chronic gastritis). According to the analysis results, statistically significant differences in the MSI distribution in the GM distant zone group were revealed compared to the chronic gastritis group, where such cases were absent ($p = 0.024$) (Table 3).

Discussion

When comparing the study groups by the main clinical and morphological characteristics, the only indicator with reliable differences was the age and gender distribution: an older age and a predominance of men were noted in the distant tumor growth zone group compared to the chronic gastritis group. No significant differences were found in the chronic gastritis presence and severity including atrophy and/or intestinal metaplasia.

Thus, it can be concluded that the samples of Groups 1 and 2 demonstrate comparable clinical and morphological characteristics that do not allow to divide them into groups of high and low risk of gastric cancer development based on

Table 2. Comparison of microsatellite status with morphological characteristics of the distant tumor growth zone specimens

Таблица 2. Сопоставление микросателлитного статуса с морфологическими характеристиками образцов группы дистантной зоны

Features <i>Показатели</i>	Microsatellite stable cases (MSS) <i>Микросателлит-стабильные случаи (MSS)</i> <i>n = 147</i>	Microsatellite unstable cases (MSI) <i>Микросателлит-нестабильные случаи (MSI)</i> <i>n = 8</i>	Fisher's exact test <i>Точный критерий Фишера</i>
Inflammation / <i>Воспаление</i>			
0 (no / <i>нет</i>)	3 (2 %)	0	<i>p</i> = 0.37
1 (mild / <i>слабое</i>)	50 (34 %)	1 (12.5 %)	
2 (moderate / <i>умеренное</i>)	81 (55 %)	7 (87.5 %)	
3 (severe / <i>выраженное</i>)	13 (9 %)	0	
Activity / <i>Активность</i>			
0 (no / <i>нет</i>)	110 (75 %)	8 (100 %)	<i>p</i> = 0.25
1 (mild / <i>слабое</i>)	33 (22 %)	0	
2 (moderate / <i>умеренное</i>)	4 (3 %)	0	
3 (severe / <i>выраженное</i>)	0	0	
Atrophy / <i>Атрофия</i>			
0 (no / <i>нет</i>)	60 (41 %)	2 (25 %)	<i>p</i> = 0.64
1 (mild / <i>слабое</i>)	30 (20 %)	1 (12.5 %)	
2 (moderate / <i>умеренное</i>)	16 (11 %)	1 (12.5 %)	
3 (severe / <i>выраженное</i>)	41 (28 %)	4 (50 %)	
Intestinal metaplasia / <i>Кишечная метаплазия</i>			
no / <i>нет</i>	76 (52 %)	3 (37.5 %)	<i>p</i> = 0.012
type I / <i>тип I</i>	62 (42 %)	3 (37.5 %)	
type II / <i>тип II</i>	7 (5 %)	1 (12.5 %)	
type III / <i>тип III</i>	2 (1 %)	1 (12.5 %)	

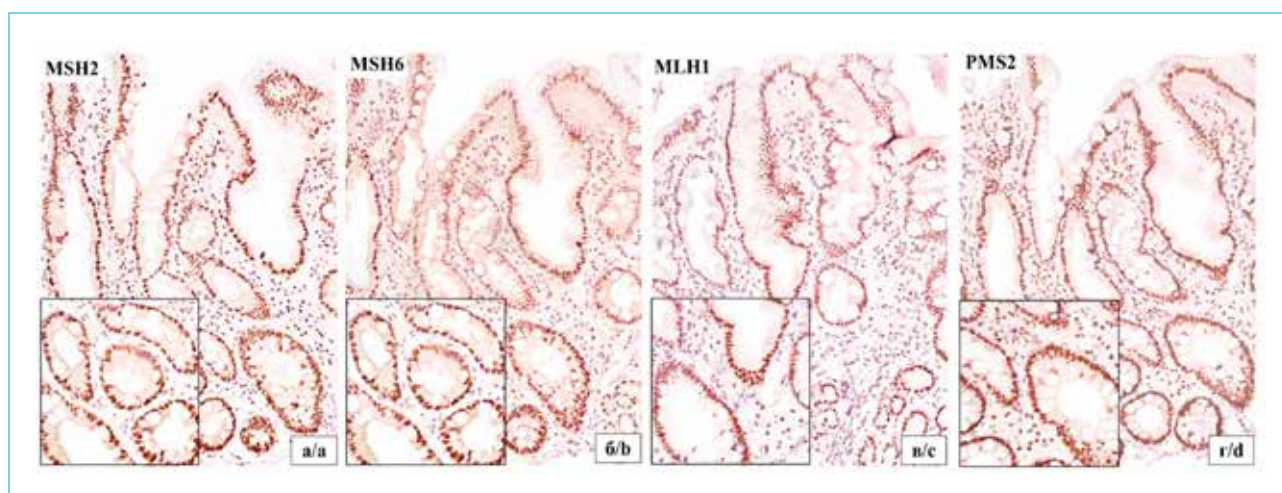


Figure 3. A gastric antral mucosa specimen with complete (type I) intestinal metaplasia: a — preserved nuclear expression of MSH2 protein; b — preserved nuclear expression of MSH6 protein; c — preserved nuclear expression of MLH1 protein; d — preserved nuclear expression of PMS2 protein. Magnification $\times 200$ (inserts $\times 400$)

Рисунок 3. Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с полной (тип I) кишечной метаплазией: а — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; б — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6; в — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; г — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2. Увеличение $\times 200$ (врезки $\times 400$)

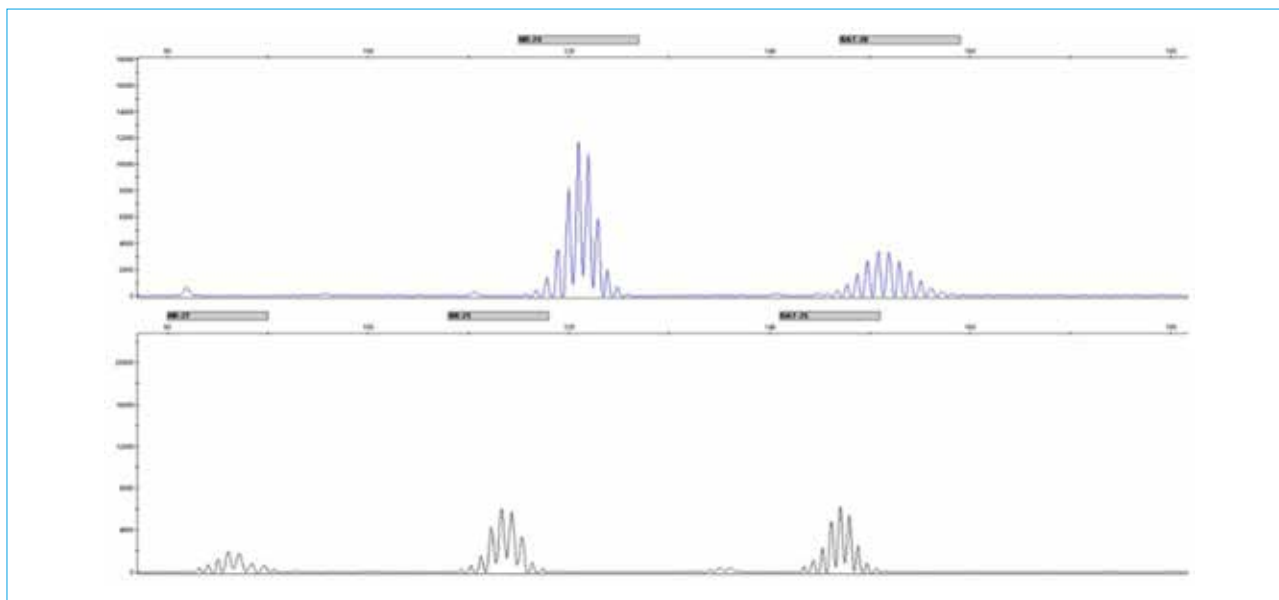


Figure 4. Absence of microsatellite instability (MSS) in a chronic gastritis mucosa specimen with mild inflammation without activity, with the presence of mild atrophy without intestinal metaplasia

Рисунок 4. Отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS) в биоптате слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите со слабым воспалением без признаков активности, с наличием слабой атрофии желез без кишечной метаплазии

Table 3. Comparison of MMR status of distant zone samples and chronic gastritis mucosa specimens

Таблица 3. Сопоставление MMR-статуса образцов дистантной зоны и биоптатов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите

	Group 1 (gastric mucosa of distant tumor growth zone) <i>Группа 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста)</i>	Group 2 (gastric ulcer with signs of chronic gastritis) <i>Группа 2 (СОЖ с признаками хронического гастрита)</i>	Fisher's exact test <i>Точный критерий Фишера</i>
dMMR	8	0	$p = 0.024$
pMMR	147	100	

the atrophy and intestinal metaplasia assessment. This, in turn, allows us to state that the MMR status difference may be due to the association of distant zone samples with adenocarcinoma, which a priori marks a higher risk of gastric cancer development.

The absence of MSI cases in the chronic gastritis group to some extent diverges from the available publications indicating MSI in intestinal metaplasia in the absence of tumor growth. However, along with such studies there are also publications indicating the absence of MSI in GM precancerous lesions even in the presence of an established tumor, which demonstrates the inconsistency and ambiguity of existing data [14, 15].

In the distant tumor growth zone GM samples with MSI detected both with IHC and PCR an

additional IHC assessment of protein expression and MSI status was performed using PCR in tumor tissue. The result was the MMR system deficiency detection in 7 of 8 samples and MSI detection in 6 cases, respectively. All detected dMMR and MSI cases were histologically consistent with well- or poorly differentiated tubular adenocarcinoma. In the only case that demonstrated microsatellite stability in the PCR study and pMMR on the IHC assessment of the tumor tissue was signet ring cell carcinoma. This case of the MMR system deficiency in the distant zone GM and stability in the tumor tissue should probably be interpreted as an example of parallel development of different gastric carcinogenesis molecular cascades considering the existing information on the differences in the molecular events underlying the development

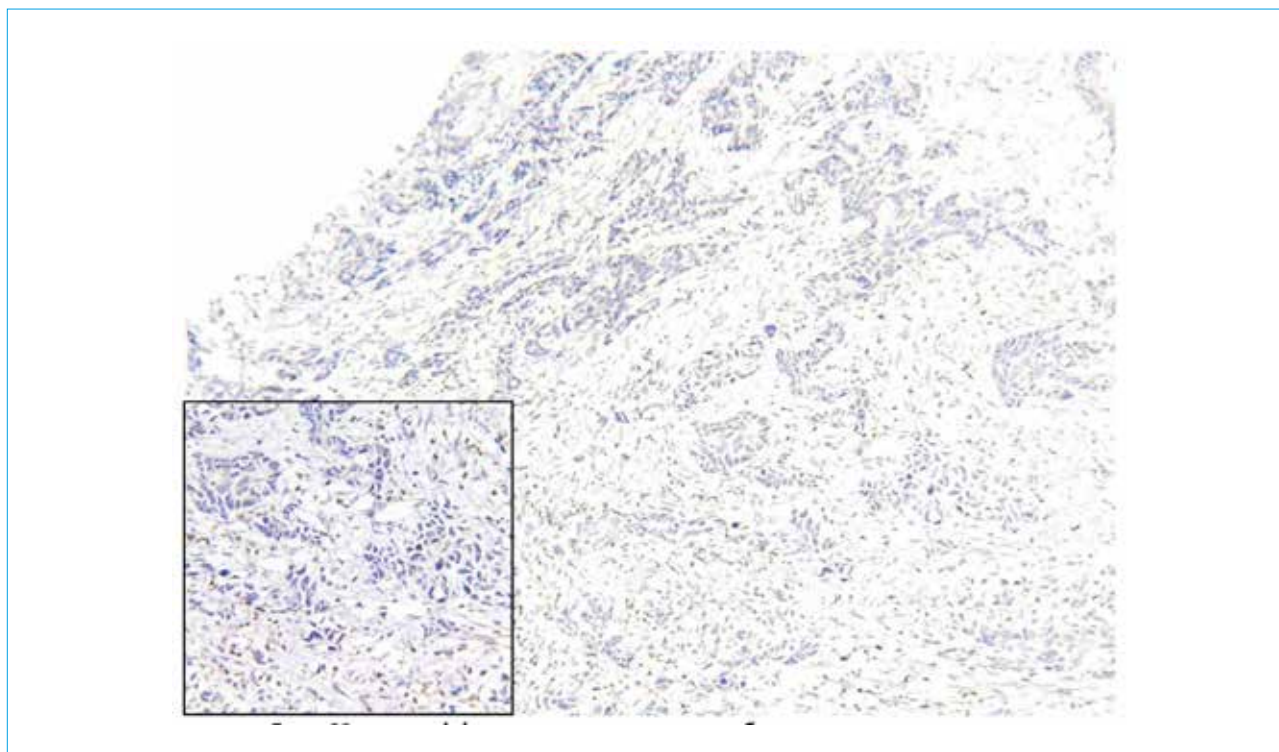


Figure 5. Poorly differentiated tubular adenocarcinoma. Loss of MSH6 protein expression. Magnification $\times 200$ (insert $\times 400$). Case corresponding to distant zone gastric mucosa specimen with focal loss of MSH6 protein expression

Рисунок 5. Низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома. Утрата экспрессии белка MSH6. Увеличение $\times 200$ (врезка $\times 400$). Случай, соответствующий образцу слизистой оболочки дистантной зоны с очаговой утратой экспрессии белка MSH6

of gastric discohesive carcinomas and MSI-associated cancer.

The second case characterized by a microsatellite-stable status with a deficiency of the MMR system was due to an isolated disappearance of MSH6 protein expression corresponded to a poorly differentiated tubular adenocarcinoma (Fig. 5).

The MSI absence according to the PCR in this and other samples that showed a deficiency of the MMR system, but microsatellite stability, can probably be partly explained by the replacement of their functions by other proteins of the MMR system and accordingly the prevention of the microsatellite repeats formation. Thus, a number of publications reflect the discrepancy between MMR and MSI status associated with mutations in the *MSH6* gene leading accordingly to the loss of its protein IHC expression [23–25]. At the same time the absence of microsatellite instability in the PCR study was noted comparable with our results.

The distribution of the MMR-deficient cases significantly differs in the distant zone GM group from the results obtained in the chronic

gastritis group with comparable morphological changes. The MMR system deficiency in distant zone GM according to the tumor field theory associated with adenocarcinoma can be considered as a confirmation of the hypothesis that the MMR system disturbances are an early event in carcinogenesis and indicate a high risk of developing MSI-associated gastric cancer.

Of interest is the polymorphism of the NR-21 marker, detected in one sample of distant zone tumor growth with chronic gastritis (mild inflammation and activity, moderate atrophy of glands with the presence of complete intestinal metaplasia) (Fig. 6).

This finding is consistent with the data available in a comparable study on the predominant detection of NR-21 marker polymorphism in GM samples in chronic gastritis in the absence of MSI [26]. The tumor fragment corresponding to this sample was histologically assessed as poorly differentiated tubular adenocarcinoma and also turned out to be microsatellite-stable. Both samples had preserved expression of all 4 proteins in the IHC study and accordingly were assessed as pMMR.

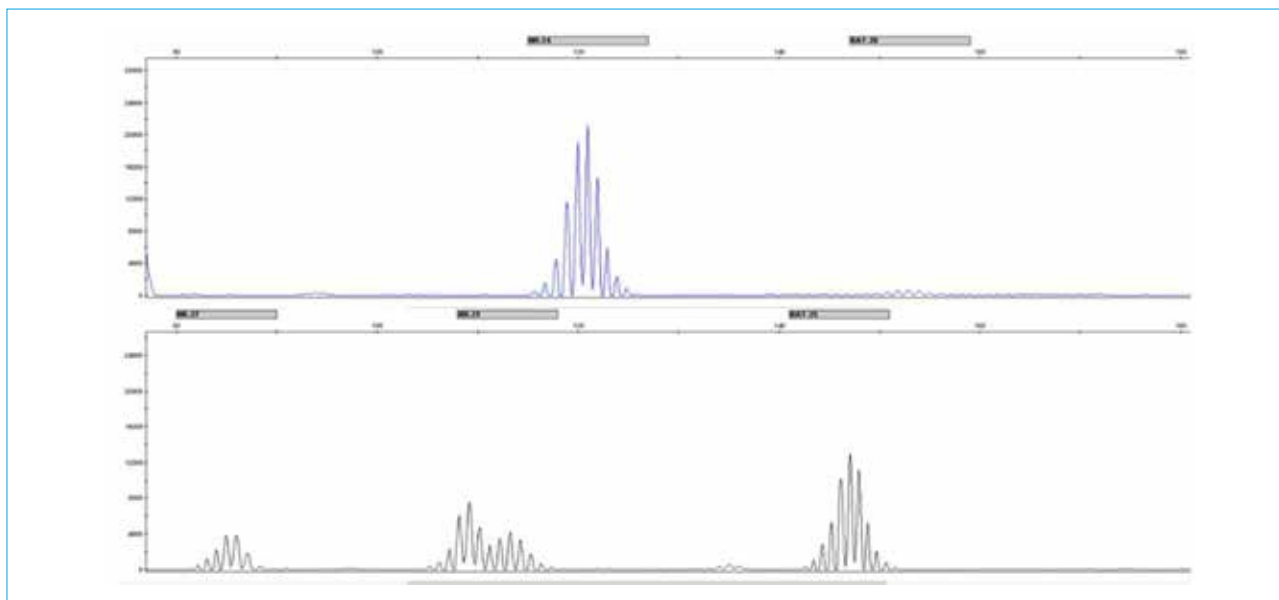


Figure 6. A gastric mucosa specimen of the distant tumor growth zone with moderate atrophy, complete (type I) intestinal metaplasia. MSS in the presence of NR-21 marker polymorphism

Рисунок 6. Образец дистантной зоны опухолевого роста с наличием умеренной атрофии желез, полной (тип I) кишечной метаплазии. MSS при наличии полиморфизма маркера NR-21

Cases of marker polymorphism can graphically simulate MSI which in some cases can be mistakenly recognized as the presence of MSI and thus be the basis for the false-positive cases occurrence if interpreted incorrectly.

Thus, the obtained results suggest that high accuracy and specificity make the determination of microsatellite status by PCR the optimal choice for diagnosing MSI in tumor tissue for the purpose of targeted therapy. At the same time, the possibility of using PCR method for screening assessment of the gastric cancer risk development at early, possibly reversible stages of the carcinogenesis cascade, is excluded, whereas IHC allows to identify the MMR system deficiency in early precancerous lesions such as chronic atrophic gastritis. It indicates the possible potential of IHC assessment of the MMR system as a component of a decision support system for assessing the risk of developing MSI-associated gastric cancer.

Conclusion

Detection of MMR deficiency in the distant tumor growth zone gastric mucosa and its absence in morphologically comparable specimens obtained from patients with chronic gastritis may be considered as confirmation of the hypothesis of disturbances in the MMR system as an early event in carcinogenesis. This, in turn, may indicate the potential for studying MMR status as a component of a decision support system for assessing the risk of developing microsatellite-associated gastric cancer.

Microsatellite instability is a consequence and, in a sense, a secondary event to the disruption of the MMR system proteins; its PCR assessment demonstrates less potential as a method for the risk of developing MSI-associated gastric cancer evaluation compared to immunohistochemical assessment of the expression of MMR proteins according to the obtained data.

References / Литература

1. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
2. Yamamoto H., Watanabe Y., Arai H., Umemoto K., Tateishi K., Sunakawa Y. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Sci.* 2024;115(6):1738–48. DOI: 10.1111/cas.16160
3. Olave M.C., Graham R.P. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015

4. *Randrian V., Evrard C., Tougeron D.* Microsatellite instability in colorectal cancers: Carcinogenesis, neo-antigens, immuno-resistance and emerging therapies. *Cancers*. 2021;13(12):3063. DOI: 10.3390/cancers13123063
5. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733
6. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
7. *The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds.* Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC, 2019.
8. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
9. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–56. DOI: 10.1038/nm.3850
10. *Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г.* Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии*. 2022;84(6):5–15. [Danilova N.V., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Arkhiv Patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol2022840615
11. *Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., Chao J., Cooke D., Corvera C., et al.* Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):167–92. DOI: 10.6004/jccn.2022.0008
12. *Kim J.-Y., Shin N.R., Kim A., Lee H.J., Park W.Y., Kim J.Y., et al.* Microsatellite instability status in gastric cancer: A reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol*. 2013;47(1):28–35. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.28
13. *Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.-M., Haag J., Böger C., Krüger S., et al.* Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: Urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(1):12–24. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000264
14. *Fang D.C., Jass J.R., Wang D.X., Zhou X.D., Luo Y.H., Young J.* Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability. *J Clin Pathol*. 1999;52(7):504–8. DOI: 10.1136/jcp.52.7.504
15. *Hamamoto T., Yokozaki H., Semba S., Yasui W., Yunotani S., Miyazaki K., et al.* Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol*. 1997;50(10):841–6. DOI: 10.1136/jcp.50.10.841
16. *Kobayashi K., Okamoto T., Takayama S., Akiyama M., Ohno T., Yamada H.* Genetic instability in intestinal metaplasia is a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer*. 2000;36(9):1113–9. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00066-6
17. *Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G., Graham D.Y., Sepulveda A.R.* Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156(2):537–43. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64758-X
18. *Garay J., Bravo J.C., Correa P., Schneider B.G.* Infrequency of microsatellite instability in complete and incomplete gastric intestinal metaplasia. *Hum Pathol*. 2004;35(1):102–6. DOI: 10.1016/j.humpath.2003.08.023
19. *Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group.* Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
20. *Парыгина М.Н., Поморгайло Е.Г., Шиманская А.Г., Панюшкин Л.В., Мозговой С.И., Кононов А.В.* Сравнительная оценка способов ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;14(1):151–6. [Parygina M.N., Pomorgailo E.G., Shimanskaya A.G., Panyushkin L.V., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. A comparative assessment of techniques for the orientation of gastric biopsy samples. *Journal of New Medical Technologies. eEdition* 2020;14(1):151–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16588
21. *Koo M., Squires J.M., Ying D., Huang J.* Making a tissue microarray. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:313–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_27
22. *Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
23. *Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S.* Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021;95:102175. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102175
24. *Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
25. *van der Werf't Lam A.S., Terlouw D., Tops C.M., van Kan M.S., van Hest L.P., Gille H.J.P., et al.* Discordant staining patterns and microsatellite results in tumors of MSH6 pathogenic variant carriers. *Mod Pathol*. 2023;36(9):100240. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100240
26. *Najjar Sadeghi R., Sahba N., Vahedi M., Reza Mohebbi S., Reza Zali M.* Association of intron and exon polymorphisms of p53 gene in Iranian patients with gastritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6 (Suppl 1): S45–51.

Information about the authors

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

Сведения об авторах

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

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

Elizaveta V. Demidova — Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, PCR Laboratory, Vector-Best.
Contact information: DemidovaE@vector-best.ru;
630117, Novosibirsk-117, P.O. Box 492.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9957-5889>

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

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

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

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

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

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kononov A.V.
Collection and processing of the material: Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Markelova M.V.
Statistical processing: Rubtsov V.A., Mozgovoi S.I.
Writing of the text: Rubtsov V.A., Parygina M.N.
Editing: Demidova E.V., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G.
Proof checking and approval with authors: Parygina M.N.

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

Демидова Елизавета Вячеславовна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, лаборатория ПЦР, АО «Вектор-Бест».
Контактная информация: DemidovaE@vector-best.ru;
630117, г. Новосибирск-117, а/я 492.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9957-5889>

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

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

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

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

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

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кононов А.В.
Сбор и обработка материалов: Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Маркелова М.В.
Статистическая обработка: Рубцов В.А., Мозговой С.И.
Написание текста: Рубцов В.А., Парыгина М.Н.
Редактирование: Демидова Е.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Парыгина М.Н.

Submitted: 29.11.2024 Accepted: 25.01.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 29.11.2024 Принята: 25.01.2025 Опубликовано: 29.08.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Характеристика кларитромицин-резистентных штаммов *Helicobacter pylori* в России: систематический обзор и метаанализ

Д.Н. Андреев¹, А.Р. Хурматуллина^{1*}, Д.С. Бордин^{1,2,3}, А.В. Заборовский¹,
С.В. Лямина¹, С.Р. Абдулхаков^{4,5}, Ю.А. Кучерявый⁶, И.В. Маев¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Российская Федерация

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

⁶ АО «Ильинская больница», Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, Российская Федерация

Цель: систематизировать данные о частоте мутаций, ассоциированных с резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину, на территории Российской Федерации по результатам молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы. В соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ за период с 1985 по 2025 годы. В метаанализ включены девять оригинальных исследований, соответствующих критериям отбора, с общей выборкой 639 изолятов *H. pylori*. Основное внимание уделено распространенности мутаций в гене 23S рРНК, включая A2142G (aka A2146G), A2142C, A2143G (aka A2147G), A2143C, A2144G, T2182C, T2717C.

Результаты. Были включены девять подходящих исследований, охватывающих 639 изолятов *H. pylori* (собранных в период с 2009 по 2024 г.). Обобщенная частота резистентности *H. pylori* к кларитромицину составила 25,17 % (95% ДИ: 15,74–35,98). Наиболее распространенной мутацией оказалась A2143G (78,2 %), далее следовали A2142G (15,7 %) и T2717C (13,6 %). Выявлена высокая гетерогенность между исследованиями ($I^2 = 88,61$ %). Публикационное смещение исключено по результатам тестов Бегга и Эггера.

Выводы. Этот метаанализ показал, что общий уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в российских исследованиях, проведенных в период с 2009 по 2024 г. с использованием молекулярно-генетических методов, превышает 25 %. Преобладание мутации A2143G соответствует тенденциям, наблюдаемым в странах Южной и Западной Европы, что подчеркивает необходимость регионального молекулярного мониторинга и обновления стратегий антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Россия, устойчивость к антибиотикам, кларитромицин, метаанализ, систематический обзор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Заборовский А.В., Лямина С.В., Абдулхаков С.Р., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Характеристика кларитромицин-резистентных штаммов *Helicobacter pylori* в России: систематический обзор и метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):60–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-60-70>

Molecular Characteristics of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Strains in Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Dmitry N. Andreev¹, Alsu R. Khurmatullina^{1*}, Dmitry S. Bordin^{1,2,3}, Andrey V. Zaborovskiy¹, Svetlana V. Lyamina¹, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Yuri A. Kucheryavyy⁶, Igor V. Maev¹

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

³ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Ilyinskaya Hospital, Moscow Region, Krasnogorsk Urban District, Russian Federation

Aim: to analyze the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) clarithromycin resistance mutations across the Russian Federation based on molecular genetic studies.

Materials and methods. A systematic literature review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, Google Scholar, and the Russian Science Citation Index (RSCI) for studies published between 1985 and 2025. Analyses focused on point mutations in the 23S rRNA gene, including A2142G (referred as A2146G), A2143G (referred as A2147G), A2144G, T2182C, and T2717C.

Results. Nine eligible studies encompassing 639 *H. pylori* isolates (collected between 2009 and 2024) were included. The pooled prevalence of clarithromycin resistance based on molecular genetic studies was 25.1 % (95% confidence interval: 15.7–36.0). The most prevalent mutation was A2143G (78.2 %), followed by A2142G (15.7 %) and T2717C (13.6 %). Significant heterogeneity was observed among studies ($I^2 = 88.6$ %). No publication bias was detected via Begg's and Egger's tests.

Conclusion. This meta-analysis demonstrated that the pooled clarithromycin resistance rate of *H. pylori* strains in Russian studies conducted between 2009 and 2024 using molecular-genetic methods exceeds 25 %. Clarithromycin resistance among *H. pylori* strains in Russia is primarily driven by the A2143G mutation. These data are highly relevant for the design of local PCR diagnostic systems aimed at promptly identifying clarithromycin resistance in *H. pylori*, enabling clinicians to select personalized eradication regimens based on genetic profiles.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Russia, antibiotic resistance, clarithromycin, meta-analysis, systematic review

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

For citation: Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Bordin D.S., Zaborovskiy A.V., Lyamina S.V., Abdulkhakov S.R., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Molecular Characteristics of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Strains in Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):60–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-60-70>

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является чрезвычайно распространенным патогеном, инфицирование которым облигатно приводит к формированию хронического гастрита, который может прогрессировать до тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь и рак желудка [1–3]. Эрадикационная терапия с применением комбинации ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов позволяет разрешить воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка и профилактировать развитие предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) [4–6].

Вместе с тем рост антибиотикорезистентности *H. pylori*, наблюдающийся во всех регионах мира, на настоящий момент считается общепризнанной проблемой, которая ограничивает применение многих изученных схем эрадикационной терапии [7, 8]. Кларитромицин, макролид, производное эритромицина, уже более двух десятилетий является одним из антибиотиков первой линии эрадикационной терапии, используемых для лечения инфекции *H. pylori* [9].

Консенсус Маастрихт VI (2022 г.) регламентирует дифференцированный подход к назначению конкретной схемы эрадикационной терапии в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма к кларитромицину (порог — 15 %) [1, 10]. В настоящий момент глобальная резистентность *H. pylori* к кларитромицину может превышать 27 % [11]. Резистентность микроорганизма к кларитромицину значительно ассоциирована с неэффективностью схем эрадикационной терапии, содержащих данный антибактериальный препарат (отношение шансов (ОШ) — 6,97; 95%-ный

доверительный интервал (95% ДИ): 5,23–9,28; $p < 0,001$) [12]. В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения объявила кларитромицин-резистентные штаммы *H. pylori* высокоприоритетными патогенами, требующими разработки новых методов антибиотикотерапии [13].

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину детерминируется точечными хромосомными мутациями в регионе, кодирующем пептидилтрансферазу (основную мишень макролидов) в V домене 23S рРНК [9, 14, 15]. Данные молекулярно-генетические альтерации приводят к изменению конформации рибосом, что в результате снижает аффинность кларитромицина, опосредуя развитие резистентности [9, 16] (рис. 1).

Наиболее распространенными мутациями являются A2142G (также известная как A2146G) и A2143G (также известная как A2147G) [9, 16, 17]. Кроме того, также описаны мутации A2142C, A2115G, G2141A, C2147G, T2190C, T2182C, T2717C, C2195T, A2223G и C2694A, однако их клиническое значение в контексте антибиотикорезистентности пока не установлено [9, 15, 18].

В Российской Федерации, по данным ранних метаанализов, обобщивших результаты исследований до 2020 г., показано, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину находится на уровне, не превышающем 15 % [19, 20]. Вместе с тем эти данные нуждаются в актуализации, включая систематизацию структуры мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране.

Целью настоящего систематического обзора и метаанализа является обобщение данных о частоте мутаций, определяющих резистентность

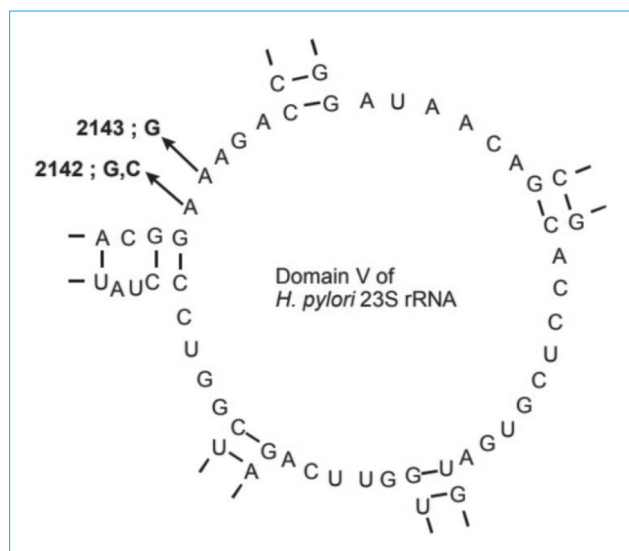


Рисунок 1. Основные точечные мутации в домене V 23S рРНК *H. pylori*, связанные с устойчивостью к кларитромицину. Воспроизведено по лицензии Creative Commons Attribution Non-Commercial License из [Yeon-Ji Kim, Woo Chul Chung. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* with Diagnostic Test for Clarithromycin Resistance. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2019;19(4):225-230. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2019.0019>]

Figure 1. Major point mutations in domain V of *H. pylori* 23S rRNA associated with clarithromycin resistance. Reproduced by license Creative Commons Attribution Non-Commercial License from [Yeon-Ji Kim, Woo Chul Chung. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* with Diagnostic Test for Clarithromycin Resistance. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2019;19(4):225-230. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2019.0019>]

H. pylori к кларитромицину в России, по данным молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск проводился в соответствии с принципами, рекомендованными PRISMA 2020 [21]. В MEDLINE/PubMed, Google Scholar и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) был проведен поиск исследований, опубликованных в период с 1 января 1985 г. по 20 апреля 2025 г. (включительно), на основе анализа названий и аннотаций статей в этих базах данных. Для поиска в базе данных РИНЦ использовали следующие комбинации ключевых слов: *Helicobacter pylori*, мутация A2142G OR A2143G OR A2146G OR A2147G OR T2717C OR T2182C, резистентность, устойчивость, Россия. Соответствующие термины на русском и английском языках были использованы для поиска в Google Scholar и PubMed.

Критерии отбора исследований

Критериями для проведения метаанализа были следующие: соответствующие публикации в рецензируемых периодических изданиях на английском или русском языках; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющие включить полученные данные в метаанализ; исследования среди взрослой популяции пациентов; исследования с применением молекулярно-генетических методов определения резистентности *H. pylori*. Критерии исключения: экспериментальные работы; систематические обзоры литературы; регистровые исследования; обзорные статьи; статьи на языках, отличных от английского и русского; исследования на животных; исследования с менее чем 10 случаями; исследования с недоступными статистическими данными. В случае дублирования результатов в двух публикациях (из разных или одной и той же электронной базы данных) для окончательного анализа отбиралась одна из них.

Экстракция данных

Два исследователя (Х.А.Р. и А.Д.Н.) независимо друг от друга извлекли данные, используя стандартизированные формы. Анализировался год публикации, страна, частота резистентности к кларитромицину, частота выявления конкретных мутаций у кларитромицин-резистентных штаммов, общий объем выборки пациентов. Любые разногласия разрешались путем обсуждения до достижения консенсуса. Программа «Rayuan» облегчила сбор и анализ информации, став платформой для работы с данными. Каждый автор независимо друг от друга просматривал аннотацию каждой статьи, применяя критерии включения и исключения. Оценка методологического качества каждого из включенных в метаанализ исследований проводилась с использованием Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием специализированного программного обеспечения MedCalc 23.2.1 (MedCalc Software, Бельгия) в Microsoft Windows 11 (Microsoft Corp., США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты резистентности к кларитромицину (в процентах) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), а также обобщенной частоты конкретных мутаций, определяющих резистентность к кларитромицину и 95% ДИ. Гетерогенность между различными исследованиями оценивалась с помощью Q-теста Кокрейна и теста I^2 . Отмечалась значительная гетерогенность результатов при $p < 0,05$ и $I^2 > 50$. Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) была оценена путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчета корреляционного теста Бегга — Мазумдара и теста Эггера.

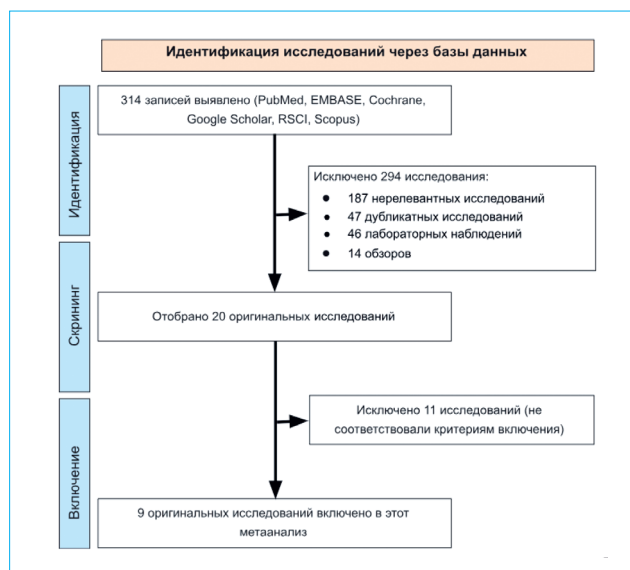


Рисунок 2. Диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

Figure 2. Diagram detailing the study selection strategy

Результаты

Поиск исследований

Поиск в электронных базах данных выявил 314 научных статей для дальнейшего анализа. Из этого пула 294 исследования было исключено, поскольку они не являлись оригинальными клиническими исследованиями (187 нерелевантных исследований, 47 дубликатных исследований, 46 лабораторных наблюдений, 14 обзоров). Оставшиеся 20 исследований были проанализированы детально в соответствии с критериями включения, что привело к исключению 11 работ (рис. 2). В итоге оставшиеся 9 оригинальных исследований были признаны подходящими и включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [22–30].

Характеристика включенных исследований

В финальный анализ было включено 9 исследований с суммарным анализом 639 изолятов, выполненных в Москве ($n = 2$), Санкт-Петербурге ($n = 2$), Казани ($n = 2$), Новосибирске ($n = 1$), Курске ($n = 1$) и Чите ($n = 1$). В преобладающем количестве исследований проводилась оценка мутации A2143G (aka A2147G) ($n = 9$) и A2142G (aka A2146G) ($n = 8$).

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину по данным молекулярно-генетических исследований

Обобщенный показатель резистентности к кларитромицину в проанализированном пуле исследований (2009–2024 гг.) составил 25,17 % (95% ДИ: 15,74–35,98) (рис. 3). В анализе использовалась модель случайных эффектов, так как была выявлена значительная гетерогенность между результатами включенных исследований ($p < 0,0001$; $I^2 = 88,61$ %).

Вероятность наличия публикационного смещения была оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также методом теста Бегга — Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 4) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения была исключено по результатам теста Бегга — Мазумдара ($p = 0,8301$) и теста регрессии Эггера ($p = 0,7210$).

Для последующей характеристики частоты мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину, мы отобрали только вариации, исследованные как минимум в трех работах из общего пула (табл. 2). Наиболее частыми мутациями, определяющими резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России, явились A2143G (78,19 %; 95% ДИ: 66,76–87,77), A2142G (15,75 %; 95% ДИ: 10,41–21,95) и T2717C (13,61 %; 95% ДИ: 7,00–23,04).

Обсуждение

В настоящий момент кларитромицин-резистентные штаммы *H. pylori* рассматриваются Всемирной организацией здравоохранения как высокоприоритетные патогены, требующие разработки новых методов антибиотикотерапии [13]. Метаанализ, обобщивший 120 исследований, показал, что наличие кларитромициновой резистентности значительно снижает эффективность эрадикационной терапии (ОШ = 0,682; 95% ДИ: 0,636–0,731), даже в большей мере, чем наличие метронидазоловой резистентности (ОШ = 0,843; 95% ДИ: 0,810–0,877) [31]. В основе молекулярного базиса резистентности лежат точечные хромосомные мутации в регионе, кодирующем пептидилтрансферазу в V домене 23S рРНК [14, 16].

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что обобщенный показатель резистентности к кларитромицину в пуле исследований (2009–2024 гг.), проанализированном с применением молекулярно-генетических методов, составил 25,17 % (95% ДИ: 15,74–35,98). Данный показатель примерно на 10 % выше ранее опубликованных метааналитических работ, обобщавших результаты исследований, проведенных до 2020 г. с применением методов как фенотипической оценки резистентности, так и генотипической [19, 20]. Полученные данные фактически схожи с результатами недавно опубликованного исследования Нр-EuReg, которое показало, что в Европе частота устойчивости *H. pylori* к кларитромицину составляет 22 % [32].

Наиболее частыми мутациями, определяющими резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России, явились A2143G (78,2 %), A2142G (15,7 %) и T2717C (13,6 %). Объективизировать частоту других мутаций (A2142C, A2143C, A2144G и T2182C) в российской популяции штаммов крайне сложно, так как данные вариации исследовались в единичных работах. Стоит отметить,

Таблица 1. Характеристика включенных исследований
Table 1. Characteristics of included studies

Исследование, год <i>Research, year</i>	Город <i>City</i>	Количество изолятов, <i>n</i> <i>Number of isolates, n</i>	Количество резистентных штаммов к клари- тромицину, <i>n</i> <i>Number of strains resis- tant to clari- thromycin, n</i>	Метод выявления мутаций <i>Method for detecting mutations</i>	Исследуемые мутации <i>Mutations under study</i>	NOS
Барышникова Н.В. и др., 2009 [22]	Санкт- Петербург <i>Saint Petersburg</i>	150	60	ПЦР <i>PCR</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G), T2717C	6
Лазебник Л.Б. и др., 2012 [23]	Москва <i>Moscow</i>	62	9	ПЦР <i>PCR</i>	A2143G (A2147G), A2143C, A2144G	6
Осипенко М.Ф. и др., 2012 [24]	Новосибирск <i>Novosibirsk</i>	50	3	ПЦР <i>PCR</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	6
Абдулхаков Р.А. и др., 2012 [25]	Казань <i>Kazan</i>	62	8	ПЦР <i>PCR</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G), T2717C	7
Калугин А.А. и др., 2016 [26]	Курск <i>Kursk</i>	29	7	ПЦР <i>PCR</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G), T2182C	4
Лузина Е.В. и др., 2020 [27]	Чита <i>Chita</i>	27	10	ПЦР <i>PCR</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	5
Bodunova N. et al., 2024 [28]	Москва <i>Moscow</i>	112	27	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	7
Старкова Д.А., 2024 [29]	Санкт- Петербург <i>Saint Petersburg</i>	50	30	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	7
Куприянова Е.А. и др., 2024 [30]	Казань <i>Kazan</i>	97	17	ПЦР <i>PCR</i>	A2143G (A2147G)	7

Примечание: NOS — Шкала Ньюкасл — Оттава (Newcastle — Ottawa Scale), инструмент для оценки качества нерандомизированных исследований, используемый в метаанализах; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Note: NOS — Newcastle — Ottawa Scale, a tool for assessing the quality of non-randomized studies used in meta-analyses; PCR — polymerase chain reaction.

что в литературе фактически отсутствуют подобные работы, данные о частоте мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину в конкретных популяциях и странах.

В Турции чаще всего была выявлена мутация A2143G (41,3 %), а в 15,2 % случаев находили мутацию A2142G [33]. Однако в Испании преимущественно встречается мутация A2143G (85,3 %), в то время как вариация A2142G была обнаружена лишь в небольшом проценте случаев (8,8 %) [34]. В крупном исследовании, проводившемся в Италии на протяжении 15 лет, было

отмечено преобладание мутации A2143G (71 %), а мутация A2142G была выявлена в 15,7 % случаев [35]. Вместе с тем метаанализ, проведенный в Иране, показал, что в данной стране наблюдается примерно эквивалентный процент частоты мутации A2142G (17,8 %) и несколько более низкий мутации A2143G (59,1 %) [36]. В африканских странах, по данным последнего систематического обзора (2025 г.), наоборот, несколько чаще среди кларитромицин-резистентных штаммов доминирует вариант A2142G (34 %) [37].

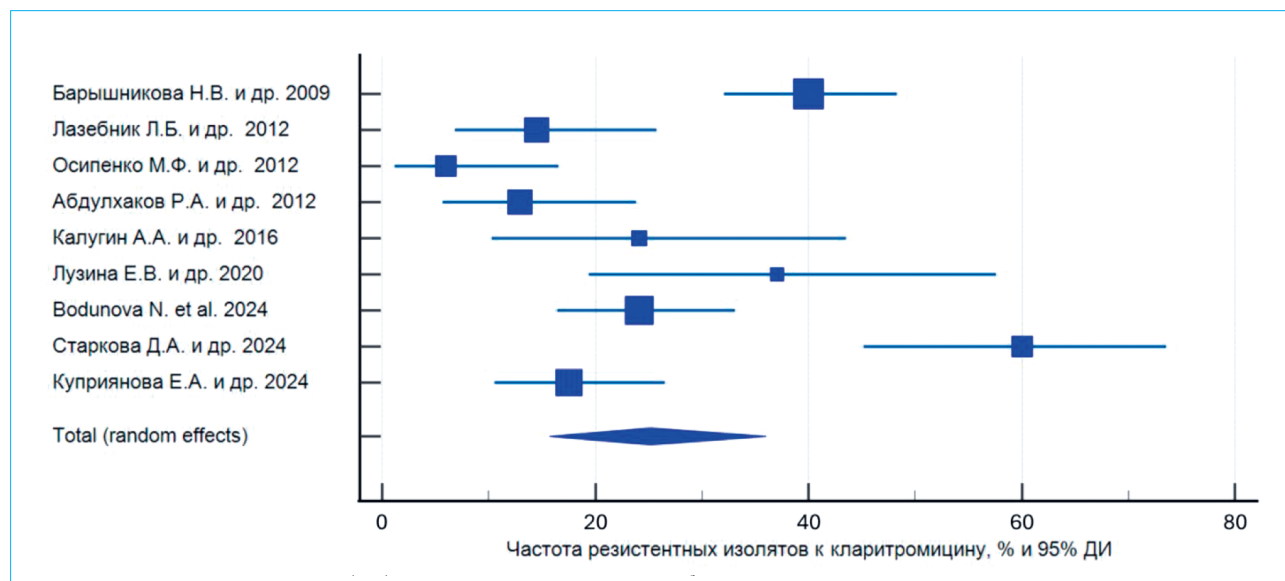


Рисунок 3. Обобщенная частота *H. pylori*-изолятов, резистентных к кларитромицину, по данным молекулярно-генетических исследований

Figure 3. Generalized frequency of clarithromycin-resistant *H. pylori* isolates according to molecular genetic studies

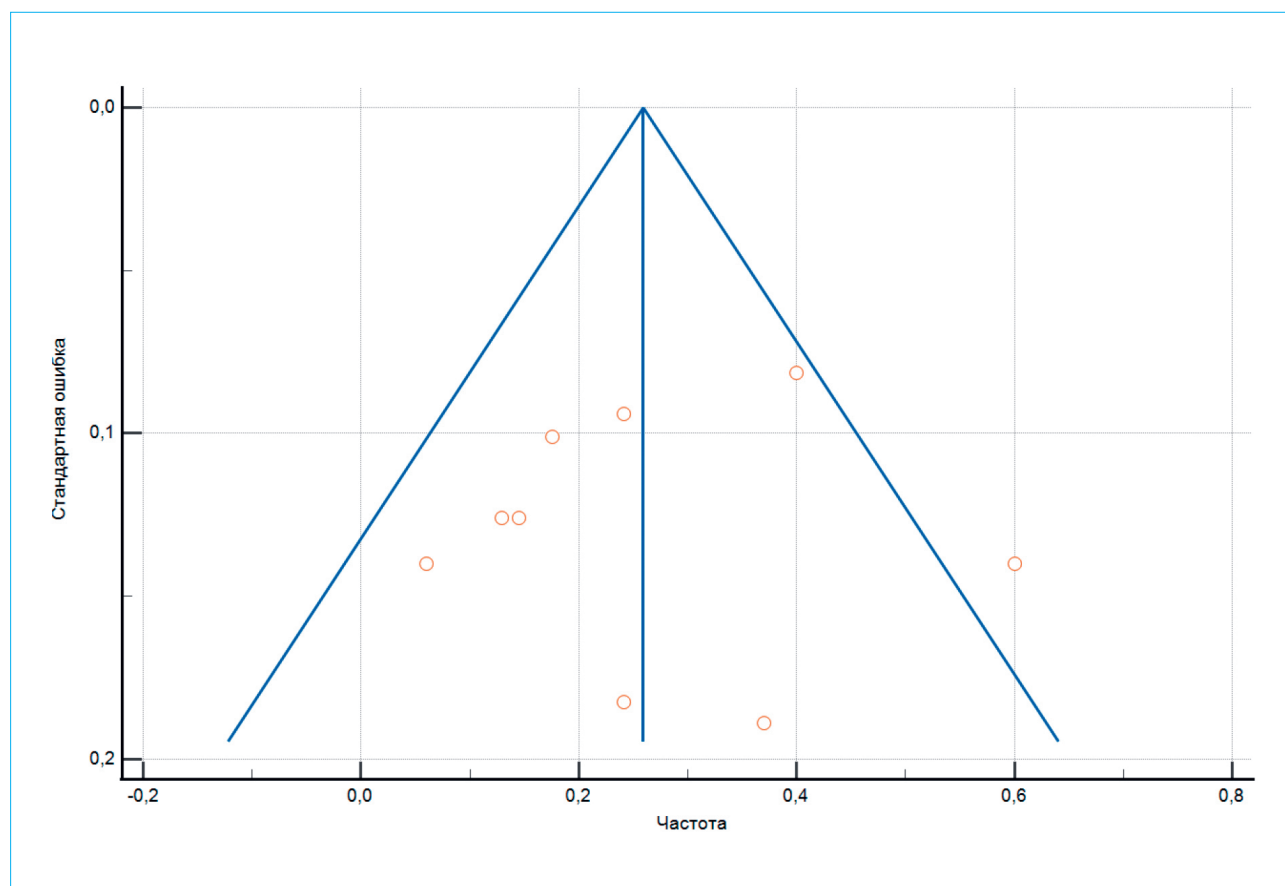


Рисунок 4. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения

Figure 4. Funnel plot for assessing the likelihood of publication bias

Таблица 2. Обобщенная частота мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России

Table 2. Generalized frequency of mutations determining resistance of *H. pylori* to clarithromycin in Russia

Мутация гена 23S рРНК 23S rRNA gene mutation	Количество исследований, n Number of studies, n	Обобщенная частота, 95% ДИ Pooled frequency, 95% CI	Гетерогенность, I ² Heterogeneity, I ²
A2142G (aka A2146G)	8	15,75 (10,41–21,95)	6,23 %
A2142C	1	3,70 (0,09–18,97)	Неприменимо Not applicable
A2143G (aka A2147G)	9	78,192 (66,76–87,77)	60,53 %
A2143C	1	0	Неприменимо Not applicable
A2144G	1	0	Неприменимо Not applicable
T2182C	1	42,86 (9,90–81,60)	Неприменимо Not applicable
T2717C	3	13,61 (7,00–23,04)	60,12 %

Таблица 3. Обобщенная частота мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину в разных странах

Table 3. Generalized frequency of mutations determining resistance of *H. pylori* to clarithromycin in different countries

Мутация гена 23S рРНК 23S rRNA gene mutation	Регион, тип исследования / Region, type of research					
	Россия Russia	Турция Turkey [33]	Испания Spain [34]	Италия Italy [35]	Иран Iran [36]	Африка Africa [37]
	Метаанализ Meta-analysis	Исследование изолятов Study of isolates	Исследование изолятов Study of isolates	Исследование изолятов Study of isolates	Метаанализ Meta-analysis	Метаанализ Meta-analysis
A2142G (aka A2146G)	15,7 %	15,2 %	8,8 %	15,7 %	17,8 %	34 %
A2143G (aka A2147G)	78,2 %	41,3 %	85,3 %	71 %	59,1 %	40 %
A2144G	нет данных no data	нет данных no data	нет данных no data	нет данных no data	6,2 %	13 %
T2182C	13,6 %	4,3 %	5,9 %	нет данных no data	нет данных no data	44 %

Современные рекомендации, включая консенсус Маастрихт VI (2022 г.), регламентируют дифференцированный подход к выбору схемы эрадикационной терапии в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к кларитромицину, и локальных данных об эффективности различных режимов эрадикационной терапии [1]. Недавний метаанализ продемонстрировал, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину в настоящий момент превышает 15 % порог, установленный консенсусом Маастрихт VI (2022 г.), что лимитирует применение классической тройной терапии в нашей популяции [38]. Это соответствует позиции самых последних клинических рекомендаций РГА и НСОИМ (2022 г.).

Согласно этим рекомендациям всем пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения

эрадикационной терапии в качестве терапии первой линии, обеспечивающей высокий процент эрадикации инфекции, следует назначить по выбору на 14 дней один из следующих режимов: стандартную тройную терапию, усиленную висмута трикалия дицитратом; классическую четырехкомпонентную терапию с висмутом трикалия дицитратом; квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию [39]. В качестве оптимизации эффективности допускается дополнительное назначение ребамипида [39]. В двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ = 1,74; 95% ДИ: 1,19–2,53 и ОШ = 1,75; 95% ДИ: 1,31–2,34) [40, 41]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России,

показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ = 2,16; 95% ДИ: 1,27–3,68) [42]. Новые данные свидетельствуют о том, что добавление ребамипида в качестве пятого компонента — наряду со стандартной тройной терапией и висмутом — может дополнительно повысить уровень эрадикации до более чем 95 % [43, 44]. Соответствующие данные были представлены в 2024 г. на конференции Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты в Порту (Португалия) [44], а также на заседании Экспертного совета по гастриту в Москве (Россия) [43].

В метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, общий пул проанализированных изолятов относительно небольшой в сравнении с метааналитическими работами такого характера, проведенными во многих странах Европы, Северной Америки и Азии. Помимо этого, имеется существенная гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в широком спектре определяемых мутаций. Вместе с тем это первая работа подобного дизайна, позволяющая объективизировать молекулярно-генетическую структуру кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* в России. Полученные данные являются релевантными для разработок локальных

тест-систем ПЦР-диагностики биоптатов, позволяющих быстро оценить резистентность микро-организма к кларитромицину для последующего выбора индивидуализированной эрадикационной терапии.

Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что обобщенный показатель резистентности к кларитромицину в пуле исследований (2009–2024 гг.), проанализированном с применением молекулярно-генетических методов, превышает 25 %. Наиболее частыми мутациями, определяющими резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России, явились A2143G (78,2 %), A2142G (15,7 %) и T2717C (13,6 %). В то время как мутация A2143G остается основной мутацией устойчивости в течение всего периода, усовершенствованные методы выявления позволили обнаружить более сложную картину мутаций, включая новые варианты, такие как T2717C. Данные исследования имеют практическое значение для разработки локальных генетических тестов, которые дают возможность оперативно определять устойчивость к кларитромицину в биопсийных пробах, что способствует выбору индивидуальных стратегий лечения.

Литература / References

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
2. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. DOI: 10.3390/diagnostics11081458
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (По материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет*. 2012;8:10–9. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A., Andreev N.G., Dicheva D.T. Modern aspects of diagnostics and therapy of *Helicobacter pylori* infection (by materials of Consensus Maastricht IV, Florence, 2010). *Medical Council*. 2012;8:10–9. (In Russ.).]
4. Chey W.D., Howden C.W., Moss S.F., Morgan D.R., Greer K.B., Grover S., et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(9):1730–53. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002968
5. Okubo M., Tahara T., Shibata T., Nakamura M., Yoshioka D., Maeda Y., et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2011;46(2):175–82. DOI: 10.1007/s00535-010-0335-0
6. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: A community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62(5):676–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240
7. Mladenova I. Epidemiology of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics (a narrative review). *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(7):1184. DOI: 10.3390/antibiotics12071184
8. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5–9. [Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Factors of micro- and macroorganism that affect the effectiveness of antihelicobacter therapy. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5–9. (In Russ.).]
9. Megraud F., Bénéjat L., Ontsira Ngoyi E.N., Lehours P. Molecular approaches to identify *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(3):577–96. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.002
10. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;9:5–21. [Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;9:5–21. (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
11. Sholeh M., Khoshnood S., Azimi T., Mohamadi J., Kaviar V.H., Hashemian M., et al. The prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2023;11:e15121. DOI: 10.7717/peerj.15121
12. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y., Conti M., Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372–82.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
13. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D., et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(3):318–27. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
14. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной тера-

- нии. *Терапевтический архив*. 2017;8:5–12. [Maev I.V., Andreev D.N. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;8:5–12. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20178985-12]
15. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal*. 2014;30(30):134–40. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
 16. Medakina I., Tsapkova L., Polyakova V., Nikolaev S., Yanova T., Dekhnich N., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: Molecular basis and diagnostic methods. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9433. DOI: 10.3390/ijms24119433
 17. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V., Gupta S., Park J.Y., Crowe S.E., et al. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514–33. DOI: 10.1111/apt.13497
 18. Zhang Y., Wen Y., Xiao Q., Zheng W., Long G., Chen B., et al. Mutations in the antibiotic target genes related to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* strains from children in China. *Infect Drug Resist*. 2020;13:311–22. DOI: 10.2147/IDR.S235615
 19. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: A meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(11):24–30. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795]
 20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Кудрявцева Л.В., Вьючнова Е.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16–22. [Maev I.V., Andreev D.N., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Kudryavtseva L.V., Vyuchnova Ye.S. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(30):16–22. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22]
 21. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
 22. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А., Лобач С.М., Лоева И.А., Паролова Н.И. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5:73–6. [Baryshnikova N.V., Denisova E.V., Kornienko E.A., Lobach S.M., Loeva I.A., Passolova N.I., et al. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in residents of St. Petersburg with peptic ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;5:73–6. (In Russ.).]
 23. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:10–4. [Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikheeva O.M., Dubtsova E.A., Vorobyova N.N., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Moscow and propolis as a means that increases the effectiveness of eradication. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:10–4. (In Russ.).]
 24. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н., Устинов С.Н., Куликов И.В. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:15–7. [Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N., Ustinov S.N., Kulikov I.V., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:15–7. (In Russ.).]
 25. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г., Сайфутдинов И.М., Чернов В.М. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:24–9. [Abdulkhakov R.A., Abuzarova E.R., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., Saifutdinov I.M., Chernov V.M., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Kazan. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:24–9. (In Russ.).]
 26. Калугин А.А., Степченко А.А., Воронаев Е.В., Осипкина О.В., Зятыков А.А. Частота выявления полиморфизма генов *Helicobacter pylori*, ассоциированных с устойчивостью к кларитромицину. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;3:17–21. [Kalugin A.A., Stepchenko A.A., Voronaeve E.V., Osipkina O.V., Zyatkov A.A. Incidence of detecting polymorphism of *Helicobacter pylori* genes associated with resistance to clarithromycin. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2016;3:17–21. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2016/3/03]
 27. Лузина Е.В., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В., Чарторижская Н.Н., Дутова А.А., Мельников В.В. и др. Читинский опыт программы Научного Общества Гастроэнтерологов России и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов «Медики без хеликобактериоза». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;175(3):34–46. [Luzina E.V., Lazebnik L.B., Lareva N.V., Chartorizhskaya N.N., Dutova A.A., Melnikov V.V., et al. Experience of Chita the program of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine "Physicians without helicobacteriosis". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3):34–46. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-34-46]
 28. Bodunova N., Tsapkova L., Polyakova V., Baranova I., Rumyantsev K., Dekhnich N., et al. Genetic markers of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(7):6665–74. DOI: 10.3390/cimb46070397
 29. Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В. Мутации в гене 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(3):378–83. [Starkova D.A., Gladyshev N.S., Polev D.E., Egorova S.A., Svarval A.V. Mutations in 23S rRNA gene associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Saint-Petersburg. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(3):378–83. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2024.3.378-383]
 30. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмаилова Р.К., Сафина Д.Д., Ахтереева А.Р., Галимова Р.Р. и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):739–43. [Kupriyanova E.A., Abdulkhakov S.R., Ismagilova R.K., Safina D.D., Akhtereeva A.R., Galimova R.R., et al. The prevalence of mutations that determine the formation of resistance to *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs in Kazan. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(8):739–43. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202813]
 31. Zou Y., Qian X., Liu X., Song Y., Song C., Wu S., et al. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12714. DOI: 10.1111/hel.12714
 32. Bujanda L., Nyssen O.P., Ramos J., Bordin D.S., Tepes B., Perez-Aisa A., et al.; Hp-EuReg investigators. Effective-

- ness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(4):646–54. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002600
33. Örsten S., Yılmaz E., Akyön Y. Molecular characterization of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains. *Turk J Gastroenterol.* 2023;34(4):427–32. DOI: 10.5152/tjg.2023.21954
 34. Agudo S., Pérez-Pérez G., Alarcón T., López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48(10):3703–7. DOI: 10.1128/JCM.00144-10
 35. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A., Hassan C., Giorgio F., Burattini O., et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):783–5. DOI: 10.1093/jac/dkm005
 36. Khademi F., Sahebkar A.H., Vaez H., Arzanlou M., Peeridogaheh H. Characterization of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;10:171–8. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.05.021
 37. Dossouvi K.M., Bouyo T., Sognonnou S., Ibadin E.E., Lv L.C., Sambe Ba B., et al. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2025;14(1):31. DOI: 10.1186/s13756-025-01533-6
 38. Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Maev I.V., Bordin D.S., Zaborovskiy A.V., Abdulkhakov S.R., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Russia: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2025;14(5):524. DOI: 10.3390/antibiotics14050524
 39. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
 40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Voynovan I.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: Results from the European registry of *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Microb Health Dis.* 2024;6:75–6. DOI: 10.26355/mhd_20249_1023

Сведения об авторах

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

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Хурматуллина Алсу Расимовна* — лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alsu0308@rambler.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской

Information about the authors

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

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Alsu R. Khurmatullina* — Laboratory Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: alsu0308@rambler.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology,

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Заборовский Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: azabor@mail.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

Лямина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: svlvs@mail.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница».
Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предм., 2, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Андреев Д.Н., Маев И.В.
Сбор и обработка материалов: Лямина С.В., Абдулхаков С.Р., Кучерявый Ю.А.

Статистическая обработка: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р.
Написание текста: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Кучерявый Ю.А.

Редактирование: Лямина С.В., Маев И.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Бордин Д.С., Заборовский А.В.

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.

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

Andrey V. Zaborovsky — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine.

Contact information: azabor@mail.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

Svetlana V. Lyamina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: svlvs@mail.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

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

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

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital.

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

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

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Andreev D.N., Maev I.V.
Collection and processing of the material: Lyamina S.V., Abdulkhakov S.R., Kucheryavyy Yu.A.

Statistical processing: Andreev D.N., Khurmatullina A.R.

Writing of the text: Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Kucheryavyy Yu.A.

Editing: Lyamina S.V., Maev I.V.

Proof checking and approval with authors: Bordin D.S., Zaborovsky A.V.

Поступила: 07.07.2025 Принята: 19.07.2025 Опубликовано: 29.08.2025

Submitted: 07.07.2025 Accepted: 19.07.2025 Published: 29.08.2025



Molecular Characteristics of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Strains in Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Dmitry N. Andreev¹, Alsu R. Khurmatullina^{1*}, Dmitry S. Bordin^{1,2,3}, Andrey V. Zaborovskiy¹, Svetlana V. Lyamina¹, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Yury A. Kucheryavyy⁶, Igor V. Maev¹

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

³ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Ilyinskaya Hospital, Moscow Region, Krasnogorsk Urban District, Russian Federation

Aim: to analyze the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) clarithromycin resistance mutations across the Russian Federation based on molecular genetic studies.

Materials and methods. A systematic literature review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, Google Scholar, and the Russian Science Citation Index (RSCI) for studies published between 1985 and 2025. Analyses focused on point mutations in the 23S rRNA gene, including A2142G (referred as A2146G), A2143G (referred as A2147G), A2144G, T2182C, and T2717C.

Results. Nine eligible studies encompassing 639 *H. pylori* isolates (collected between 2009 and 2024) were included. The pooled prevalence of clarithromycin resistance based on molecular genetic studies was 25.1 % (95% confidence interval: 15.7–36.0). The most prevalent mutation was A2143G (78.2 %), followed by A2142G (15.7 %) and T2717C (13.6 %). Significant heterogeneity was observed among studies ($I^2 = 88.6$ %). No publication bias was detected via Begg's and Egger's tests.

Conclusion. This meta-analysis demonstrated that the pooled clarithromycin resistance rate of *H. pylori* strains in Russian studies conducted between 2009 and 2024 using molecular-genetic methods exceeds 25 %. Clarithromycin resistance among *H. pylori* strains in Russia is primarily driven by the A2143G mutation. These data are highly relevant for the design of local PCR diagnostic systems aimed at promptly identifying clarithromycin resistance in *H. pylori*, enabling clinicians to select personalized eradication regimens based on genetic profiles.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Russia, antibiotic resistance, clarithromycin, meta-analysis, systematic review

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

For citation: Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Bordin D.S., Zaborovskiy A.V., Lyamina S.V., Abdulkhakov S.R., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Molecular Characteristics of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Strains in Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):60–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-60-70>

Характеристика кларитромицин-резистентных штаммов *Helicobacter pylori* в России: систематический обзор и метаанализ

Д.Н. Андреев¹, А.Р. Хурматуллина^{1*}, Д.С. Бордин^{1,2,3}, А.В. Заборовский¹, С.В. Лямина¹, С.Р. Абдулхakov^{4,5}, Ю.А. Кучерявый⁶, И.В. Маев¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Российская Федерация

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

⁶ АО «Ильинская больница», Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, Российская Федерация

Цель: систематизировать данные о частоте мутаций, ассоциированных с резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину, на территории Российской Федерации по результатам молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы. В соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ за период с 1985 по 2025 годы. В метаанализ включены девять оригинальных исследований, соответствующих критериям отбора, с общей выборкой 639 изолятов *H. pylori*. Основное внимание уделено распространенности мутаций в гене 23S рПНК, включая A2142G (aka A2146G), A2142C, A2143G (aka A2147G), A2143C, A2144G, T2182C, T2717C.

Результаты. Были включены девять подходящих исследований, охватывающих 639 изолятов *H. pylori* (собранных в период с 2009 по 2024 г.). Обобщенная частота резистентности *H. pylori* к кларитромицину составила 25,17 % (95% ДИ: 15,74–35,98). Наиболее распространенной мутацией оказалась A2143G (78,2 %), далее следовали A2142G (15,7 %) и T2717C (13,6 %). Выявлена высокая гетерогенность между исследованиями ($I^2 = 88,61$ %). Публикационное смещение исключено по результатам тестов Бегга и Эггера.

Выводы. Этот метаанализ показал, что общий уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в российских исследованиях, проведенных в период с 2009 по 2024 г. с использованием молекулярно-генетических методов, превышает 25 %. Преобладание мутации A2143G соответствует тенденциям, наблюдаемым в странах Южной и Западной Европы, что подчеркивает необходимость регионального молекулярного мониторинга и обновления стратегий антихеликобактерной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Россия, устойчивость к антибиотикам, кларитромицин, метаанализ, систематический обзор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Заборовский А.В., Лямина С.В., Абдулхаков С.Р., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Характеристика кларитромицин-резистентных штаммов *Helicobacter pylori* в России: систематический обзор и метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):60–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-60-70>

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is an extremely widespread pathogen. Infection with this bacterium inevitably leads to the development of chronic gastritis, which can progress to severe complications such as peptic ulcer disease and gastric cancer [1–3]. Eradication therapy, which combines proton pump inhibitors with antibacterial agents, helps resolve gastric mucosa inflammation and prevents the development of precancerous conditions, including atrophic gastritis and intestinal metaplasia [4–6].

However, the increasing *H. pylori* antibiotic resistance, observed globally, is recognized as a major challenge now limiting the effectiveness of most of established eradication regimens [7, 8]. Clarithromycin, a macrolide antibiotic and erythromycin derivative, has been one of the first-line agents of *H. pylori* eradication therapy for more than two decades [9].

The Maastricht VI Consensus (2022) recommends selecting specific eradication regimens based on the regional level of *H. pylori* resistance to clarithromycin, with a threshold of 15 % [1, 10]. Today, global clarithromycin resistance may exceed 27 % [11]. Resistance is strongly associated with failure of clarithromycin-based regimens (OR = 6.97; 95% CI: 5.23–9.28; $p < 0.001$)

[12]. In 2018, the World Health Organization classified clarithromycin-resistant *H. pylori* among high-priority pathogens requiring the development of new antimicrobial strategies [13].

H. pylori resistance to clarithromycin is primarily caused by point mutations in the region encoding the peptidyl transferase center (the main macrolide target) within domain V of the 23S rRNA gene [9, 14, 15]. These molecular changes lead to structural alterations in the ribosome, reducing clarithromycin binding affinity and ultimately resulting in antibiotic resistance (Fig. 1) [9, 16].

The most common mutations are A2142G (also referred to as A2146G) and A2143G (also referred to as A2147G) [9, 16, 17]. Other mutations have also been described – including A2142C, A2115G, G2141A, C2147G, T2190C, T2182C, T2717C, C2195T, A2223G, and C2694A – although their clinical significance regarding *H. pylori* resistance to clarithromycin remains uncertain [9, 15, 18].

Earlier meta-analyses of Russian studies published up to 2020 reported that the prevalence of *H. pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation did not exceed 15 % [19, 20]. However, these findings require updating and clarification, particularly regarding the mutation profile responsible for resistance in this region.

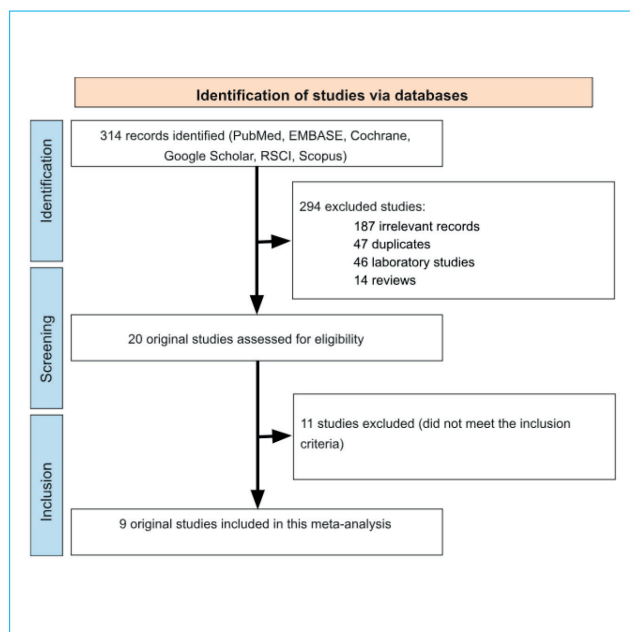


Figure 2. Diagram detailing the study selection strategy

Рисунок 2. Диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

A2143G (also referred to A2147G, $n = 9$) and A2142G (also referred to A2146G, $n = 8$).

H. pylori resistance to clarithromycin according to molecular genetic studies

The pooled prevalence of clarithromycin resistance based on molecular genetic studies was 25.17 % (95 % CI: 15.74–35.98) (Fig. 3).

A random-effects model was used due to high heterogeneity ($I^2 = 88.61$ %; $p < 0.0001$). Funnel plot analysis (Fig. 4) showed no significant asymmetry, and publication bias was ruled out using Begg's ($p = 0.8301$) and Egger's tests ($p = 0.7210$).

To characterize mutation frequency, only mutations reported in at least three studies were analyzed. The most frequent mutation was A2143G (78.19 %; 95% CI: 66.76–87.77), followed by A2142G (15.75 %; 95% CI: 10.41–21.95), and T2717C (13.61 %; 95% CI: 7.00–23.04) (Table 2).

Discussion

Clarithromycin-resistant *H. pylori* strains are currently designated by the WHO as high-priority pathogens requiring novel therapeutic approaches [13]. A prior meta-analysis of 120 studies found that clarithromycin resistance significantly reduced eradication therapy effectiveness (OR = 0.682; 95% CI: 0.636–0.731), more so than metronidazole resistance

(OR = 0.843; 95% CI: 0.810–0.877) [31]. The molecular basis of resistance is based on point chromosomal mutations in the region encoding peptidyl transferase in domain V of 23S rRNA [14, 16].

The present meta-analysis demonstrated that the pooled rate of clarithromycin resistance in the pool of studies (2009–2024) analyzed using molecular genetic methods was 25.17 % (95% CI: 15.74–35.98). This rate is approximately 10 % higher than previously published meta-analytic studies that summarized the results of studies conducted up to 2020 using both phenotypic and genotypic resistance assessment methods [19, 20]. The findings are similar to those of the recently published Hp-EuReg study, which showed that in Europe the incidence of *H. pylori* resistance to clarithromycin is 22 % [32].

The predominant resistance-associated mutations in Russian *H. pylori* strains were A2143G (78.2 %), A2142G (15.7 %), and T2717C (13.6 %). It is extremely difficult to objectify the frequency of other mutations (A2142C, A2143C, A2144G and T2182C) in the Russian population of strains, since these variations were studied in isolated studies. It is worth noting that in the literature there are virtually no such studies, data on the frequency of mutations that determine the resistance of *H. pylori* to clarithromycin in specific populations and countries.

In Turkey, the most frequently detected mutation was A2143G (41.3 %), while A2142G was found in 15.2 % of cases [33]. However, in Spain, the predominant mutation was A2143G (85.3 %), while the A2142G variation was found in only a small percentage of cases (8.8 %) [34]. In a large study conducted in Italy over 15 years, the prevalence of A2143G was noted (71 %), while A2142G was detected in 15.7 % of cases [35]. However, a meta-analysis conducted in Iran showed that this country has an approximately equivalent percentage of the frequency of A2142G mutation (17.8 %) and a slightly lower frequency of A2143G mutation (59.1 %) [36]. In African countries, according to the latest systematic review (2025), on the contrary, the A2142G variant is somewhat more common among clarithromycin-resistant strains (34 %) [37].

Current clinical guidelines, including the Maastricht VI Consensus (2022), recommend a differentiated approach to selecting *H. pylori* eradication regimens based on regional antimicrobial resistance rates — especially to clarithromycin — and local effectiveness data [1]. A recent meta-analysis has demonstrated

Table 1. Characteristics of included studies**Таблица 1.** Характеристика включенных исследований

Research, year <i>Исследование, год</i>	City <i>Город</i>	Number of isolates, <i>n</i> <i>Количество изолятов, n</i>	Number of strains resistant to clarithromycin, <i>n</i> <i>Количество резистентных штаммов к кларитромицину, n</i>	Method for detecting mutations <i>Метод выявления мутаций</i>	Mutations under study <i>Исследуемые мутации</i>	NOS
Baryshnikova N.V. et al., 2009 [22]	Saint Petersburg <i>Санкт-Петербург</i>	150	60	PCR <i>ПЦР</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G), T2717C	6
Lazebnik L.B. et al., 2012 [23]	Moscow <i>Москва</i>	62	9	PCR <i>ПЦР</i>	A2143G (A2147G), A2143C, A2144G	6
Osipenko M.F. et al., 2012 [24]	Novosibirsk <i>Новосибирск</i>	50	3	PCR <i>ПЦР</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	6
Abdulkhakov R.A. et al., 2012 [25]	Kazan <i>Казань</i>	62	8	PCR <i>ПЦР</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G), T2717C	7
Kalugin A.A. et al., 2016 [26]	Kursk <i>Курск</i>	29	7	PCR <i>ПЦР</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G), T2182C	4
Luzina E.V. et al., 2020 [27]	Chita <i>Чита</i>	27	10	PCR <i>ПЦР</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	5
Bodunova N. et al., 2024 [28]	Moscow <i>Москва</i>	112	27	Sanger sequencing <i>Секвенирование по Сэнгеру</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	7
Starkova D.A., 2024 [29]	Saint Petersburg <i>Санкт-Петербург</i>	50	30	Sanger sequencing <i>Секвенирование по Сэнгеру</i>	A2142G (A2146G), A2143G (A2147G)	7
Kupriyanova E.A. et al., 2024 [30]	Kazan <i>Казань</i>	97	17	PCR <i>ПЦР</i>	A2143G (A2147G)	7

Note: NOS – Newcastle – Ottawa Scale, a tool for assessing the quality of non-randomized studies used in meta-analyses; PCR – polymerase chain reaction.

Примечание: NOS – Шкала Ньюкасл – Оттава (Newcastle – Ottawa Scale), инструмент для оценки качества нерандомизированных исследований, используемый в метаанализах; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

that clarithromycin resistance in *H. pylori* exceeds the 15 % threshold established by Maastricht VI now, which limits the use of classical triple eradication therapy in the Russian population [38]. This aligns with the latest national clinical recommendations by the Russian Gastroenterological Association and the Scientific Society for the Study of the Human Microbiome (2022), which suggest several 14-day first-line regimens for patients testing

positive for *H. pylori*: standard triple therapy enhanced with bismuth potassium dicitrate; classic bismuth-based quadruple therapy; and non-bismuth-based quadruple therapy [39]. These regimens may also be optimized by the addition of rebamipide [39]. Two independent meta-analyses have shown that including rebamipide significantly increases the effectiveness of eradication therapy (OR = 1.74; 95% CI: 1.19–2.53; and OR = 1.75; 95% CI:

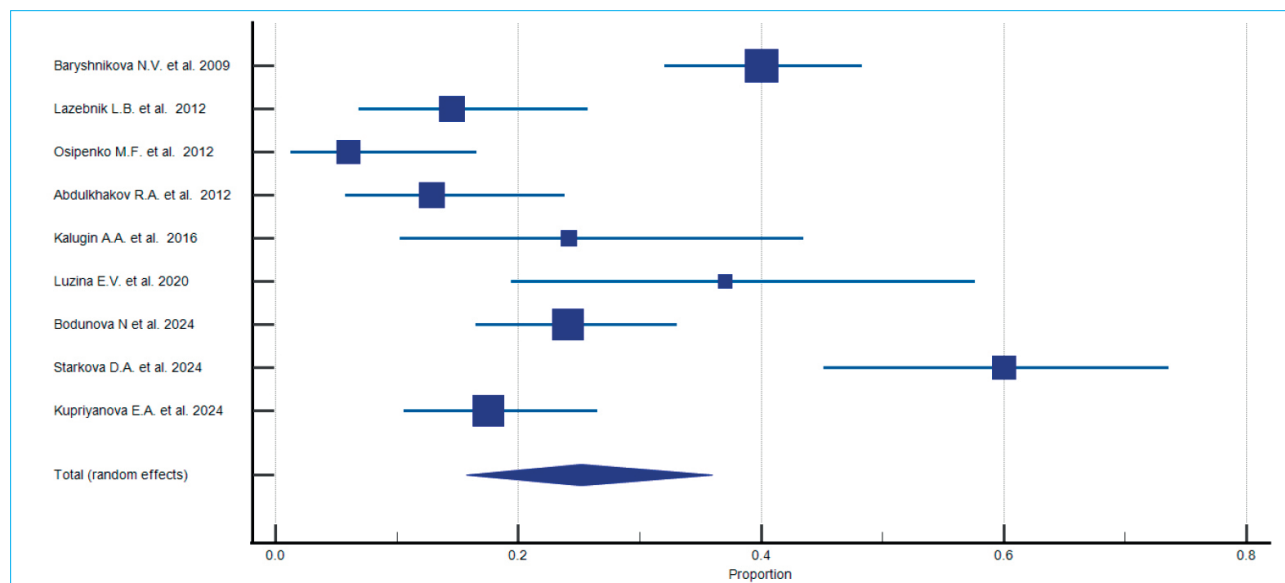


Figure 3. Generalized frequency of clarithromycin-resistant *H. pylori* isolates according to molecular genetic studies

Рисунок 3. Обобщенная частота *H. pylori*-изолятов, резистентных к кларитромицину, по данным молекулярно-генетических исследований

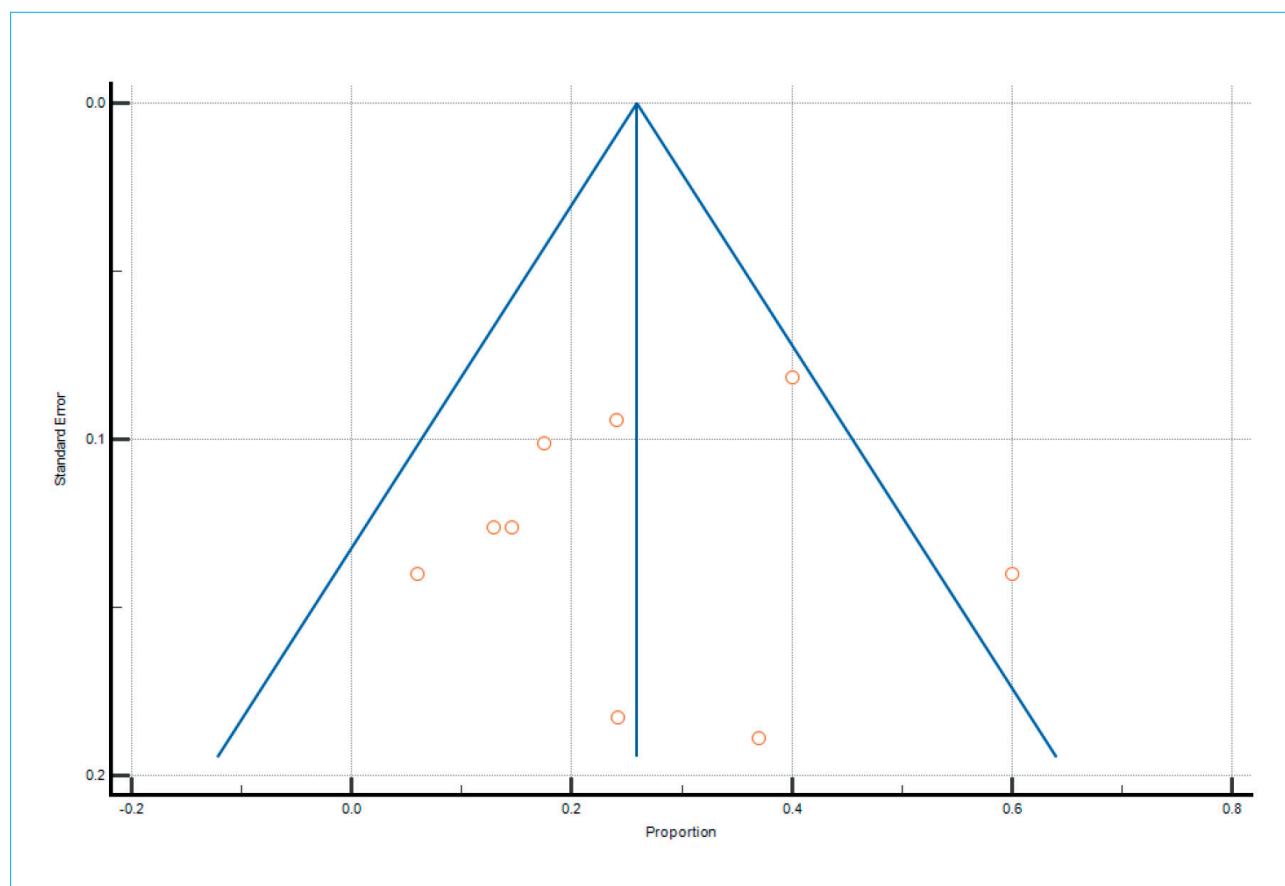


Figure 4. Funnel plot for assessing the likelihood of publication bias

Рисунок 4. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения

Table 2. Generalized frequency of mutations determining resistance of *H. pylori* to clarithromycin in Russia**Таблица 2.** Обобщенная частота мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России

23S rRNA gene mutation Мутация гена 23S рРНК	Number of studies, n Количество исследований, n	Pooled frequency, 95% CI Обобщенная частота, 95% ДИ	Heterogeneity, I² Гетерогенность, I²
A2142G (aka A2146G)	8	15.75 (10.41–21.95)	6,23 %
A2142C	1	3.70 (0.09–18.97)	Not applicable Неприменимо
A2143G (aka A2147G)	9	78.192 (66.76–87.77)	60,53 %
A2143C	1	0	Not applicable Неприменимо
A2144G	1	0	Not applicable Неприменимо
T2182C	1	42.86 (9.90–81.60)	Not applicable Неприменимо
T2717C	3	13.61 (7.00–23.04)	60,12 %

Table 3. Generalized frequency of mutations determining resistance of *H. pylori* to clarithromycin in different countries**Таблица 3.** Обобщенная частота мутаций, определяющих резистентность *H. pylori* к кларитромицину в разных странах

23S rRNA gene mutation Мутация гена 23S рРНК	Region, type of research / Регион, тип исследования					
	Russia Россия	Turkey Турция [33]	Spain Испания [34]	Italy Италия [35]	Iran Иран [36]	Africa Африка [37]
	Meta-analysis Метаанализ	Study of isolates Исследование изолятов	Study of isolates Исследование изолятов	Study of isolates Исследование изолятов	Meta-analysis Метаанализ	Meta-analysis Метаанализ
A2142G (aka A2146G)	15.7 %	15.2 %	8.8 %	15.7 %	17.8 %	34 %
A2143G (aka A2147G)	78.2 %	41.3 %	85.3 %	71 %	59.1 %	40 %
A2144G	no data нет данных	no data нет данных	no data нет данных	no data нет данных	6.2 %	13 %
T2182C	13.6 %	4.3 %	5.9 %	no data нет данных	no data нет данных	44 %

1.31–2.34) [40, 41]. Moreover, a recent meta-analysis of six controlled studies conducted in Russia confirmed a significant improvement of the treatment success when rebamipide is added to eradication regimen (OR = 2.16; 95% CI: 1.27–3.68) [42]. Emerging data suggest that adding rebamipide as a fifth component — alongside standard triple therapy and bismuth — can further raise eradication rates to over 95 % [43, 44]. The relevant data were demonstrated in 2024 at the conference of the European Helicobacter and Microbiota Study Group in Porto (Portugal) [44] and the Expert Council on Gastritis in Moscow (Russia) [43].

This meta-analysis has some limitations, including a relatively small sample size compared to larger studies from Europe, North America, and Asia. Additionally, significant heterogeneity

exists among the included studies, especially regarding the spectrum of mutations assessed. Nevertheless, this is the first meta-analysis of its kind to provide a detailed molecular-genetic profile of clarithromycin-resistant *H. pylori* strains in Russia. The findings are directly applicable to the development of localized PCR-based diagnostic kits capable of rapidly detecting clarithromycin resistance in biopsy samples, thus enabling personalized eradication strategies.

Conclusion

This meta-analysis demonstrated that the pooled clarithromycin resistance rate of *H. pylori* strains in Russian studies conducted between 2009 and 2024 using molecular-genetic methods exceeds 25 %. The most

prevalent resistance-associated mutations were A2143G (78.2 %), A2142G (15.7 %), and T2717C (13.6 %). While A2143G remains the dominant resistance mutation throughout the study period, improved detection methods have revealed a more complex mutation landscape

that includes emerging patterns like T2717C. These studies have practical implications for the development of local genetic tests that enable rapid detection of clarithromycin resistance in biopsy samples, which facilitates the selection of individual treatment strategies.

References / Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
2. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. DOI: 10.3390/diagnostics11081458
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (По материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет*. 2012;8:10–9. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A., Andreev N.G., Dicheva D.T. Modern aspects of diagnostics and therapy of *Helicobacter pylori* infection (by materials of Consensus Maastricht IV, Florence, 2010). *Medical Council*. 2012;8:10–9. (In Russ.)].
4. Chey W.D., Howden C.W., Moss S.F., Morgan D.R., Greer K.B., Grover S., et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(9):1730–53. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002968
5. Okubo M., Tahara T., Shibata T., Nakamura M., Yoshioka D., Maeda Y., et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2011;46(2):175–82. DOI: 10.1007/s00535-010-0335-0
6. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y., et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: A community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62(5):676–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240
7. Mladenova I. Epidemiology of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics (a narrative review). *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(7):1184. DOI: 10.3390/antibiotics12071184
8. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5–9. [Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Factors of micro- and macroorganism that affect the effectiveness of anti-helicobacter therapy. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5–9. (In Russ.)].
9. Mégraud F., Bénéjat L., Otsira Ngoyi E.N., Lehours P. Molecular approaches to identify *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(3):577–96. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.002
10. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;9:5–21. [Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;9:5–21. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
11. Sholeh M., Khoshnood S., Azimi T., Mohamadi J., Kaviar V.H., Hashemian M., et al. The prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2023;11:e15121. DOI: 10.7717/peerj.15121
12. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y., Conti M., Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372–82.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007
13. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D., et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(3):318–27. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
14. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;8:5–12. [Maev I.V., Andreev D.N. Molecular genetic predictors of resistance to anti-helicobacter therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;8:5–12. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178985-12
15. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Y.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal*. 2014;30(30):134–40. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
16. Medakina I., Tsapkova L., Polyakova V., Nikolaev S., Yanova T., Dekhmich N., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: Molecular basis and diagnostic methods. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9433. DOI: 10.3390/ijms24119433
17. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V., Gupta S., Park J.Y., Crowe S.E., et al. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514–33. DOI: 10.1111/apt.13497
18. Zhang Y., Wen Y., Xiao Q., Zheng W., Long G., Chen B., et al. Mutations in the antibiotic target genes related to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* strains from children in China. *Infect Drug Resist*. 2020;13:311–22. DOI: 10.2147/IDR.S235615
19. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: A meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(11):24–30. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/004036602020.11.000795
20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Кудрявцева Л.В., Вьючнова Е.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16–22. [Maev I.V., Andreev D.N., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Kudryavtseva L.V., Vyuchnova Ye.S. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(30):16–22. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22
21. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
22. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А., Лобач С.М., Лоева И.А., Паролова Н.И. и др. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга

- с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5:73–6. [Baryshnikova N.V., Denisova E.V., Kornienko E.A., Lobach S.M., Loeva I.A., Passolova N.I., et al. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in residents of St. Petersburg with peptic ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;5:73–6. (In Russ.)].
23. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:10–4. [Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikheeva O.M., Dubtsova E.A., Vorobyova N.N., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Moscow and propolis as a means that increases the effectiveness of eradication. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:10–4. (In Russ.)].
 24. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н., Устинов С.Н., Куликов И.В. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:15–7. [Osipenko M.F., Bikbulatova E.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N., Ustinov S.N., Kulikov I.V., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:15–7. (In Russ.)].
 25. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г., Сайфутдинов И.М., Чернов В.М. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;8:24–9. [Abdulkhakov R.A., Abuzarova E.R., Abdulkhakov S.R., Safin A.G., Saifutdinov I.M., Chernov V.M., et al. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Kazan. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;8:24–9. (In Russ.)].
 26. Калугин А.А., Степченко А.А., Воронаев Е.В., Осипкина О.В., Зятков А.А. Частота выявления полиморфизма генов *Helicobacter pylori*, ассоциированных с устойчивостью к кларитромицину. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;3:17–21. [Kalugin A.A., Stepchenko A.A., Voronayev E.V., Osipkina O.V., Ziatkov A.A. Incidence of detecting polymorphism of *Helicobacter pylori* genes associated with resistance to clarithromycin. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2016;3:17–21. (In Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2016-3/03
 27. Лузина Е.В., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В., Чарторижская Н.Н., Думова А.А., Мельников В.В. и др. Читинский опыт программы Научного Общества Гастроэнтерологов России и Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов «Медики без хеликобактериоза». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;175(3):34–46. [Luzina E.V., Lazebnik L.B., Lareva N.V., Chartorizhskaya N.N., Dumova A.A., Melnikov V.V., et al. Experience of Chita the program of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine "Physicians without helicobacteriosis". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3):34–46. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-34-46
 28. Bodunova N., Tsapkova L., Polyakova V., Baratoza I., Rumyantsev K., Dekhnich N., et al. Genetic markers of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(7):6665–74. DOI: 10.3390/cimb46070397
 29. Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В. Мутации в гене 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(3):378–83. [Starkova D.A., Gladyshev N.S., Polev D.E., Egorova S.A., Svarval A.V. Mutations in 23S rRNA gene associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates from Saint-Petersburg. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(3):378–83. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/cmasc.2024.3.378-383
 30. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., Сафина Д.Д., Ахтереева А.Р., Галимова Р.Р. и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):739–43. [Kupriyanova E.A., Abdulkhakov S.R., Ismagilova R.K., Safina D.D., Akhtereeva A.R., Galimova R.R., et al. The prevalence of mutations that determine the formation of resistance to *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs in Kazan. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2024;96(8):739–43. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202813
 31. Zou Y., Qian X., Liu X., Song Y., Song C., Wu S., et al. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12714. DOI: 10.1111/hel.12714
 32. Bujanda L., Nyssen O.P., Ramos J., Bordin D.S., Tepes B., Perez-Aisa A., et al.; Hp-EuReg investigators. Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(4):646–54. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002600
 33. Örsen S., Yılmaz E., Akyön Y. Molecular characterization of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(4):427–32. DOI: 10.5152/tjg.2023.21954
 34. Agudo S., Pérez-Pérez G., Alarcón T., López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3703–7. DOI: 10.1128/JCM.00144-10
 35. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A., Hassan C., Giorgio F., Burattini O., et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(4):783–5. DOI: 10.1093/jac/dkm005
 36. Khademi F., Sahebkar A.H., Vaez H., Arzanlou M., Peeridogaheh H. Characterization of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;10:171–8. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.05.021
 37. Dossouvi K.M., Bouyo T., Sognonmou S., Ibadin E.E., Lv L.C., Sambe Ba B., et al. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2025;14(1):31. DOI: 10.1186/s13756-025-01533-6
 38. Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Maev I.V., Bordin D.S., Zaborovskiy A.V., Abdulkhakov S.R., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Russia: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):524. DOI: 10.3390/antibiotics14050524
 39. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93

40. 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
41. 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
42. 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
43. 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., Kucheryavyu 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
44. 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 of *Helicobacter pylori* management (Hp-Eu-Reg). *Microb Health Dis*. 2024;6:75–6. DOI: 10.26355/mhd_20249_1023

Information about the authors

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Alsu R. Khurmatullina* — Laboratory Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: alsu0308@rambler.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

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

Andrey V. Zaborovsky — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine.
Contact information: azabor@mail.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

Сведения об авторах

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Хурматуллина Алсу Расимовна* — лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alsu0308@rambler.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

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

Заборовский Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: azabor@mail.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Svetlana V. Lyamina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: svlvs@mail.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.
Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital.
Contact information: proped@mail.ru;
143421, Krasnogorsk, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestye, 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: igormaev@rambler.ru;
127006, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Andreev D.N., Maev I.V.
Collection and processing of the material: Lyamina S.V., Abdulkhakov S.R., Kucheryavyy Yu.A.
Statistical processing: Andreev D.N., Khurmatullina A.R.
Writing of the text: Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Kucheryavyy Yu.A.
Editing: Lyamina S.V., Maev I.V.
Proof checking and approval with authors: Bordin D.S., Zaborovsky A.V.

Лямина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: svlvs@mail.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Абдулхакوف Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница».
Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предм., 2, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Андреев Д.Н., Маев И.В.
Сбор и обработка материалов: Лямина С.В., Абдулхакوف С.Р., Кучерявый Ю.А.
Статистическая обработка: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р.
Написание текста: Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Кучерявый Ю.А.
Редактирование: Лямина С.В., Маев И.В.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Бордин Д.С., Заборовский А.В.

Submitted: 07.07.2025 Accepted: 19.07.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 07.07.2025 Принята: 19.07.2025 Опубликовано: 29.08.2025



Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре

А.И. Ульянин^{1*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², М.А. Морозова³, О.С. Шифрин¹, А.А. Алексеев⁴, А.Г. Бенишвили³, В.И. Казей⁵, Г.С. Краснов², Р.В. Масленников¹, Г.Е. Рупчев³, В.Т. Ивашкин¹

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

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Российская Федерация

Цель: изучить взаимосвязь между особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, маркерами системного воспаления и кортизолом, качеством жизни, а также состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер у пациенток с функциональным запором (ФЗ).

Материалы и методы. В исследование было включено 64 пациентки с ФЗ и 26 женщин без ФЗ, сопоставимых по возрасту и ИМТ ($p > 0,05$). Всем испытуемым проводилась оценка состава кишечной микробиоты в образцах кала (с помощью секвенирования 16S рРНК), связанного со здоровьем качества жизни (SF-36), состояния психоэмоциональной сферы (4DSQ, тест Спилбергера — Ханина, шкала Гамильтона), когнитивного статуса (когнитивные тесты BACS). Для оценки метаболизма триптофана исследовались уровни интерлейкина-1 β , кортизола, нейротрофического фактора головного мозга, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина.

Результаты. В отличие от женщин без ФЗ, пациентки с данным заболеванием имели более высокие уровни кортизола (325 [266; 403] vs. 275 [255; 304] нмоль/л; $p = 0,025$), интерлейкина-1 β (10,0 [9,2; 11,2] vs. 7,2 [6,5; 7,8] пг/мл; $p < 0,001$) и кинуренина в крови (0,65 [0,54; 0,82] vs. 0,44 [0,35; 0,48] мкг/мл; $p < 0,001$), а также меньший уровень серотонина плазмы (108 [85; 134] vs. 163 [117; 190] нг/мл; $p < 0,001$). При этом содержание триптофана, нейротрофического фактора головного мозга и кинурениновой кислоты в плазме крови и серотонина в тромбоцитах не различалось между группами. У пациенток с ФЗ наблюдались более выраженная депрессия по шкале Гамильтона (8 [6; 9] vs. 3 [2; 3] баллов; $p < 0,001$) и соматизация (9 [7; 12] vs. 5 [3; 9] баллов; $p < 0,001$); меньшие показатели когнитивной функции (50 [45; 54] vs. 54 [53; 56] баллов; $p < 0,001$), в том числе ответственной за слухоречевую память ($p < 0,001$) и скорость обработки информации ($p < 0,001$); снижение параметров качества жизни по опроснику SF-36 по шкалам физического функционирования (90 [83; 95] vs. 95 [95; 95] баллов; $p < 0,001$) и телесной боли (60 [50; 70] vs. 75 [56; 85] баллов; $p < 0,001$). Уровень кортизола прямо коррелировал с показателем качества жизни по шкале телесной боли ($r = 0,379$; $p = 0,003$), а уровень интерлейкина-1 β — обратно со шкалами телесной боли ($r = -0,391$; $p = 0,002$), физического функционирования ($r = -0,448$; $p < 0,001$) и вербальной памяти ($r = -0,252$; $p = 0,046$), а также прямо с выраженностью депрессии ($r = 0,311$; $p = 0,013$) и соматизации ($r = 0,266$; $p = 0,035$). Уровень кортизола прямо коррелировал с обилием бактерий рода *Oscillospira* ($r = 0,45$; $p = 0,01$), а кинуренина — с *Alistipes* ($r = 0,36$; $p = 0,04$); содержание серотонина в плазме прямо коррелировало с обилием представителей рода *Haemophilus* ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и обратно — с *Bacteroides plebeius* ($r = -0,40$; $p = 0,02$). Обнаружена прямая корреляция показателей качества жизни по шкале физического функционирования с обилием представителей рода *Lachnospiraceae* NK4B4 ($r = 0,35$; $p = 0,04$) и обратная корреляция выраженности депрессии (4DSQ) с уровнем *Alistipes* ($r = -0,37$; $p = 0,03$). Также выявлена обратная корреляция скорости обработки информации с обилием представителей класса *Bacilli* ($r = -0,48$; $p = 0,004$), порядков *Lactobacillales* ($r = -0,48$; $p = 0,004$) и *Pasteurellales* ($r = -0,36$; $p = 0,03$), семейств *Pasteurellaceae* ($r = -0,36$; $p = 0,03$) и *Streptococcaceae* ($r = -0,47$; $p = 0,006$), родов *Haemophilus* ($r = -0,41$; $p = 0,02$) и *Streptococcus* ($r = -0,38$; $p = 0,02$).

Заключение. Согласно полученным результатам, у пациенток с функциональным запором изменен метаболизм триптофана и нарушен состав кишечной микробиоты, что сопровождается развитием депрессии и соматизации, нарушением когнитивной функции и снижением качества жизни, связанного со здоровьем.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, функциональный запор, депрессия, тревога, качество жизни, SF-36, когнитивная функция, соматизация, триптофан, серотонин, кинуренин, интерлейкин, кортизол
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):71–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87>

Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life, Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation

Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva², Margarita A. Morozova³, Oleg S. Shifrin¹, Andrey A. Alekseev⁴, Allan G. Beniashvili³, Vasily I. Kazey⁵, Georgy S. Krasnov², Roman V. Maslennikov¹, Georgiy E. Rupchev³, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian State University for the Humanities, Moscow, Russian Federation

⁵ Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the relationship between tryptophan metabolism features, gut microbiota composition, systemic inflammation markers, cortisol levels, quality of life, and psychoemotional and cognitive status in female patients with functional constipation (FC).

Materials and methods. The study included 64 female patients with FC and 26 age- and BMI-matched women without FC ($p > 0.05$). All participants underwent assessment of gut microbiota composition in stool samples (via 16S rRNA sequencing), health-related quality of life (SF-36), psychoemotional status (4DSQ, Spielberger — Hanin test, Hamilton scale), and cognitive function (BACS cognitive tests). Tryptophan metabolism was evaluated by measuring levels of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, and serum and platelet serotonin.

Results. Compared to women without FC, female patients with FC had higher levels of cortisol [325 [266; 403] vs. 275 [255; 304] nmol/L; $p = 0.025$], interleukin-1 β [10.0 [9.2; 11.2] vs. 7.2 [6.5; 7.8] pg/mL; $p < 0.001$], and blood kynurenine [0.65 [0.54; 0.82] vs. 0.44 [0.35; 0.48] μ g/mL; $p < 0.001$], as well as lower plasma serotonin levels [108 [85; 134] vs. 163 [117; 190] ng/mL; $p < 0.001$]. No differences were found between groups in plasma tryptophan, BDNF, kynurenic acid, or platelet serotonin. Patients with FC exhibited more pronounced depression (Hamilton scale: 8 [6; 9] vs. 3 [2; 3] points; $p < 0.001$) and somatization (9 [7; 12] vs. 5 [3; 9] points; $p < 0.001$); lower cognitive function scores (50 [45; 54] vs. 54 [53; 56] points; $p < 0.001$), particularly in auditory-verbal memory ($p < 0.001$) and information processing speed ($p < 0.001$); and reduced quality of life (SF-36) in physical functioning (90 [83; 95] vs. 95 [95; 95] points; $p < 0.001$) and bodily pain (60 [50; 70] vs. 75 [56; 85] points; $p < 0.001$). Cortisol levels positively correlated with bodily pain ($r = 0.379$; $p = 0.003$), while interleukin-1 β levels inversely correlated with bodily pain ($r = -0.391$; $p = 0.002$), physical functioning ($r = -0.448$; $p < 0.001$), and verbal memory ($r = -0.252$; $p = 0.046$), and positively correlated with depression ($r = 0.311$; $p = 0.013$) and somatization ($r = 0.266$; $p = 0.035$). Cortisol levels correlated positively with *Oscillospira* ($r = 0.45$; $p = 0.01$), while kynurenine levels correlated with *Alistipes* ($r = 0.36$; $p = 0.04$) abundance. Plasma serotonin positively correlated with *Haemophilus* ($r = 0.37$; $p = 0.03$) and inversely with *Bacteroides plebeius* ($r = -0.40$; $p = 0.02$) abundance. Physical functioning (SF-36) positively correlated with *Lachnospiraceae* NK4B4 group ($r = 0.35$; $p = 0.04$), while depression severity (4DSQ) inversely correlated with *Alistipes* abundance ($r = -0.37$; $p = 0.03$). Information processing speed is inversely correlated with abundance of *Bacilli* ($r = -0.48$; $p = 0.004$), *Lactobacillales* ($r = -0.48$; $p = 0.004$), *Pasteurellales* ($r = -0.36$; $p = 0.03$), *Pasteurellaceae* ($r = -0.36$; $p = 0.03$), *Streptococcaceae* ($r = -0.47$; $p = 0.006$), *Haemophilus* ($r = -0.41$; $p = 0.02$), and *Streptococcus* ($r = -0.38$; $p = 0.02$).

Conclusion. The findings indicate that women with functional constipation exhibit altered tryptophan metabolism and gut microbiota dysbiosis, associated with depression, somatization, cognitive impairment, and reduced health-related quality of life.

Keywords: gut microbiota, microbiome, functional constipation, depression, anxiety, quality of life, SF-36, cognitive function, somatization, tryptophan, serotonin, kynurenine, interleukin, cortisol

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

For citation: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T. Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life, Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):71–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87>

Введение

Функциональный запор (ФЗ) представляет собой функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся симптомами затрудненной, редкой или неполной дефекации [1]. ФЗ встречается у 1,9–40,1 % взрослого населения, при этом чаще среди женщин [1, 2].

ФЗ оказывает негативное влияние на качество жизни больных, которое сравнимо с влиянием сахарного диабета 2-го типа, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника [2]. Среди больных ФЗ распространены тревожные и депрессивные расстройства, развитие которых отягощает самочувствие пациентов и дополнительно угнетает их качество жизни; приводятся данные о том, что депрессия является наиболее частым эмоциональным нарушением у таких больных [3].

Предположительно общим механизмом угнетения моторики толстой кишки и развития данных психоэмоциональных нарушений при ФЗ может служить изменение путей метаболизма триптофана при нарушении состава кишечной микробиоты. Микробиота человека представляет собой совокупность микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов, архей и некоторых эукариот), заселяющих его слизистые оболочки и кожные покровы [4]. Наиболее обильной по количеству и разнообразию микроорганизмов является микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая оказывает влияние на многие физиологические процессы в организме человека за счет реализации своих метаболических, синтетических и иммуномодулирующих функций [5].

Эксперименты на грызунах показали, что изменение состава кишечной микробиоты тесно сопряжено с изменением метаболизма серотонина и нарушением моторики толстой кишки [6, 7]. Например, колонизированные микробиотой от здоровых лиц стерильные мыши демонстрировали более высокий уровень серотонина и образующего его из триптофана фермента триптофангидроксилазы-1 (ТНН-1) в тканях кишки, а также достоверно меньшее время толстокишечного транзита, в отличие от мышей, колонизированных микробиотой пациентов с ФЗ [6]. Кроме этого, было продемонстрировано, что трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров пациентам с ФЗ приводит не только к разрешению симптомов запора, но также и снижению выраженности тревожных и депрессивных расстройств [7], что подчеркивает важность микробного фактора в общем патогенезе данных нарушений.

Развитие когнитивных нарушений при нарушении микробного состава толстой кишки, вероятно, имеет схожие патогенетические пути [8]. Однако роль кишечной микробиоты в одновременном нарушении психоэмоционального статуса и когнитивной функции ранее не рассматривалась.

В связи с этим была сформулирована **цель данного исследования** — изучить взаимосвязь между особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, маркерами системного воспаления, качеством жизни, а также состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер у пациентов с ФЗ.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование, которое проводилось в отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 (Сеченовский Университет), были включены 64 пациентки в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом ФЗ (основная группа) и 26 здоровых женщин без ФЗ (группа контроля). Диагноз ФЗ был установлен на основании соответствия «Римским критериям IV» [1], а также на основании результатов проведенного лабораторно-инструментального обследования согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с запором [9].

Критериями исключения служили:

- прием любых антибиотиков и пробиотиков за 4 недели до включения в исследование;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- наличие колоректального рака в анамнезе у ближайших родственников;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе;
- наличие заболеваний психиатрического профиля;
- наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин);
- наличие печеночной недостаточности, подтвержденной данными клинико-лабораторных исследований.

Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа была утверждена локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 12-21 от 07.07.2021).

Исследования

Всем включенным пациенткам проводились следующие исследования:

- тестирование по психометрическим шкалам (оценка выраженности тревоги и депрессии, когнитивных способностей и качества жизни);
- клинический анализ крови, клинический анализ мочи;
- анализ крови (определение уровней интерлейкина-1 β , кортизола, мозгового нейротрофического

фактора, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, серотонина, тромбоцитарного серотонина);

– секвенирование 16S субъединицы бактериальной рРНК в образцах кала.

Всем включенным пациенткам проводилось тестирование по следующим опросникам и шкалам:

– шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS; интервью);

– шкала тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI; самостоятельное заполнение опросника);

– четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ; самостоятельное заполнение опросника);

– шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS; интервью);

– опросник качества жизни SF-36 (самостоятельное заполнение опросника).

Лабораторный анализ вышеуказанных цитокинов и метаболитов (за исключением кортизола) проводился на базе лаборатории «Экзактэ Лабс» (директор лаборатории – к.б.н. Василий Игоревич Казей). Анализ уровня кортизола в крови определялся на базе Клинико-диагностической лаборатории клинического центра Сеченовского Университета (руководитель Централизованной лабораторно-диагностической службы – Наталья Михайловна Кашаканова). Забор венозной крови у испытуемых проводился в утреннее время (с 8:00 до 9:00) натощак. Пациенткам основной группы и женщинам контрольной группы было рекомендовано отказаться от продуктов питания, богатых триптофаном (например, молоко, шоколад, сыр) за 1 сутки до взятия образцов, а также воздержаться от чрезмерной физической активности и эмоциональной нагрузки в день взятия анализа крови.

Количественное определение уровня интерлейкина-1 β и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) проводилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови с помощью наборов ELISA kit HEA563Hu и SEA011Hu (Cloud-Clone Corp., США). Анализы уровня триптофана, серотонина, кинуреновой кислоты проводились методом конкурентного ИФА в сыворотке крови с помощью наборов CED720Ge, SEA808Ge, CED718Ge (Cloud-Clone Corp., США) соответственно. Определение кинуренина проводилось аналогично с применением набора E01K0010 (BlueGene Biotech, Китай).

Анализ уровня тромбоцитарного серотонина проводили методом конкурентного ИФА в супернатанте богатой тромбоцитами плазмы с помощью набора E01H0106 (BlueGene Biotech, Китай). Для отбора супернатанта кровь была подвергнута последовательному центрифугированию в режиме 1000 g при диапазоне температур от +2 до +8 °C в течение 15 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы с последующим осаждением

тромбоцитарной массы. Полученные супернатанты были заморожены и хранились при температуре –80 °C до дальнейшего использования. Восстановление тромбоцитарной массы проводилось путем добавления 0,5 мл 0,9%-го раствора NaCl.

Уровень кортизола крови оценивался в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа с помощью набора 11-CRLHU-E01 Cortisol ELISA (Cloud-Clone Corp., США) к аппарату Cobas E601 (Швейцария).

Секвенирование 16S рРНК

кишечного микробиома

Изучение кишечного микробиома проводилось на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (заведующий лабораторией постгеномных исследований – д.б.н. Анна Викторовна Кудрявцева). Образцы кала были собраны пациентками обеих групп самостоятельно в стерильные контейнеры, после чего пробы были заморожены и хранились при температуре –80 °C. После разморозки, гомогенизации и центрифугирования образцов отбиралось 400 мкл супернатанта для последующего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли в системе MagNA Pure LC (Roche, Швейцария). Для качественной и количественной оценки ДНК применяли NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Подготовка 16S библиотек производилась по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному производителем для секвенатора MiSeq. Проводилась ПЦР-амплификация переменных фрагментов V3 и V4 генов рРНК с использованием праймеров CCTACGGGNGGCWGCAG и GACTACHVGGGTATCTAATCC, характеризующихся хорошим покрытием для бактерий (более 95 % видов), но практически не охватывающих архей, и рекомендованных производителем Illumina. Длина ампликона составила порядка 450 п.н. С помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit определяли концентрацию полученных библиотек 16S, затем эквимольно смешивали очищенные ампликоны. Качество пула библиотек оценивали с использованием прибора Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) и набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводилось в режиме парно-концевых прочтений (2 × 300 нукл.) на приборе MiSeq (Illumina, США) с применением набора MiSeq Reagent Kit v2.

Биоинформатическая обработка данных включала в себя фильтрацию ридов, коррекцию ошибок чтения, выделение RSV (Ribosomal Sequence Variant), слияние полученных RSV между прямыми и обратными прочтениями, удаление химерных RSV, таксономическую аннотацию последовательностей RSV с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием

собственных скриптов для среды Python и R (использованы пакеты *vegan*, *fossil*, *ggplot* и др.).

Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью метода Манна — Уитни. Корреляционная зависимость оценивалась с помощью критерия Спирмена. Критерием значимости различий было выбрано значение $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование женщины были сравнимы по возрасту (38 [35–44] vs. 41 [33–45] год; $p = 0,678$). У всех испытуемых не было значимых изменений в показателях клинического анализа крови, клинического анализа мочи и базовых биохимических маркеров (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, глюкоза, амилаза, натрий, калий) на этапе включения в исследование.

Среди протестированных биохимических биомаркеров пациентки с ФЗ имели более высокие уровни кортизола, интерлейкина-1 β (IL-1 β) и кинуренина в крови, а также сниженный уровень серотонина плазмы. Кроме этого, было выявлено значимое снижение соотношения серотонина плазмы к кинуренину в крови у пациенток с ФЗ.

Таблица 1. Биохимические маркеры путей метаболизма триптофана у пациенток с функциональным запором и клинически здоровых женщин

Table 1. Markers of tryptophan metabolism in women with functional constipation and healthy women

Биомаркер <i>Biomarker</i>	Пациентки с ФЗ <i>Patients with FC</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	<i>p</i>
Кортизол, нмоль/л <i>Cortisol, nmol/L</i>	325,00 [266,00; 403,00]	275,00 [255,00; 304,00]	0,025
IL-1 β , пг/мл <i>IL-1β, pg/mL</i>	10,0 [9,2; 11,2]	7,2 [6,5; 7,8]	<0,001
Триптофан, мкг/мл <i>Tryptophan, μg/mL</i>	3,8 [3,6; 4,0]	3,8 [3,4; 4,0]	0,820
BDNF, мкг/мл <i>BDNF, μg/mL</i>	1007 [880; 1264]	1057 [854; 1555]	0,637
Кинуренин, мкг/мл <i>Kynurenine, μg/mL</i>	0,65 [0,54; 0,82]	0,44 [0,35; 0,48]	<0,001
Кинуреновая кислота, нг/мл <i>Kynurenic acid, ng/mL</i>	26,0 [22,1; 30,5]	24,8 [23,7; 26,7]	0,447
Серотонин плазмы, нг/мл <i>Plasma serotonin, ng/mL</i>	108 [85; 134]	163 [117; 190]	<0,001
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл <i>Platelet serotonin, ng/mL</i>	84,1 [74,6; 93,2]	74,0 [62,7; 94,2]	0,113
Серотонин плазмы/кинуренин <i>Plasma serotonin/kynurenine</i>	1,49 [0,92; 2,15]	3,64 [2,46; 4,41]	<0,001

Примечание: ФЗ — функциональный запор; IL-1 β — интерлейкин-1 β ; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга.

Note: FC — functional constipation; IL-1 β — interleukin-1 β ; BDNF — brain-derived neurotrophic factor.

Значимых различий содержания триптофана, BDNF и кинурениновой кислоты в плазме крови и серотонина в тромбоцитах между группами не было выявлено (табл. 1).

Показатели качества жизни и эмоционально-когнитивного здоровья у пациенток с ФЗ были хуже, чем у здоровых лиц (табл. 2). У пациенток с ФЗ были значимо снижены показатели качества жизни по шкалам физического функционирования и телесной боли (SF-36), общего когнитивного статуса, вербальной памяти и скорости обработки информации (BACS), а также отмечались более высокие показатели соматизации (4DSQ). Выраженность депрессии у пациенток с ФЗ была значимо выше при интервью (HDRS), однако ниже по данным самоопросника (4DSQ) по сравнению с контрольной группой. Также у пациенток с ФЗ было выявлено достоверно более высокое качество жизни по шкале жизнеспособности (SF-36).

Различия таксономического состава кишечной микробиоты между пациентками с ФЗ и контрольной группой были обнаружены на уровнях класса, порядка, семейства, рода и вида. Характеристика значимых различий относительной численности бактериальных таксонов между группами представлена в таблице 3. Наибольшее число различающихся таксонов было выявлено на уровнях рода и вида (рис. 1).

Несмотря на достоверные различия между обилием бактериальных представителей порядка *Caulobacterales*, семейства *Caulobacteraceae*, родов *Megamonas*, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Alcaligenes*, *Brevundimonas*, *Alloscardovia*,

Таблица 2. Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивной функции у пациенток с функциональным запором и клинически здоровых женщин

Table 2. Quality of life, psychoemotional status, and cognitive function in women with functional constipation and healthy women

Показатель <i>Parameter</i>	Пациентки с ФЗ <i>Patients with FC</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	<i>p</i>
SF-36 — Физическое функционирование <i>SF-36 — Physical Functioning</i>	90,00 [83; 95]	95,00 [95; 95]	<0,001
SF-36 — Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием <i>SF-36 — Role-Physical Functioning</i>	65 [45; 85]	50 [27; 85]	0,332
SF-36 — Телесная боль <i>SF-36 — Bodily pain</i>	60 [50; 70]	75 [56; 85]	0,001
SF-36 — Общее здоровье <i>SF-36 — General Health</i>	60 [50; 70]	60 [55; 70]	0,764
SF-36 — Жизнеспособность <i>SF-36 — Vitality</i>	55 [45; 65]	45 [40; 55]	0,011
SF-36 — Социальная активность <i>SF-36 — Social Functioning</i>	75 [70; 86]	75 [60; 85]	0,633
SF-36 — Эмоциональное состояние <i>SF-36 — Emotional Wellbeing</i>	67 [33; 89]	67 [41; 93]	0,537
SF-36 — Психическое здоровье <i>SF-36 — Mental Health</i>	65 [56; 72]	65 [49; 70]	0,403
HDRS	8 [6; 9]	3 [2; 3]	<0,001
Ситуативная тревожность <i>State Anxiety</i>	47 [42; 49]	45 [43; 46]	0,153
Личностная тревожность <i>Trait Anxiety</i>	49 [46; 51]	48 [45; 49]	0,235
4DSQ — Дистресс <i>4DSQ — Distress</i>	7 [5; 9]	8 [5; 10]	0,865
4DSQ — Депрессия <i>4DSQ — Depression</i>	0 [0; 1]	1 [1; 2]	0,002
4DSQ — Тревога <i>4DSQ — Anxiety</i>	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,993
4DSQ — Соматизация <i>4DSQ — Somatization</i>	9 [7; 12]	5 [3; 9]	<0,001
BACS — Вербальная память <i>BACS — Verbal Memory</i>	51 [46; 56]	58 [56; 60]	<0,001
BACS — Последовательность чисел <i>BACS — Digit sequencing</i>	48 [42; 52]	46 [42; 51]	0,961
BACS — Двигательный тест с фишками <i>BACS — Token Motor task</i>	54 [49; 57]	57 [51; 62]	0,033
BACS — Семантическая и речевая беглость <i>BACS — Verbal fluency</i>	53 [47; 58]	56 [52; 61]	0,320
BACS — Шифровка <i>BACS — Symbol Coding</i>	49 [43; 51]	53 [50; 56]	<0,001
BACS — «Башни Лондона» <i>BACS — "Tower of London" test</i>	51 [47; 53]	48 [46; 51]	0,139
BACS — Общий балл <i>BACS — Total Score</i>	50 [45; 54]	54 [53; 56]	0,001

Примечание: ФЗ — функциональный запор; SF-36 (The Short Form-36) — опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) — шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) — четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) — шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении.

Note: FC — functional constipation; SF-36 (The Short Form-36) — a questionnaire used to assess health-related quality of life; HDRS — Hamilton Depression Rating Scale; 4DSQ — Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS — Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

Таблица 3. Таксоны кишечной микробиоты, достоверно различающиеся между пациентками с функциональным запором и клинически здоровыми женщинами (среднее количество прочтений в образце)

Table 3. Gut microbiota taxa significantly different between patients with functional constipation and clinically healthy women (mean number of reads per sample)

Таксон <i>Taxon</i>	Пациентки с ФЗ <i>Patients with FC</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	<i>p</i>
Класс / Class			
<i>Erysipelotrichia</i>	786,7 [536,6; 1161,9]	292,7 [146,6; 392,4]	<0,001
<i>Bacilli</i>	593,7 [298,4; 1060,0]	115,1 [46,5; 965,7]	<0,05
Порядок / Order			
<i>Pasteurellales</i>	3,3 [0,0; 11,9]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Erysipelotrichales</i>	786,7 [536,6; 1161,9]	292,7 [146,6; 392,4]	<0,001
<i>Caulobacterales</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,2]	<0,05
<i>Lactobacillales</i>	575,2 [297,1; 1051,2]	104,0 [43,8; 401,5]	<0,05
Семейство / Family			
<i>Ruminococcaceae</i>	11748,1 [9479,4; 14308,8]	17187,0 [15102,7; 18677,7]	<0,0005
<i>Eggerthellaceae</i>	89,4 [48,3; 195,1]	50,8 [15,1; 86,4]	<0,05
<i>Pasteurellaceae</i>	3,3 [0,0; 11,9]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Erysipelotrichaceae</i>	786,6 [536,6; 1161,9]	292,7 [146,6; 392,4]	<0,001
<i>Streptococcaceae</i>	407,8 [180,8; 916,8]	83,8 [30,6; 284,4]	<0,05
<i>Caulobacteraceae</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,2]	<0,05
Род / Genus			
<i>Bilophila</i>	21,7 [8,9; 48,4]	59,4 [35,8; 116,0]	<0,05
<i>Alistipes</i>	760,6 [398,0; 1342,1]	1321,2 [1057,7; 1841,0]	<0,05
<i>Faecalibacterium</i>	2561,9 [1634,2; 3945,7]	3703,3 [2863,3; 5911]	<0,05
<i>Haemophilus</i>	2,7 [0,0; 11,9]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Megamonas</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	<0,05
<i>Pseudoflavonifractor</i>	4,8 [0,0; 11,1]	10,5 [7,4; 19,6]	<0,05
<i>Streptococcus</i>	324,9 [109,1; 770,9]	72,7 [22,7; 243,3]	<0,05
<i>Oscillospira</i>	4,8 [0,0; 11,0]	0,0 [0,0; 1,9]	<0,05
<i>Harryflintia</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 7,5]	<0,05
<i>Lachnospiraceae NK4B4 group</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 3,4]	<0,005
<i>Erysipelotrichaceae UCG-006</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
<i>Alcaligenes</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,1]	<0,005
<i>Brevundimonas</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,2]	<0,05
<i>Alloscardovia</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,3]	<0,05
<i>Daeguia</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,05
Вид / Species			
<i>Bilophila wadsworthia</i>	7,5 [0,0; 22,4]	38,8 [9,9; 78,0]	<0,05
<i>Bacteroides plebeius</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 151,0]	<0,05
<i>Ruminococcus 1 bicirculans</i>	5,5 [0,0; 155,7]	213,2 [85,6; 629,8]	<0,05
<i>Negativibacillus massiliensis</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 6,8]	<0,005
<i>Lactococcus raffinolactis</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,8]	< 0,005
<i>Alloscardovia omnicoles</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,1]	< 0,005
<i>Coprobacter fastidiosus</i>	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,6]	< 0,05

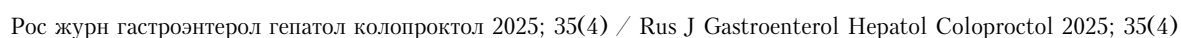


Таблица 5. Корреляции между измененными показателями эмоционально-когнитивного статуса и качества жизни с одной стороны и измененными биохимическими биомаркерами с другой среди пациенток с функциональным запором

Table 5. Correlations between altered indicators of emotional-cognitive status and quality of life on the one hand and altered biochemical biomarkers on the other among patients with functional constipation

	Кортизол <i>Cortisol</i>	IL-1 β	Кинуренин <i>Kynurenine</i>	Серотонин плазмы <i>Plasma serotonin</i>	Серотонин плазмы/ кинуренин <i>Plasma serotonin/ kynurenine</i>
SF-36 — Физическое функционирование <i>SF-36 — Physical functioning</i>	НЗ N/S	$r = -0,448$; $p < 0,001$	НЗ N/S	$r = -0,259$; $p = 0,042$	$r = -0,259$; $p = 0,041$
SF-36 — Телесная боль <i>SF-36 — Bodily pain</i>	$r = 0,379$; $p = 0,003$	$r = -0,391$; $p = 0,002$	НЗ N/S	$r = -0,347$; $p = 0,006$	$r = -0,407$; $p = 0,001$
SF-36 — Жизнеспособность <i>SF-36 — Vitality</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
HDRS	НЗ N/S	$r = 0,311$; $p = 0,013$	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
4DSQ — Депрессия <i>4DSQ — Depression</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
4DSQ — Соматизация <i>4DSQ — Somatization</i>	НЗ N/S	$r = 0,266$; $p = 0,035$	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Вербальная память <i>BACS — Verbal Memory</i>	НЗ N/S	$r = -0,252$; $p = 0,046$	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Двигательный тест с фишками <i>BACS — Token Motor task</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Шифровка <i>BACS — Symbol Coding</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S
BACS — Общий балл <i>BACS — Total Score</i>	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S	НЗ N/S

Примечание: SF-36 (*The Short Form-36*) — опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) — шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии; 4DSQ (*Four-Dimensional Symptom Questionnaire*) — четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) — шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении; НЗ — незначимая связь ($p > 0,05$).

Note: SF-36 (*The Short Form-36*) — a questionnaire used to assess health-related quality of life; HDRS — *Hamilton Depression Rating Scale*; 4DSQ — *Four-Dimensional Symptom Questionnaire*; BACS — *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; N/S — not significant relationship ($p > 0.05$).

памятью (табл. 4). Достоверных корреляций между другими измененными показателями опросников не было выявлено.

У пациенток с ФЗ уровень кортизола значимо прямо коррелировал с показателями качества жизни по шкале телесной боли, а уровень IL-1 β — обратно со шкалами телесной боли, физического функционирования и вербальной памяти, а также прямо с уровнем депрессии и соматизации. Уровень серотонина плазмы обратно коррелировал с показателями качества жизни по шкалам телесной боли и физического функционирования (табл. 5).

Выявлена корреляция между количеством представителей кишечной микробиоты и следующими метаболитами в крови у пациенток с ФЗ: уровень кортизола прямо коррелировал с числом бактерий рода *Oscillospira*, уровень кинуренина — с *Alistipes*, содержание серотонина в плазме прямо

коррелировало с количеством представителей рода *Haemophilus* и обратно — с *Bacteroides plebeius* (табл. 6). Значимой взаимосвязи между таксономическим составом кишечной микробиоты и другими биомаркерами выявлено не было.

Была также обнаружена прямая корреляция показателя качества жизни по шкале физического функционирования с числом представителей рода *Lachnospiraceae* NK4B4 и обратная корреляция выраженности депрессии (4DSQ) с уровнем *Alistipes*. Также выявлена обратная корреляция результатов двигательного теста с фишками (BACS) с количеством представителей класса *Bacilli*, порядков *Pasteurellales* и *Lactobacillales*, семейств *Pasteurellaceae* и *Streptococcaceae*, родов *Haemophilus* и *Streptococcus* (табл. 7). Достоверной взаимосвязи между таксономическим составом кишечной микробиоты и результатами других опросников выявлено не было.

Таблица 6. Корреляции между значимо различающимися таксонами кишечной микробиоты и биохимическими биомаркерами среди пациенток с функциональным запором

Table 6. Correlations between significantly different gut microbiota taxa and biochemical biomarkers among patients with functional constipation

	Кортизол <i>Cortisol</i>	IL-1 β	Кинуренин <i>Kynurenine</i>	Серотонин плазмы <i>Plasma serotonin</i>
Семейство / <i>Family</i>				
<i>Erysipelotrichaceae</i>	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S
Род / <i>Genus</i>				
<i>Alistipes</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = 0,36$; $p = 0,04$	H3 N/S
<i>Haemophilus</i>	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S	$r = 0,37$ $p = 0,03$
<i>Oscillospira</i>	$r = 0,45$ $p = 0,01$	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S
Вид / <i>Species</i>				
<i>Bacteroides plebeius</i>	H3 N/S	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,40$ $p = 0,02$

Примечание: H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

Note: N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Таблица 7. Корреляции между значимо различающимися таксонами кишечной микробиоты и данными опросников среди пациенток с функциональным запором

Table 7. Correlations between significantly different gut microbiota taxa and questionnaire data among patients with functional constipation

	SF-36 – Физическое функционирование <i>SF-36 – Physical functioning</i>	4DSQ – Депрессия <i>4DSQ – Depression</i>	BACS – Двигательный тест с фишками <i>BACS – Token Motor task</i>
Класс / <i>Class</i>			
<i>Bacilli</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,48$; $p = 0,004$
Порядок / <i>Order</i>			
<i>Pasteurellales</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,36$; $p = 0,03$
<i>Lactobacillales</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,48$; $p = 0,004$
Семейство / <i>Family</i>			
<i>Pasteurellaceae</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,36$; $p = 0,03$
<i>Streptococcaceae</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,47$; $p = 0,006$
Род / <i>Genus</i>			
<i>Alistipes</i>	H3 N/S	$r = -0,37$; $p = 0,03$	H3 N/S
<i>Haemophilus</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,41$; $p = 0,02$
<i>Streptococcus</i>	H3 N/S	H3 N/S	$r = -0,38$; $p = 0,02$
<i>Lachnospiraceae</i> <i>NK4B4 group</i>	$r = 0,35$; $p = 0,04$	H3 N/S	H3 N/S

Примечание: SF-36 (The Short Form-36) – опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении; H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

Note: SF-36 (The Short Form-36) – a questionnaire used to assess health-related quality of life; 4DSQ – Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Обсуждение

В физиологических условиях около 5 % поступающего с пищей триптофана метаболизируется в серотонин с помощью ТРН-1 и ТРН-2 (метоксиндолный или серотониновый путь), остальная его часть метаболизируется преимущественно в кинуренин (кинурениновый путь) [10, 11]. Образовавшийся серотонин накапливается в энтерохромаффинных клетках, которые высвобождают его под влиянием механических и химических стимулов, тем самым выполняя функцию сенсорных преобразователей данных стимулов в нейромедиаторный ответ [10]. Образование кинуренина происходит в кишечнике, печени и головном мозге с помощью ферментов триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [11]. Активность TDO повышается в ответ на увеличение уровня циркулирующего в крови кортизола, в то время как активность IDO стимулируется провоспалительными цитокинами (например, интерфероном-гамма, интерлейкином-1 β , интерлейкином-6 и фактором некроза опухоли- α) [11]. Дальнейший метаболизм кинуренина происходит по двум путям — с образованием хинолиновой или кинурениновой кислот, которые оказывают разнонаправленные эффекты в отношении ЦНС [11]. Повышение уровня хинолиновой кислоты предрасполагает к развитию нейродегенеративных изменений головного мозга и психоэмоциональных нарушений (тревоги и депрессии) [11]. Кинуреновая кислота, напротив, обладает нейропротекторными свойствами и предупреждает нейротоксические эффекты хинолиновой кислоты [11].

Мы предположили, что нарушение состава кишечной микробиоты при ФЗ приводит не только к смещению метаболизма триптофана по кинурениновому пути, но также и к нарушению постоянства оси «кишечник — мозг», которое сопровождается повышением уровня циркулирующих в системном кровотоке провоспалительных цитокинов и кортизола. Как известно, кортизол дополнительно стимулирует образование кинуренина за счет повышения активности TDO, а также нарушает целостность кишечного слизисто-эпителиального барьера, что предрасполагает к бактериальной транслокации и тем самым дополнительно повышает уровень провоспалительных цитокинов [11, 12]. Кроме этого, кортизол угнетает активность нейронов энтеральной нервной системы (ЭНС) и снижает возбудимость энтерохромаффинных клеток и интерстициальных клеток Кахаля, выполняющих пейсмейкерную функцию и координирующих перистальтику толстой кишки [12]. Таким образом, кортизол замыкает нервные и гормональные пути взаимодействия между ЦНС и ЭНС, вовлеченные в замедление толстокишечной моторики.

Мы обнаружили, что у пациенток с ФЗ повышен уровень кинуренина и снижено содержание серотонина в плазме, а вместе с этим снижено

соотношение серотонина плазмы к кинуренину, что подтверждает нашу концепцию о смещении метаболизма триптофана в пользу кинуренинового пути в патогенезе ФЗ. Примечательно, что уровень тромбоцитарного серотонина, триптофана и кинурениновой кислоты в крови не различался между группами. Отсутствие значимых различий уровня кинурениновой кислоты позволяет предположить, что дальнейший метаболизм кинуренина у пациенток с ФЗ происходит с преимущественным образованием хинолиновой кислоты, однако данная гипотеза требует подтверждения. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты исследования С. Chojnacki et al. (2023), в котором у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором наблюдался высокий уровень экскретируемых с мочой кинуренина и хинолиновой кислоты, но не кинурениновой кислоты [13]. Корреляционный анализ не показал значимости триптофана, серотонина и кинуренина в развитии психоэмоциональных и когнитивных нарушений у обследованных нами лиц.

У пациенток с ФЗ также было выявлено повышение в крови кортизола и маркера системного воспаления IL-1 β . Примечательно, что кортизол повышал болевой порог, в то время как IL-1 β негативно влиял на показатель качества жизни по шкале телесной боли. Прямая корреляция между уровнем кортизола и повышением показателя качества жизни по шкале телесной боли объясняет вышеописанную обратную корреляцию уровня серотонина плазмы со шкалой телесной боли, поскольку кортизол ингибирует образование серотонина из триптофана. Также более высокий уровень кортизола в исследуемой группе может говорить о более высоком уровне эмоциональной лабильности и низкой стрессоустойчивости у пациенток. Учитывая прямую связь между уровнем кортизола и показателем качества жизни по шкале телесной боли, можно предположить, что показатель качества жизни по шкале боли является отражением развития процессов соматизации и снижения стрессоустойчивости.

Возможно предположить, что IL-1 β является ключевым метаболитом, опосредованно снижающим степень удовлетворенности физическими аспектами жизнедеятельности у пациенток с ФЗ за счет усиления выраженности депрессии и соматизации. Взаимосвязь повышения уровня IL-1 β и снижения слухоречевой памяти у пациенток с ФЗ, напротив, может быть объяснена его прямым влиянием на ЦНС. Повышение IL-1 β ассоциировано с развитием воспалительных изменений в нейронах головного мозга, которые приводят к нарушению образования и снижению сложности дендритов, развитию аксональной гипомиелинизации нейронов, а также к угнетению глутаматергической и холинергической нейротрансмиссии

между нейронами головного мозга [14]. Развитие индуцированного IL-1 β воспаления в гиппокампе сопровождается нарушением формирования и консолидации памяти, проявление которых мы наблюдали у пациенток с ФЗ [14]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF), напротив, стимулирует развитие нейронов, поддерживает их выживаемость, сохранность структуры и пластичность, а также контролирует межнейронное взаимодействие и долговременную потенцию нейронов, за счет чего формируется долговременная память [14]. Отсутствие достоверных различий BDNF между группами испытуемых позволяет предполагать, что ключевым звеном в снижении слухоречевой памяти при ФЗ является именно повышение уровня IL-1 β , а не снижение BDNF.

Анализ показателей эмоционального здоровья у пациенток с ФЗ указывает на различие выраженности депрессии — более высокий ее уровень (легкое расстройство) был выявлен с помощью интервью с применением шкалы Гамильтона (HDRS), но не при заполнении самоопросника 4DSQ, в котором обе испытуемые группы соответствовали нормальным значениям. Проведение интервью с помощью шкалы Гамильтона считается «золотым стандартом» для оценки депрессивного расстройства и более эффективно применяется в качестве инструмента скрининга данного нарушения при проведении научных исследований [15]. Следовательно, можно сделать заключение о том, что депрессия распространена среди пациенток с ФЗ, однако ее наличие и выраженность не могут быть выявлены с помощью самоопросников (включая 4DSQ). Также обнаружена взаимосвязь выраженности депрессии (HDRS) с низкими показателями качества жизни по шкалам физического функционирования и телесной боли, а также со снижением скорости обработки информации.

Важной составляющей данного исследования была оценка показателей когнитивного здоровья, которая показала снижение общих когнитивных возможностей у пациенток с ФЗ. Было установлено, что при ФЗ особенно снижаются слухоречевая память и скорость обработки информации, при этом исполнительные функции (планирование) и рабочая память не изменяются.

Несмотря на высокую оценку качества жизни по шкале жизнеспособности, наличие ФЗ значительно ограничивает качество жизни по шкалам физического функционирования и телесной боли у пациенток. Данные показатели относятся к качеству жизни по физическому компоненту здоровья, следовательно, повседневная деятельность таких больных ограничена негативным влиянием телесной боли. Примечательно, что у пациенток с ФЗ была выявлена более высокая приверженность к соматизации (по данным самоопросника 4DSQ), которая снижала степень удовлетворенности аспектами жизнедеятельности пациенток. Таким образом, оценка выраженности соматизации

и объективная оценка депрессии являются важными показателями при анализе интенсивности болевых ощущений в клинической практике.

Мы выявили достаточно большое количество бактериальных таксонов в составе кишечной микробиоты, содержание которых отличалось у пациенток с ФЗ от здоровых женщин. Выявленные изменения были обнаружены на уровнях класса, порядка, семейства, рода и вида. К наиболее значимым таксонам, сниженным у пациенток с ФЗ, следует отнести бактерии семейства *Ruminococcaceae*, рода *Faecalibacterium* и вида *Ruminococcus bicirculans*, которые известны своей способностью синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а также превращать первичные желчные кислоты (ЖК) во вторичные [16]. Данные молекулы микробного происхождения играют ключевую роль в поддержании адекватной моторики толстой кишки [6, 7, 16].

В исследовании на стерильных мышках было показано, что непосредственное введение КЦЖК (ацетата и бутирата) в толстую кишку грызунов приводит к усилению активности TRH-1, что сопровождается повышением уровня серотонина в толстой кишке и восстановлением толстокишечного транзита у животных [17]. Кроме этого, КЦЖК способны оказывать противовоспалительный эффект за счет угнетения хемотаксиса нейтрофилов и стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (например, IL-4 и IL-10) макрофагами, дендритными клетками и лимфоцитами в толстой кишке [18]. Также КЦЖК ингибируют активность нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B), индуцирующего синтез провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6 макрофагами толстой кишки и головного мозга [18]. Немаловажной функцией КЦЖК (преимущественно бутирата) является поддержание целостности слизисто-эпителиального барьера за счет повышения экспрессии белков плотных контактов в колоноцитах и обеспечения их трофологической поддержки [17–19]. КЦЖК способны поступать из толстой кишки в системный кровоток и проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая непосредственное влияние на нейроны и микроглию головного мозга за счет аналогичных механизмов [19, 20]. В экспериментах на грызунах было показано, что низкий пул КЦЖК в различных структурах головного мозга (включая гиппокамп) сопряжен с более высокой выраженностью воспаления нейронов (в том числе за счет повышения уровня IL-1 β и активности NF- κ B), а также с развитием депрессивных расстройств и когнитивных нарушений [20].

Вторичные ЖК (преимущественно дезоксиколевая и литохолевая) способны ускорять транзит содержимого по толстой кишке за счет усиления синтеза и высвобождения серотонина при взаимодействии с мембранным рецептором желчных кислот 5-го типа (TGR5) на нейронах энтеральной нервной системы и энтерохромаффинных клетках

[21]. Вторичные ЖК также способны стимулировать противовоспалительный иммунный ответ при взаимодействии с TGR5 и фарнезоидным x-рецептором (FXR) на поверхности дендритных клеток, макрофагов и регуляторных Т-клеток в слизистой оболочке толстой кишки [16, 21].

Приводятся данные о том, что уменьшение числа *Ruminococcaceae* в составе кишечной микробиоты сопряжено со снижением общей когнитивной функции и с повышением выраженности системного воспаления [22], а уменьшение количества представителей рода *Faecalibacterium* — с повышением уровня маркеров системного воспаления, ухудшением физического здоровья и развитием депрессии [23]. Полученные в экспериментах на грызунах данные отдельных исследований показывают, что снижение числа бактерий рода *Alistipes*, наблюдаемое также у наших пациенток, негативно влияет на сократимость толстой кишки, однако механизмы данного эффекта не установлены [10].

Среди повышенных представителей кишечной микробиоты у пациенток с ФЗ обращают на себя внимание таксоны классов *Erysipelotrichia* и *Bacilli*, порядков *Erysipelotrichales* и *Lactobacillales*, семейств *Erysipelotrichaceae* и *Streptococcaceae*, а также бактерии родов *Streptococcus* и *Oscillospira*. Бактерии семейства *Erysipelotrichaceae* (которые составляют класс *Erysipelotrichia* и порядок *Erysipelotrichales*) известны своей способностью повышать провоспалительный иммунный ответ, однако

накопленные данные о них весьма ограничены [19, 24]. Например, в исследовании с участием пациентов с ВИЧ-инфекцией было показано, что преобладание бактерий *Erysipelotrichia* в составе кишечной микробиоты прямо коррелировало с выраженностью системного воспаления, биомаркером которого выступал сывороточный уровень IL-1 β [24].

Представители порядка *Lactobacillaceae* традиционно считаются полезными, так как некоторые бактерии рода *Lactobacillus* входят в состав различных пробиотических препаратов [19]. Однако высокое содержание представителей данного семейства также наблюдается при синдроме раздраженного кишечника, депрессии, болезни Паркинсона, расстройствах аутистического спектра, ревматоидном артрите и язвенном колите [19]. Отдельно отмечена способность *Lactobacillaceae*, а также представителей семейства *Streptococcaceae* и рода *Streptococcus* к бактериальной транслокации при нарушении кишечного барьера [19]. Представители рода *Oscillospira* (входящего в класс *Clostridia* типа *Firmicutes*) способны поддерживать рост метаногенных археев, наличие которых тесно ассоциировано с избыточным образованием метана, замедляющего моторику толстой кишки [25]. Примечательно, что данные бактерии чаще встречаются в составе кишечной микробиоты у женщин, а их количество напрямую связано с длительностью отсутствия дефекации и плотностью каловых масс [25].



Рисунок 2. Ключевые патогенетические механизмы развития хронического (функционального) запора при нарушении состава кишечной микробиоты

Figure 2. Key pathogenetic mechanisms of development of chronic (functional) constipation with disturbance of the intestinal microbiota composition

Мы выявили корреляционные связи между некоторыми бактериальными представителями и уровнями биомаркеров, участвующих в патогенезе ФЗ. Однако ни один из бактериальных таксонов достоверно не коррелировал с исследованными биомаркерами. Предположительно связь между микробными представителями и данными показателями имеет более сложный характер. Тем не менее у пациенток с ФЗ повышение в составе кишечной микробиоты доли бактерий класса *Bacilli*, порядков *Pasteurellales* и *Lactobacillales*, семейств *Pasteurellaceae* и *Streptococcaceae*, родов *Haemophilus* и *Streptococcus* коррелировало с ухудшением скорости обработки информации, а повышение числа бактерий рода *Alistipes* — с более выраженной депрессией (4DSQ). Содержание в кишечной микробиоте пациенток с ФЗ бактерий рода *Lachnospiraceae* NK4B4 было снижено, но при этом коррелировало с показателем качества жизни по шкале физического функционирования.

Таким образом, в составе кишечной микробиоты у пациенток с ФЗ снижен пул бактерий, ответственных за синтез КЦЖК и вторичных ЖК, а также повышено число бактерий, которые обладают способностью угнетать моторику толстой кишки, поддерживать воспалительный иммунный ответ и нарушать целостность слизисто-эпителиального кишечного барьера. Данные изменения микробного состава предрасполагают к изменению метаболизма триптофана в пользу кинуренинового пути и приводят к повышению уровня IL-1 β в крови, который не только усугубляет нарушение метаболизма триптофана, но и приводит к возникновению депрессии и когнитивных нарушений. Развитие психоэмоциональных расстройств приводит к повышению в кровотоке уровня кортизола, который дополнительно нарушает метаболизм триптофана. В исходе данных событий формируется порочный круг, который усиливает выраженность ФЗ,

психоэмоциональных и когнитивных расстройств (рис. 2).

К сильной стороне исследования следует отнести то, что в нем впервые одновременно проведена оценка ключевых звеньев нарушения оси «микробиота — кишечник — мозг» у пациенток с ФЗ: анализ состава кишечной микробиоты, исследование уровня ключевых метаболитов и медиаторов, оценка выраженности психоэмоциональных нарушений и когнитивных функций, показателей качества жизни. Также впервые показаны изменения метаболизма триптофана с анализом ключевых его метаболитов в крови при ФЗ. Мы также установили, что пациентки с ФЗ характеризуются наличием депрессии, которую нельзя оценить с помощью самоопросника 4DSQ. Кроме этого, мы продемонстрировали значимость депрессии и соматизации в снижении качества жизни у женщин пациенток с ФЗ, а также свойственный им характер когнитивных нарушений.

К ограничениям в работе следует отнести небольшую выборку испытуемых из группы контроля, ограниченный выбор анализируемых цитокинов в крови, отсутствие оценки хинолиновой кислоты в крови. Будущие подобные исследования должны также оценивать наличие синдрома избыточного бактериального роста (в том числе за счет метаногенных представителей) у испытуемых для лучшего понимания роли микробиоты в нарушении метаболизма триптофана.

Закключение

Согласно полученным результатам у пациенток с ФЗ изменен метаболизм триптофана и нарушен состав кишечной микробиоты, что сопровождается развитием депрессии и соматизации, снижением качества жизни, связанного со здоровьем, и нарушением когнитивной функции.

Литература / References

1. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Tomita T., Kazumori K., Baba K., Zhao X., Chen Y., Miwa H. Impact of chronic constipation on health-related quality of life and work productivity in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1529–37. DOI: 10.1111/jgh.15295
3. Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. DOI: 10.3390/nu14235013
4. Salvadori M., Rosso G. Update on the gut microbiome in health and diseases. *World J Methodol*. 2024;14(1):89196. DOI: 10.5662/wjm.v14.i1.89196
5. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
6. Cao H., Liu X., An Y., Zhou G., Liu Y., Xu M., et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017;7(1):10322. DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8
7. Yang C., Hu T., Xue X., Su X., Zhang X., Fan Y., et al. Multi-omics analysis of fecal microbiota transplantation's impact on functional constipation and comorbid depression and anxiety. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):389. DOI: 10.1186/s12866-023-03123-1
8. Kolobaric A., Andreescu C., Jašarević E., Hong C.H., Roh H.W., Cheong J.Y., et al. Gut microbiome predicts cognitive function and depressive symptoms in late life. *Mol Psychiatry*. 2024;29(10):3064–75. DOI: 10.1038/s41380-024-02551-3
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шенгулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85

10. Wacławiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: Insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. *Gut Microbes*. 2022;14(1):1997296. DOI: 10.1080/19490976.2021.1997296
11. Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14–34. [Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-954
12. Browning K.N., Travagli R.A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*. 2014;4(4):1339–68. DOI: 10.1002/cphy.c130055
13. Chojnacki C., Błońska A., Konrad P., Chojnacki M., Podogrocki M., Popławski T. Changes in tryptophan metabolism on serotonin and kynurenine pathways in patients with irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2023;15(5):1262. DOI: 10.3390/nu15051262
14. Zhu Q., Wan L., Huang H., Liao Z. IL-1 β , the first piece to the puzzle of sepsis-related cognitive impairment? *Front Neurosci*. 2024;18:1370406. DOI: 10.3389/fnins.2024.1370406
15. Santi N.S., Biswal S.B., Naik B.N., Sahoo J.P., Rath B. Comparison of Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Baked straight from a randomized study. *Cureus*. 2023;15(9):e45098. DOI: 10.7759/cureus.45098
16. Zhang Y.L., Li Z.J., Gou H.Z., Song X.J., Zhang L. The gut microbiota-bile acid axis: A potential therapeutic target for liver fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:945368. DOI: 10.3389/fcimb.2022.945368
17. Vincent A.D., Wang X.Y., Parsons S.P., Khan W.I., Huizinga J.D. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G896–907. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017
18. Losol P., Wolska M., Wypych T.P., Yao L., O'Mahony L., Sokolowska M. A cross talk between microbial metabolites and host immunity: Its relevance for allergic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(2):e12339. DOI: 10.1002/ctt2.12339
19. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021;13(5):557–70. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557
20. Cheng J., Hu H., Ju Y., Liu J., Wang M., Liu B., et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications. *Gen Psychiatr*. 2024;37(1):e101374. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101374
21. Alemi F., Poole D.P., Chiu J., Schoonjans K., Cattaruzza F., Grider J.R., et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*. 2013;144(1):145–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.055
22. Oluwagbemigun K., Schnermann M.E., Schmid M., Cryan J.F., Nöthlings U. A prospective investigation into the association between the gut microbiome composition and cognitive performance among healthy young adults. *Gut Pathog*. 2022;14(1):15. DOI: 10.1186/s13099-022-00487-z
23. Martin R., Rios-Covian D., Huillet E., Auger S., Khazaaal S., Bermúdez-Humarán L.G., et al. Faecalibacterium: A bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2023;47(4):fuad039. DOI: 10.1093/femsre/fuad039
24. Dinh D.M., Volpe G.E., Duffalo C., Bhalchandra S., Tai A.K., Kane A.V., et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211(1):19–27. DOI: 10.1093/infdis/jiu409
25. Chen Y.R., Zheng H.M., Zhang G.X., Chen F.L., Chen L.D., Yang Z.C. High Oscillospira abundance indicates constipation and low BMI in the Guangdong Gut Microbiome Project. *Sci Rep*. 2020;10(1):9364. DOI: 10.1038/s41598-020-66369-z

Сведения об авторах

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: uyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Координационно-аналитического центра по микробиоте, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Information about the authors

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: uyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующий лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН».

Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru;
119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: margmorozova@gmail.com;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Алексеев Андрей Андреевич — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии Института психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет». Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;
125047, г. Москва, ул. Чаянова, 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: beniashevilia@yandex.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, советник генерального директора, ООО «Экзакт Лабс». Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, г. Москва, Научный пр., 20, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук. Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of Post-genomic Research Laboratory, Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: margmorozova@gmail.com;
115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Andrey A. Alekseev — Cand. Sci. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, Vygotsky Institute of Psychology, Russian State University for the Humanities.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;
125047, Moscow, Chayanova str., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: beniashevilia@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Advisor to the General Director, ООО Exacte Labs.

Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, Moscow, Nauchny Drive, 20, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Georgy S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Рупчев Георгий Евгеньевич — кандидат психологических наук, научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: rupchevgeorg@mail.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

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

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ульянин А.И., Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А.

Сбор и обработка материалов: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е.

Статистическая обработка: Ульянин А.И., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А.

Написание текста: Ульянин А.И.

Редактирование: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И.

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Georgiy E. Rupchev — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: rupchevgeorg@mail.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (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: Ulyanin A.I., Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A.

Collection and processing of the material: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E.

Statistical processing: Ulyanin A.I., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Alekseev A.A.

Writing of the text: Ulyanin A.I.

Editing: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ulyanin A.I.

Поступила: 13.04.2025 Принята: 05.05.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 13.04.2025 Accepted: 05.05.2025 Published: 29.08.2025



Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life, Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation

Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva², Margarita A. Morozova³, Oleg S. Shifrin¹, Andrey A. Alekseev⁴, Allan G. Beniashvili³, Vasily I. Kazey⁵, Georgy S. Krasnov², Roman V. Maslennikov¹, Georgiy E. Rupchev³, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian State University for the Humanities, Moscow, Russian Federation

⁵ Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

Aim: to investigate the relationship between tryptophan metabolism features, gut microbiota composition, systemic inflammation markers, cortisol levels, quality of life, and psychoemotional and cognitive status in female patients with functional constipation (FC).

Materials and methods. The study included 64 female patients with FC and 26 age- and BMI-matched women without FC ($p > 0.05$). All participants underwent assessment of gut microbiota composition in stool samples (via 16S rRNA sequencing), health-related quality of life (SF-36), psychoemotional status (4DSQ, Spielberger — Hanin test, Hamilton scale), and cognitive function (BACS cognitive tests). Tryptophan metabolism was evaluated by measuring levels of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, and serum and platelet serotonin.

Results. Compared to women without FC, female patients with FC had higher levels of cortisol (325 [266; 403] vs. 275 [255; 304] nmol/L; $p = 0.025$), interleukin-1 β (10.0 [9.2; 11.2] vs. 7.2 [6.5; 7.8] pg/mL; $p < 0.001$), and blood kynurenine (0.65 [0.54; 0.82] vs. 0.44 [0.35; 0.48] μ g/mL; $p < 0.001$), as well as lower plasma serotonin levels (108 [85; 134] vs. 163 [117; 190] ng/mL; $p < 0.001$). No differences were found between groups in plasma tryptophan, BDNF, kynurenic acid, or platelet serotonin. Patients with FC exhibited more pronounced depression (Hamilton scale: 8 [6; 9] vs. 3 [2; 3] points; $p < 0.001$) and somatization (9 [7; 12] vs. 5 [3; 9] points; $p < 0.001$); lower cognitive function scores (50 [45; 54] vs. 54 [53; 56] points; $p < 0.001$), particularly in auditory-verbal memory ($p < 0.001$) and information processing speed ($p < 0.001$); and reduced quality of life (SF-36) in physical functioning (90 [83; 95] vs. 95 [95; 95] points; $p < 0.001$) and bodily pain (60 [50; 70] vs. 75 [56; 85] points; $p < 0.001$). Cortisol levels positively correlated with bodily pain ($r = 0.379$; $p = 0.003$), while interleukin-1 β levels inversely correlated with bodily pain ($r = -0.391$; $p = 0.002$), physical functioning ($r = -0.448$; $p < 0.001$), and verbal memory ($r = -0.252$; $p = 0.046$), and positively correlated with depression ($r = 0.311$; $p = 0.013$) and somatization ($r = 0.266$; $p = 0.035$). Cortisol levels correlated positively with *Oscillospira* ($r = 0.45$; $p = 0.01$), while kynurenine levels correlated with *Alistipes* ($r = 0.36$; $p = 0.04$) abundance. Plasma serotonin positively correlated with *Haemophilus* ($r = 0.37$; $p = 0.03$) and inversely with *Bacteroides plebeius* ($r = -0.40$; $p = 0.02$) abundance. Physical functioning (SF-36) positively correlated with *Lachnospiraceae* NK4B4 group ($r = 0.35$; $p = 0.04$), while depression severity (4DSQ) inversely correlated with *Alistipes* abundance ($r = -0.37$; $p = 0.03$). Information processing speed is inversely correlated with abundance of *Bacilli* ($r = -0.48$; $p = 0.004$), *Lactobacillales* ($r = -0.48$; $p = 0.004$), *Pasteurellales* ($r = -0.36$; $p = 0.03$), *Pasteurellaceae* ($r = -0.36$; $p = 0.03$), *Streptococcaceae* ($r = -0.47$; $p = 0.006$), *Haemophilus* ($r = -0.41$; $p = 0.02$), and *Streptococcus* ($r = -0.38$; $p = 0.02$).

Conclusion. The findings indicate that women with functional constipation exhibit altered tryptophan metabolism and gut microbiota dysbiosis, associated with depression, somatization, cognitive impairment, and reduced health-related quality of life.

Keywords: gut microbiota, microbiome, functional constipation, depression, anxiety, quality of life, SF-36, cognitive function, somatization, tryptophan, serotonin, kynurenine, interleukin, cortisol

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

For citation: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T. Gut Microbiota, Tryptophan Metabolism, Quality of Life, Psychoemotional and Cognitive Impairments in Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):71–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87>

Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психо-эмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре

А.И. Ульянов^{1*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², М.А. Морозова³, О.С. Шифрин¹, А.А. Алексеев⁴, А.Г. Бениашвили³, В.И. Казей⁵, Г.С. Краснов², Р.В. Масленников¹, Г.Е. Рупчев³, В.Т. Ивашкин¹

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

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Экзакт Лабс», Москва, Российская Федерация

Цель: изучить взаимосвязь между особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, маркерами системного воспаления и кортизолом, качеством жизни, а также состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер у пациенток с функциональным запором (ФЗ).

Материалы и методы. В исследование было включено 64 пациентки с ФЗ и 26 женщин без ФЗ, сопоставимых по возрасту и ИМТ ($p > 0,05$). Всем испытуемым проводилась оценка состава кишечной микробиоты в образцах кала (с помощью секвенирования 16S rPHK), связанного со здоровьем качества жизни (SF-36), состояния психоэмоциональной сферы (4DSQ, тест Спилбергера — Ханина, шкала Гамильтона), когнитивного статуса (когнитивные тесты BACS). Для оценки метаболизма триптофана исследовались уровни интерлейкина-1 β , кортизола, нейротрофического фактора головного мозга, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина.

Результаты. В отличие от женщин без ФЗ, пациентки с данным заболеванием имели более высокие уровни кортизола (325 [266; 403] vs. 275 [255; 304] нмоль/л; $p = 0,025$), интерлейкина-1 β (10,0 [9,2; 11,2] vs. 7,2 [6,5; 7,8] пг/мл; $p < 0,001$) и кинуренина в крови (0,65 [0,54; 0,82] vs. 0,44 [0,35; 0,48] мкг/мл; $p < 0,001$), а также меньший уровень серотонина плазмы (108 [85; 134] vs. 163 [117; 190] нг/мл; $p < 0,001$). При этом содержание триптофана, нейротрофического фактора головного мозга и кинурениновой кислоты в плазме крови и серотонина в тромбоцитах не различалось между группами. У пациенток с ФЗ наблюдались более выраженная депрессия по шкале Гамильтона (8 [6; 9] vs. 3 [2; 3] баллов; $p < 0,001$) и соматизация (9 [7; 12] vs. 5 [3; 9] баллов; $p < 0,001$); меньшие показатели когнитивной функции (50 [45; 54] vs. 54 [53; 56] баллов; $p < 0,001$), в том числе ответственной за слухоречевую память ($p < 0,001$) и скорость обработки информации ($p < 0,001$); снижение параметров качества жизни по опроснику SF-36 по шкалам физического функционирования (90 [83; 95] vs. 95 [95; 95] баллов; $p < 0,001$) и телесной боли (60 [50; 70] vs. 75 [56; 85] баллов; $p < 0,001$). Уровень кортизола прямо коррелировал с показателем качества жизни по шкале телесной боли ($r = 0,379$; $p = 0,003$), а уровень интерлейкина-1 β — обратно со шкалами телесной боли ($r = -0,391$; $p = 0,002$), физического функционирования ($r = -0,448$; $p < 0,001$) и вербальной памяти ($r = -0,252$; $p = 0,046$), а также прямо с выраженностью депрессии ($r = 0,311$; $p = 0,013$) и соматизации ($r = 0,266$; $p = 0,035$). Уровень кортизола прямо коррелировал с обилием бактерий рода *Oscillospira* ($r = 0,45$; $p = 0,01$), а кинуренина — с *Alistipes* ($r = 0,36$; $p = 0,04$); содержание серотонина в плазме прямо коррелировало с обилием представителей рода *Haemophilus* ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и обратно — с *Bacteroides plebeius* ($r = -0,40$; $p = 0,02$). Обнаружена прямая корреляция показателей качества жизни по шкале физического функционирования с обилием представителей рода *Lachnospiraceae* NK4B4 ($r = 0,35$; $p = 0,04$) и обратная корреляция выраженности депрессии (4DSQ) с уровнем *Alistipes* ($r = -0,37$; $p = 0,03$). Также выявлена обратная корреляция скорости обработки информации с обилием представителей класса *Bacilli* ($r = -0,48$; $p = 0,004$), порядков *Lactobacillales* ($r = -0,48$; $p = 0,004$) и *Pasteurellales* ($r = -0,36$; $p = 0,03$), семейств *Pasteurellaceae* ($r = -0,36$; $p = 0,03$) и *Streptococcaceae* ($r = -0,47$; $p = 0,006$), родов *Haemophilus* ($r = -0,41$; $p = 0,02$) и *Streptococcus* ($r = -0,38$; $p = 0,02$).

Заключение. Согласно полученным результатам, у пациенток с функциональным запором изменен метаболизм триптофана и нарушен состав кишечной микробиоты, что сопровождается развитием депрессии и соматизации, нарушением когнитивной функции и снижением качества жизни, связанного со здоровьем.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, функциональный запор, депрессия, тревога, качество жизни, SF-36, когнитивная функция, соматизация, триптофан, серотонин, кинуренин, интерлейкин, кортизол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ульянов А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):71–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87>

Introduction

Functional constipation (FC) is a functional gastrointestinal disorder characterized by symptoms of difficult, infrequent, or incomplete defecation [1]. FC affects 1.9–40.1 % of the adult population, with a higher prevalence among women [1, 2].

FC negatively impacts patients' quality of life to a degree comparable to type 2 diabetes, gastroesophageal reflux disease, and irritable bowel syndrome [2]. Anxiety and depressive disorders are common among FC patients, worsening their condition and further impairing quality of life. Depression is reported as the most frequent emotional disorder in these patients [3].

A potential shared mechanism underlying both impaired colonic motility and these psychoemotional disturbances in FC may involve altered tryptophan metabolism due to gut microbiota dysbiosis. The human microbiota consists of microorganisms (bacteria, fungi, viruses, archaea, and some eukaryotes) inhabiting mucosal surfaces and the skin [4]. The most abundant and diverse microbiota resides in the gastrointestinal (GI) tract, influencing numerous physiological processes through metabolic, synthetic, and immunomodulatory functions [5].

Experiments in rodents have shown that changes in gut microbiota composition are closely linked to altered serotonin metabolism and impaired colonic motility [6, 7]. For example, germ-free mice colonized with microbiota from healthy donors exhibited higher levels of serotonin and its synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-1 (TPH-1) in intestinal tissues, along with significantly shorter colonic transit time, compared to mice colonized with microbiota from FC patients [6]. Additionally, fecal microbiota transplantation from healthy donors to FC patients has been shown to alleviate constipation symptoms and reduce anxiety and depressive disorders [7], highlighting the importance of microbial factors in the pathogenesis of these conditions.

The development of cognitive impairments due to colonic microbiota dysbiosis possibly shares similar pathogenic pathways [8]. However, the role of gut microbiota in the simultaneous disruption of psychoemotional status and cognitive function has not been previously explored.

Therefore, **the aim of this study** was to investigate the relationship between tryptophan metabolism, gut microbiota composition, systemic inflammation markers, quality of life, and psychoemotional and cognitive status in female patients with FC.

Materials and methods

Patients

The study was conducted at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V. Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology (Sechenovskiy University). It included 64 women aged from 18 to 65 years diagnosed with FC (study group) and 26 healthy women without constipation symptoms (control group). FC diagnosis was based on the Rome IV criteria [1] and clinical guidelines from the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctology [9].

Exclusion criteria were:

- antibiotic or probiotic use within 4 weeks prior to the study;
- history of cancer, family history of colorectal cancer;
- previous GI surgeries;
- psychiatric disorders;
- renal insufficiency (creatinine clearance < 50 mL/min);
- hepatic insufficiency confirmed by clinical and laboratory tests.

All participants provided informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee of Sechenovskiy University (Protocol No. 12-21, July 7, 2021).

Examinations

All enrolled female patients underwent the following tests:

- psychometric scale testing (assessment of anxiety and depression severity, cognitive abilities, and quality of life);
- clinical blood tests, urinalysis;
- blood tests (measurement of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor, tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, serotonin, and platelet serotonin levels);
- 16S ribosomal RNA gene sequencing in stool samples.

All participants were assessed using the following psychometric tests:

- Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) – interviewer-administered assessment of depression severity;
- Spielberger – Hanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI) – self-reported anxiety evaluation;
- Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) – self-reported assessment of distress, depression, anxiety, and somatization;
- Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) – interviewer-administered cognitive function screening;
- SF-36 Questionnaire – self-reported quality of life assessment.

The cytokines and metabolites (except cortisol) were analyzed at the Exacte Labs laboratory (Director – Vasily I. Kazey, Cand. Sci. (Biol.)). Blood cortisol levels were measured at the Clinical Diagnostic Laboratory of Sechenovskiy University's Clinical Center (Head of the Central Laboratory and Diagnostic Service – Natalya M. Kashakanova). Venous blood samples were collected from participants in the morning (8:00–9:00 am) after fasting. Female patients and control group volunteers were advised to avoid tryptophan-rich foods (e.g., milk, chocolate, cheese) for 24 hours before sampling, as well as excessive physical activity and emotional stress on the day of blood collection.

Quantitative determination of the level of interleukin-1 β and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was carried out by the sandwich ELISA method in blood serum using the ELISA kits HEA563Hu and SEA011Hu (Cloud-Clone Corp., USA). Analysis of the level of tryptophan, serotonin, kynurenic acid was carried out by the competitive ELISA method in blood serum using the CED720Ge, CEA808Ge, CED718Ge kits (Cloud-Clone Corp., USA), respectively. Determination of kynurenine was carried out similarly using the E01K0010 kit (BlueGene Biotech, China).

Platelet serotonin levels were analyzed by competitive ELISA in platelet-rich plasma supernatant using the E01H0106 kit (BlueGene Biotech, China). To collect the supernatant, the blood was subjected to sequential centrifugation at 1000 g at a temperature range from +2 °C to +8 °C for 15 minutes to obtain platelet-rich plasma, followed by sedimentation of the platelet mass. The resulting supernatants were frozen and stored at –80 °C until further

use. Platelet mass was restored by adding 0.5 mL of 0.9% NaCl solution.

The blood cortisol level was assessed in the blood serum by electrochemiluminescence analysis using the 11-CRLHU-E01 Cortisol ELISA kit (Cloud-Clone Corp., USA) for the Cobas E601 apparatus (Switzerland).

16S rRNA Sequencing

The gut microbiome study was conducted at the V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (Head of the Postgenomic Research Laboratory – Anna V. Kudryavtseva, Dr. Sci. (Biol.)). Fecal samples were self-collected by participants into sterile containers, immediately frozen, and stored at –80 °C. After thawing, samples were homogenized and centrifuged, with 400 μ L of supernatant aliquoted for nucleic acid extraction. Total DNA was extracted using the MagNA Pure LC system (Roche, Switzerland). DNA quality and quantity were assessed with a NanoDrop 1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). 16S libraries were constructed following Illumina's 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation protocol (MiSeq-compatible). The hypervariable V3–V4 regions of rRNA genes were amplified using primers CCTACGGGNGGCWGCAG (forward) and GACTACHVGGGTATCTAATCC (reverse), providing > 95 % bacterial coverage but minimal archaeal detection (Illumina-recommended). Amplicon size: ~450 bp. Library concentrations were measured with a Qubit 2.0 fluorometer (Invitrogen, USA) and the QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit, followed by equimolar pooling. Pooled libraries were validated using an Agilent 2100 Bioanalyzer and the Agilent DNA 1000 Kit (Agilent Technologies, USA). Paired-end reads (2 $\times$ 300 nt) were generated on an Illumina MiSeq platform with the MiSeq Reagent Kit v2. Bioinformatics pipeline included: raw read filtering and error correction; Ribosomal Sequence Variant (RSV) identification using DADA2; merging of forward/reverse reads and chimera removal; taxonomic annotation against RDP and SILVA (v132) databases; downstream analysis with custom Python/R scripts (utilizing vegan, fossil, ggplot2 packages, etc.).

Statistical analysis

Data were analyzed using Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Quantitative data are presented as median and interquartile range.

Group comparisons were performed using the Mann – Whitney test. Spearman's correlation was used to assess relationships, with significance set at $p < 0.05$.

Results

The groups were comparable in age (38 [35–44] vs. 41 [33–45] years; $p = 0.678$). All participants showed no significant abnormalities in complete blood count, urinalysis, or basic biochemical markers (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total and direct bilirubin, alkaline phosphatase, creatinine, urea, total protein, albumin, glucose, amylase, sodium, potassium) at the time of study enrollment.

FC patients had higher cortisol, interleukin-1 β (IL-1 β), and kynurenine levels and lower plasma serotonin levels compared to controls. The plasma serotonin-to-kynurenine ratio was also significantly lower in FC patients. No differences were observed in tryptophan, BDNF, kynurenic acid, or platelet serotonin levels (Table 1).

FC female patients showed poorer quality of life and emotional-cognitive health parameters compared to healthy controls (Table 2). Patients with FC had significantly lower

quality of life scores in physical functioning and bodily pain (SF-36), worse overall cognitive status, verbal memory and information processing speed (BACS), along with higher somatization scores (4DSQ). While depression severity was significantly higher in FC patients during clinical interviews (HDRS), it appeared lower in self-reported assessments (4DSQ) compared to controls. Interestingly, FC patients demonstrated significantly better quality of life scores in the vitality domain (SF-36).

Significant differences in gut microbiota composition were observed at the class, order, family, genus, and species levels (Table 3). The most pronounced differences were at the genus and species levels (Fig. 1).

Despite significant differences in the abundance of bacterial taxa including the order *Caulobacterales*, family *Caulobacteraceae*, genera *Megamonas*, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Alcaligenes*, *Brevundimonas*, *Alloscardovia*, *Daeguia*, and species *Negativibacillus massiliensis*, *Lactococcus raffinolactis*, *Alloscardovia omnicoles*, and *Coprobacter fastidiosus*, these microorganisms were detected in only a few patients (representing <0.3 % of all sequence reads) and were therefore excluded from subsequent correlation analysis.

Table 1. Markers of tryptophan metabolism in women with functional constipation and healthy women

Таблица 1. Биохимические маркеры путей метаболизма триптофана у пациенток с функциональным запором и клинически здоровых женщин

Biomarker <i>Биомаркер</i>	Patients with FC <i>Пациентки с ФЗ</i>	Control group <i>Контрольная группа</i>	p
Cortisol, nmol/L <i>Кортизол, нмоль/л</i>	325.00 [266.00; 403.00]	275.00 [255.00; 304.00]	0.025
IL-1 β , pg/mL <i>IL-1β, пг/мл</i>	10.0 [9.2; 11.2]	7.2 [6.5; 7.8]	<0.001
Tryptophan, μ g/mL <i>Триптофан, мкг/мл</i>	3.8 [3.6; 4.0]	3.8 [3.4; 4.0]	0.820
BDNF, μ g/mL <i>BDNF, мкг/мл</i>	1007 [880; 1264]	1057 [854; 1555]	0.637
Kynurenine, μ g/mL <i>Кинуренин, мкг/мл</i>	0.65 [0.54; 0.82]	0.44 [0.35; 0.48]	<0.001
Kynurenic acid, ng/mL <i>Кинуреновая кислота, нг/мл</i>	26.0 [22.1; 30.5]	24.8 [23.7; 26.7]	0.447
Plasma serotonin, ng/mL <i>Серотонин плазмы, нг/мл</i>	108 [85; 134]	163 [117; 190]	<0.001
Platelet serotonin, ng/mL <i>Тромбоцитарный серотонин, нг/мл</i>	84.1 [74.6; 93.2]	74.0 [62.7; 94.2]	0.113
Plasma serotonin/kynurenine <i>Серотонин плазмы/кинуренин</i>	1.49 [0.92; 2.15]	3.64 [2.46; 4.41]	<0.001

Note: FC – functional constipation; IL-1 β – interleukin-1 β ; BDNF – brain-derived neurotrophic factor.

Примечание: ФЗ – функциональный запор; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор головного мозга.

Table 2. Quality of life, psychoemotional status, and cognitive function in women with functional constipation and healthy women

Таблица 2. Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса и когнитивной функции у пациенток с функциональным запором и клинически здоровых женщин

Parameter Показатель	Patients with FC Пациентки с ФЗ	Control group Контрольная группа	p
SF-36 – Physical Functioning SF-36 – Физическое функционирование	90.00 [83; 95]	95.00 [95; 95]	<0.001
SF-36 – Role-Physical Functioning SF-36 – Роль физическое функционирование, обусловленное физическим состоянием	65 [45; 85]	50 [27; 85]	0.332
SF-36 – Bodily pain SF-36 – Телесная боль	60 [50; 70]	75 [56; 85]	0.001
SF-36 – General Health SF-36 – Общее здоровье	60 [50; 70]	60 [55; 70]	0.764
SF-36 – Vitality SF-36 – Жизнеспособность	55 [45; 65]	45 [40; 55]	0.011
SF-36 – Social Functioning SF-36 – Социальная активность	75 [70; 86]	75 [60; 85]	0.633
SF-36 – Emotional Wellbeing SF-36 – Эмоциональное состояние	67 [33; 89]	67 [41; 93]	0.537
SF-36 – Mental Health SF-36 – Психическое здоровье	65 [56; 72]	65 [49; 70]	0.403
HDRS	8 [6; 9]	3 [2; 3]	<0.001
State Anxiety Ситуативная тревожность	47 [42; 49]	45 [43; 46]	0.153
Trait Anxiety Личностная тревожность	49 [46; 51]	48 [45; 49]	0.235
4DSQ – Distress 4DSQ – Дисстресс	7 [5; 9]	8 [5; 10]	0.865
4DSQ – Depression 4DSQ – Депрессия	0 [0; 1]	1 [1; 2]	0.002
4DSQ – Anxiety 4DSQ – Тревога	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0.993
4DSQ – Somatization 4DSQ – Соматизация	9 [7; 12]	5 [3; 9]	<0.001
BACS – Verbal Memory BACS – Вербальная память	51 [46; 56]	58 [56; 60]	<0.001
BACS – Digit sequencing BACS – Последовательность чисел	48 [42; 52]	46 [42; 51]	0.961
BACS – Token Motor task BACS – Двигательный тест с фишками	54 [49; 57]	57 [51; 62]	0.033
BACS – Verbal fluency BACS – Семантическая и речевая беглость	53 [47; 58]	56 [52; 61]	0.320
BACS – Symbol Coding BACS – Шифровка	49 [43; 51]	53 [50; 56]	<0.001
BACS – “Tower of London” test BACS – «Башни Лондона»	51 [47; 53]	48 [46; 51]	0.139
BACS – Total Score BACS – Общий балл	50 [45; 54]	54 [53; 56]	0.001

Note: FC – functional constipation; SF-36 (The Short Form-36) – a questionnaire used to assess health-related quality of life; HDRS – Hamilton Depression Rating Scale; 4DSQ – Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

Примечание: ФЗ – функциональный запор; SF-36 (The Short Form-36) – опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) – шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении.

Table 3. Gut microbiota taxa significantly different between patients with functional constipation and clinically healthy women (mean number of reads per sample)

Таблица 3. Таксоны кишечной микробиоты, достоверно различающиеся между пациентками с функциональным запором и клинически здоровыми женщинами (среднее количество прочтений в образце)

Taxon Таксон	Patients with FC Пациентки с ФЗ	Control group Контрольная группа	p
Class / Класс			
<i>Erysipelotrichia</i>	786.7 [536.6; 1161.9]	292.7 [146.6; 392.4]	<0.001
<i>Bacilli</i>	593.7 [298.4; 1060.0]	115.1 [46.5; 965.7]	<0.05
Order / Порядок			
<i>Pasteurellales</i>	3.3 [0.0; 11.9]	0.0 [0.0; 0.0]	<0.05
<i>Erysipelotrichales</i>	786.7 [536.6; 1161.9]	292.7 [146.6; 392.4]	<0.001
<i>Caulobacterales</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 1.2]	<0.05
<i>Lactobacillales</i>	575.2 [297.1; 1051.2]	104.0 [43.8; 401.5]	<0.05
Family / Семейство			
<i>Ruminococcaceae</i>	11748.1 [9479.4; 14308.8]	17187.0 [15102.7; 18677.7]	<0.0005
<i>Eggerthellaceae</i>	89.4 [48.3; 195.1]	50.8 [15.1; 86.4]	<0.05
<i>Pasteurellaceae</i>	3.3 [0.0; 11.9]	0.0 [0.0; 0.0]	<0.05
<i>Erysipelotrichaceae</i>	786.6 [536.6; 1161.9]	292.7 [146.6; 392.4]	<0.001
<i>Streptococcaceae</i>	407.8 [180.8; 916.8]	83.8 [30.6; 284.4]	<0.05
<i>Caulobacteraceae</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 1.2]	<0.05
Genus / Род			
<i>Bilophila</i>	21.7 [8.9; 48.4]	59.4 [35.8; 116.0]	<0.05
<i>Alistipes</i>	760.6 [398.0; 1342.1]	1321.2 [1057.7; 1841.0]	<0.05
<i>Faecalibacterium</i>	2561.9 [1634.2; 3945.7]	3703.3 [2863.3; 5911]	<0.05
<i>Haemophilus</i>	2.7 [0.0; 11.9]	0.0 [0.0; 0.0]	<0.05
<i>Megamonas</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.5]	<0.05
<i>Pseudoflavonifractor</i>	4.8 [0.0; 11.1]	10.5 [7.4; 19.6]	<0.05
<i>Streptococcus</i>	324.9 [109.1; 770.9]	72.7 [22.7; 243.3]	<0.05
<i>Oscillospira</i>	4.8 [0.0; 11.0]	0.0 [0.0; 1.9]	<0.05
<i>Harryflintia</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 7.5]	<0.05
<i>Lachnospiraceae NK4B4 group</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 3.4]	<0.005
<i>Erysipelotrichaceae UCG-006</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	<0.05
<i>Alcaligenes</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.1]	<0.005
<i>Brevundimonas</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 1.2]	<0.05
<i>Alloscardovia</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.3]	<0.05
<i>Daeguia</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	<0.05
Species / Вид			
<i>Bilophila wadsworthia</i>	7.5 [0.0; 22.4]	38.8 [9.9; 78.0]	<0.05
<i>Bacteroides plebeius</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 151.0]	<0.05
<i>Ruminococcus 1 bicirculans</i>	5.5 [0.0; 155.7]	213.2 [85.6; 629.8]	<0.05
<i>Negativibacillus massiliensis</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 6.8]	<0.005
<i>Lactococcus raffinolactis</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.8]	< 0.005
<i>Alloscardovia omnicoles</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.1]	< 0.005
<i>Coprobacter fastidiosus</i>	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.6]	< 0.05

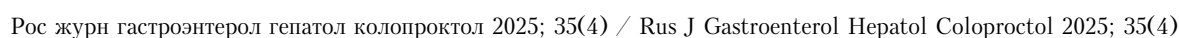


Table 5. Correlations between altered indicators of emotional-cognitive status and quality of life on the one hand and altered biochemical biomarkers on the other among patients with functional constipation

Таблица 5. Корреляции между измененными показателями эмоционально-когнитивного статуса и качества жизни с одной стороны и измененными биохимическими биомаркерами с другой среди пациенток с функциональным запором

	Cortisol Кортизол	IL-1 β	Kynurenine Кинуренин	Plasma serotonin Серотонин плазмы	Plasma serotonin/ kynurenine Серотонин плазмы/ кинуренин
SF-36 – Physical functioning <i>SF-36 – Физическое функционирование</i>	N/S H3	$r = -0.448$; $p < 0.001$	N/S H3	$r = -0.259$; $p = 0.042$	$r = -0.259$; $p = 0.041$
SF-36 – Bodily pain <i>SF-36 – Телесная боль</i>	$r = 0.379$; $p = 0.003$	$r = -0.391$; $p = 0.002$	N/S H3	$r = -0.347$; $p = 0.006$	$r = -0.407$; $p = 0.001$
SF-36 – Vitality <i>SF-36 – Жизнеспособность</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3
HDRS	N/S H3	$r = 0.311$; $p = 0.013$	N/S H3	N/S H3	N/S H3
4DSQ – Depression <i>4DSQ – Депрессия</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3
4DSQ – Соматизация <i>4DSQ – Somatization</i>	N/S H3	$r = 0.266$; $p = 0.035$	N/S H3	N/S H3	N/S H3
BACS – Вербальная память <i>BACS – Verbal Memory</i>	N/S H3	$r = -0.252$; $p = 0.046$	N/S H3	N/S H3	N/S H3
BACS – Token Motor task <i>BACS – Двигательный тест с фишками</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3
BACS – Symbol Coding <i>BACS – Шифровка</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3
BACS – Total Score <i>BACS – Общий балл</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3

Note: SF-36 (The Short Form-36) – a questionnaire used to assess health-related quality of life; HDRS – Hamilton Depression Rating Scale; 4DSQ – Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Примечание: SF-36 (The Short Form-36) – опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) – шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении; H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

serotonin levels inversely correlated with bodily pain and physical functioning (Table 5).

A correlation was found between the abundance of gut microbiota taxa and blood metabolites in FC patients: cortisol levels showed a positive correlation with *Oscillospira* abundance, kynurenine levels correlated with *Alistipes*, while plasma serotonin levels positively correlated with *Haemophilus* abundance and negatively with *Bacteroides plebeius* (Table 6). No significant associations were found between gut microbiota taxonomic composition and other biomarkers.

Physical functioning correlated with *Lachnospiraceae* NK4B4 group, depression (4DSQ) inversely correlated with *Alistipes*

abundance, and Token Motor task (BACS) inversely correlated with *Bacilli*, *Pasteurellales*, *Lactobacillales*, *Pasteurellaceae*, *Streptococcaceae*, *Haemophilus*, and *Streptococcus* abundance (Table 7). No significant relationship was found between the taxonomic composition of the gut microbiota and the results of other questionnaires.

Discussion

Under normal physiological conditions, approximately 5 % of dietary tryptophan is metabolized into serotonin via TPH-1 and TPH-2 enzymes (the methoxyindole or serotonergic pathway) [10, 11]. The remaining majority is

Table 6. Correlations between significantly different gut microbiota taxa and biochemical biomarkers among patients with functional constipation

Таблица 6. Корреляции между значимо различающимися таксонами кишечной микробиоты и биохимическими биомаркерами среди пациенток с функциональным запором

	Cortisol <i>Кортизол</i>	IL-1β	Kynurenine <i>Кинуренин</i>	Plasma serotonin <i>Серотонин плазмы</i>
Family / Семейство				
<i>Erysipelotrichaceae</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	N/S H3
Genus / Род				
<i>Alistipes</i>	N/S H3	H3 N/S	$r = 0.36$; $p = 0.04$	N/S H3
<i>Haemophilus</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	$r = 0.37$ $p = 0.03$
<i>Oscillospira</i>	$r = 0.45$ $p = 0.01$	N/S H3	N/S H3	N/S H3
Species / Вид				
<i>Bacteroides plebeius</i>	N/S H3	N/S H3	N/S H3	$r = -0.40$ $p = 0.02$

Note: N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Примечание: H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

Table 7. Correlations between significantly different gut microbiota taxa and questionnaire data among patients with functional constipation

Таблица 7. Корреляции между значимо различающимися таксонами кишечной микробиоты и данными опросников среди пациенток с функциональным запором

	SF-36 – Physical functioning <i>SF-36 – Физическое функционирование</i>	4DSQ – Depression <i>4DSQ – Депрессия</i>	BACS – Token Motor task <i>BACS – Двигательный тест с фишками</i>
Class / Класс			
<i>Bacilli</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.48$; $p = 0.004$
Order / Порядок			
<i>Pasteurellales</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.36$; $p = 0.03$
<i>Lactobacillales</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.48$; $p = 0.004$
Family / Семейство			
<i>Pasteurellaceae</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.36$; $p = 0.03$
<i>Streptococcaceae</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.47$; $p = 0.006$
Genus / Род			
<i>Alistipes</i>	H3 N/S	$r = -0.37$; $p = 0.03$	N/S H3
<i>Haemophilus</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.41$; $p = 0.02$
<i>Streptococcus</i>	N/S H3	N/S H3	$r = -0.38$; $p = 0.02$
<i>Lachnospiraceae</i> NK4B4 group	$r = 0.35$; $p = 0.04$	N/S H3	N/S H3

Note: SF-36 (The Short Form-36) – a questionnaire used to assess health-related quality of life; 4DSQ – Four-Dimensional Symptom Questionnaire; BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; N/S – not significant relationship ($p > 0.05$).

Примечание: SF-36 (The Short Form-36) – опросник, используемый для оценки качества жизни, связанного со здоровьем; 4DSQ (Four-Dimensional Symptom Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала краткой оценки когнитивных функций при шизофрении; H3 – незначимая связь ($p > 0,05$).

primarily metabolized through the kynurenine pathway. The synthesized serotonin accumulates in enterochromaffin cells, which release it in response to mechanical and chemical stimuli, thereby serving as sensory transducers that convert these stimuli into neurotransmitter responses [10]. Kynurenine production occurs in the intestines, liver, and brain through the action of tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) and indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) [11]. TDO activity increases in response to elevated circulating cortisol levels, while IDO is stimulated by proinflammatory cytokines (e.g., interferon- γ , interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α) [11]. Kynurenine is subsequently metabolized through two distinct pathways — yielding either quinolinic acid or kynurenic acid, which exert opposing effects on the CNS [11]. Elevated quinolinic acid levels promote neurodegenerative changes in the brain and psychoemotional disorders (anxiety and depression). In contrast, kynurenic acid exhibits neuroprotective properties and counteracts the neurotoxic effects of quinolinic acid [11].

We hypothesized that gut microbiota dysbiosis in FC patients not only shifts tryptophan metabolism toward the kynurenine pathway but also disrupts the “gut — brain” axis homeostasis. This disruption is accompanied by increased levels of circulating proinflammatory cytokines and cortisol. As established, cortisol further stimulates kynurenine production by enhancing TDO activity while simultaneously compromising the integrity of the intestinal mucosal-epithelial barrier. This predisposes to bacterial translocation, thereby amplifying systemic proinflammatory cytokine levels [11, 12]. Additionally, cortisol suppresses the activity of enteric nervous system (ENS) neurons and reduces the excitability of enterochromaffin cells and interstitial cells of Cajal, which serve as pacemakers coordinating colonic peristalsis [12]. Thus, cortisol completes a vicious cycle of neural and hormonal interactions between the CNS and ENS that collectively contribute to slowed colonic motility.

Our findings revealed that FC female patients had elevated kynurenine levels and reduced plasma serotonin, along with a decreased plasma serotonin-to-kynurenine ratio, confirming our hypothesis of tryptophan metabolism shifting toward the kynurenine

pathway in FC pathogenesis. Notably, platelet serotonin, tryptophan, and kynurenic acid levels showed no significant differences between groups. The lack of variation in kynurenic acid levels suggests that kynurenine metabolism in FC patients preferentially leads to quinolinic acid formation, though this hypothesis requires further validation. Supporting this notion, C. Chojnacki et al. (2023) demonstrated elevated urinary excretion of kynurenine and quinolinic acid — but not kynurenic acid — in constipation-predominant IBS patients [13]. The correlation analysis did not reveal significant associations between tryptophan, serotonin, or kynurenine levels and the development of psychoemotional or cognitive impairments in the studied cohort.

FC female patients also exhibited elevated blood cortisol and the systemic inflammation marker IL-1 β . Interestingly, cortisol increased pain threshold, while IL-1 β negatively impacted bodily pain. The direct correlation between cortisol levels and bodily pain explains the aforementioned inverse relationship between plasma serotonin and bodily pain, as cortisol inhibits serotonin synthesis from tryptophan. Furthermore, the higher cortisol levels in the study group may indicate greater emotional lability and lower stress resilience among patients. Given the direct link between cortisol levels and bodily pain, we propose that bodily pain measures may reflect developing somatization processes and reduced stress resilience.

It can be hypothesized that IL-1 β serves as a key metabolite that indirectly reduces satisfaction with physical aspects of life in FC patients by exacerbating depression and somatization. The association between elevated IL-1 β levels and impaired verbal memory in FC patients may be explained by its direct effects on the CNS. Increased IL-1 β is associated with inflammatory changes in brain neurons, leading to impaired dendrite formation and reduced complexity, axonal hypomyelination, and suppression of glutamatergic and cholinergic neurotransmission between brain neurons [14]. IL-1 β -induced inflammation in the hippocampus disrupts memory formation and consolidation, manifestations of which we observed in FC patients [14]. In contrast, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes neuronal development, maintains their survival, structural integrity and plasticity, and regulates

interneuronal communication and long-term potentiation, thereby supporting long-term memory formation [14]. The absence of significant BDNF differences between study groups suggests that elevated IL-1 β , rather than reduced BDNF, plays the pivotal role in verbal memory impairment in FC.

Analysis of emotional health indicators in FC patients revealed differential depression severity - higher levels (mild disorder) were detected using the Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) interview, but not with the self-reported 4DSQ questionnaire, where both groups fell within normal ranges. The HDRS interview is considered the “gold standard” for assessing depressive disorders and is more effective as a screening tool in research settings [15]. Thus, we conclude that while depression is prevalent among FC patients, its presence and severity cannot be reliably identified through self-report questionnaires (including 4DSQ). We also found associations between depression severity (HDRS) and lower thresholds for physical activity and bodily pain, as well as reduced information processing speed.

An important component of this study was the assessment of cognitive health indicators, which revealed decreased overall cognitive abilities in FC patients. It was found that FC particularly reduces verbal memory and information processing speed, while executive functions (planning) and working memory remain unchanged.

Despite high self-rated vitality scores, FC significantly limits patients' physical activity and bodily pain. These indicators relate to the physical health component, meaning patients' daily activities are constrained by negative bodily sensations. Notably, FC patients showed greater somatization tendencies (per 4DSQ self-report questionnaire), which reduced their satisfaction with life aspects. Thus, assessing somatization severity and objective depression evaluation are important indicators when analyzing pain intensity in clinical practice.

We identified numerous bacterial taxa in the gut microbiota that differed between FC patients and healthy women. These changes were observed at class, order, family, genus and species levels. The most significantly reduced taxa in FC patients included bacteria of the

Ruminococcaceae family, *Faecalibacterium* genus, and *Ruminococcus bicirculans* species, known for their ability to synthesize short-chain fatty acids (SCFAs) and convert primary bile acids into secondary ones [16]. These microbial-derived molecules play a key role in maintaining proper colonic motility [6, 7, 16].

A study in germ-free mice demonstrated that direct administration of SCFAs (acetate and butyrate) into the colon enhanced TPH-1 activity, increasing serotonin levels in the colon and restoring colonic transit in the animals [17]. Additionally, SCFAs exert anti-inflammatory effects by suppressing neutrophil chemotaxis and stimulating the production of anti-inflammatory cytokines (e.g., IL-4 and IL-10) by macrophages, dendritic cells, and lymphocytes in the colon [18]. SCFAs also inhibit nuclear factor kappa B (NF- κ B) activity, which induces the synthesis of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6 by colonic and brain macrophages [18]. Another critical function of SCFAs (particularly butyrate) is maintaining the integrity of the mucosal-epithelial barrier by upregulating tight junction proteins in colonocytes and providing trophic support [17–19]. SCFAs can enter systemic circulation from the colon and cross the blood-brain barrier, directly influencing neurons and microglia through similar mechanisms [19, 20]. Rodent studies have shown that low SCFA levels in various brain structures (including the hippocampus) are associated with increased neuronal inflammation (due to elevated IL-1 β and NF- κ B activity) as well as the development of depressive disorders and cognitive impairments [20].

Secondary bile acids (particularly deoxycholic and lithocholic acids) enhance colonic transit by stimulating serotonin synthesis and release through activation of the TGR5 bile acid receptor on enteric nervous system neurons and enterochromaffin cells [21]. These bile acids also promote anti-inflammatory immune responses via interactions with both TGR5 and the farnesoid X receptor (FXR) expressed on dendritic cells, macrophages, and regulatory T-cells in the colonic mucosa [16, 21].

Current evidence demonstrates that reduced abundance of *Ruminococcaceae* in the gut microbiota is associated with impaired cognitive function and increased systemic inflammation [22]. Similarly, decreased abundance

of *Faecalibacterium* correlates with elevated systemic inflammatory markers, poorer physical health, and the development of depressive symptoms [23]. Rodent studies have shown that diminished *Alistipes* abundance — as observed in our patient cohort — negatively impacts colonic contractility, although the precise mechanisms underlying this effect remain to be elucidated [10].

Among the elevated gut microbiota taxa in FC patients, notable findings include bacteria from classes *Erysipelotrichia* and *Bacilli*, orders *Erysipelotrichales* and *Lactobacillales*, families *Erysipelotrichaceae* and *Streptococcaceae*, genera *Streptococcus* and *Oscillospira*. *Erysipelotrichaceae* (comprising class *Erysipelotrichia* and order *Erysipelotrichales*) enhance proinflammatory responses, though available data remain limited [19, 24]. For instance, HIV patients demonstrated that *Erysipelotrichia* predominance directly correlated with systemic inflammation severity (serum IL-1 β levels) [24]. While *Lactobacillales* (particularly *Lactobacillus*) are traditionally considered beneficial (common in probiotics), their overabundance occurs in irritable bowel syndrome, depression,

Parkinson's disease, autism spectrum disorders, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis [19]. Notably, *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, and *Streptococcus* exhibit intestinal barrier disruption and bacterial translocation potential [19]. *Oscillospira* (*Firmicutes* phylum, *Clostridia* class) promotes methanogenic archaea growth — strongly associated with excessive methane production that slows colonic motility [25]. These bacteria are more prevalent in female gut microbiota, with their abundance directly correlating with constipation duration and stool consistency [25].

We identified correlative relationships between specific bacterial taxa and biomarker levels involved in FC pathogenesis. However, none of the bacterial taxa showed statistically significant correlations with the investigated biomarkers, suggesting these microbial-indicator relationships may involve more complex interactions. Nevertheless, in female FC patients we observed that increased abundance of class *Bacilli*, orders *Pasteurellales* and *Lactobacillales*, families *Pasteurellaceae* and *Streptococcaceae*, genera *Haemophilus* and *Streptococcus* correlated with impaired information processing speed; elevated

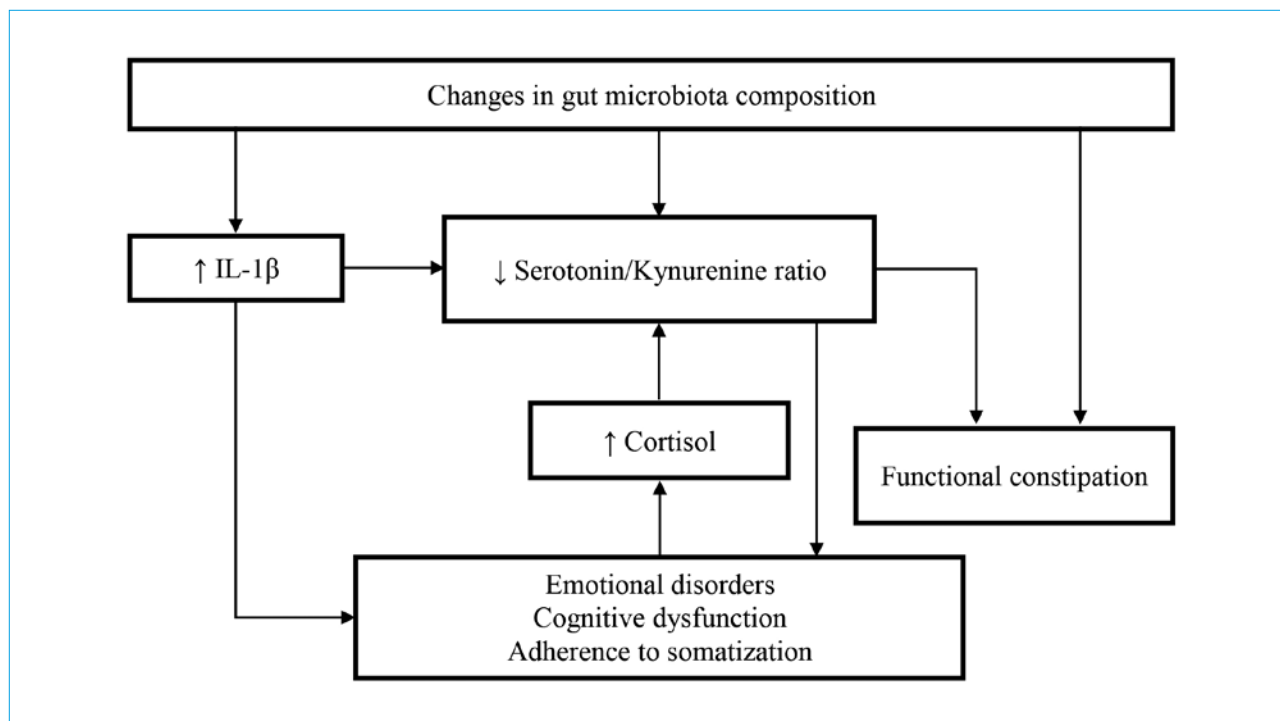


Figure 2. Key pathogenetic mechanisms of development of chronic (functional) constipation with disturbance of the intestinal microbiota composition

Рисунок 2. Ключевые патогенетические механизмы развития хронического (функционального) запора при нарушении состава кишечной микробиоты

Alistipes levels associated with more severe depression (per 4DSQ scores), and reduced *Lachnospiraceae* NK4B4 group abundance positively correlated with quality of life due to physical functioning.

Thus, female patients with FC demonstrate altered gut microbiota composition featuring decreased abundance of bacteria producing SCFAs and secondary bile acids, alongside increased levels of bacteria that suppress colonic motility, promote inflammatory responses, and compromise intestinal barrier integrity. These microbial changes favor tryptophan metabolism shift toward the kynurenine pathway and elevate blood IL-1 β levels, which both exacerbates tryptophan metabolic disturbances and contributes to depression and cognitive impairments. The resulting psychoemotional disturbances increase cortisol secretion, which further disrupts tryptophan metabolism. This cascade establishes a vicious cycle that amplifies emotional disorders, cognitive dysfunction, adherence to somatization and FC symptom severity (Fig. 2).

Strengths of the study include the first comprehensive evaluation of key components of the gut-brain axis disruption in FC female patients, encompassing gut microbiota composition analysis, quantification of key metabolites and mediators, assessment of psychoemotional

disturbances, cognitive function evaluation and quality of life. This study also provides the first demonstration of altered tryptophan metabolism with detailed blood metabolite profiling in female patients with FC. We further established that FC female patients exhibit depression not detectable by the 4DSQ self-report questionnaire. We also established that FC is associated with distinct cognitive impairment patterns as well as depression and somatization significantly impair quality of life in FC female patients.

Study limitations include small control group size, limited cytokine panel analysis, absence of quinolinic acid measurement. Future research also should investigate small intestinal bacterial overgrowth (including methanogenic organisms) to better understand microbiota's role in tryptophan metabolism dysregulation.

Conclusion

The results indicate that female patients with functional constipation exhibit altered tryptophan metabolism and disrupted gut microbiota composition, which are associated with the development of depression, somatization, cognitive dysfunction, and reduced quality of life due to physical health.

References / Литература

- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00222-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Tomita T., Kazumori K., Baba K., Zhao X., Chen Y., Miwa H. Impact of chronic constipation on health-related quality of life and work productivity in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1529–37. DOI: 10.1111/jgh.15295
- Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. DOI: 10.3390/nu14235013
- Salvadori M., Rosso G. Update on the gut microbiome in health and diseases. *World J Methodol*. 2024;14(1):89196. DOI: 10.5662/wjm.v14.i1.89196
- Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
- Cao H., Liu X., An Y., Zhou G., Liu Y., Xu M., et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017;7(1):10322. DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8
- Yang C., Hu T., Xue X., Su X., Zhang X., Fan Y., et al. Multi-omics analysis of fecal microbiota translocation's impact on functional constipation and comorbid depression and anxiety. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):389. DOI: 10.1186/s12866-023-03123-1
- Kolobaric A., Andreescu C., Jašarević E., Hong C.H., Roh H.W., Cheong J.Y., et al. Gut microbiome predicts cognitive function and depressive symptoms in late life. *Mol Psychiatry*. 2024;29(10):3064–75. DOI: 10.1038/s41380-024-02551-3
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шентулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85
- Waclawiková B., Codutti A., Alim K., El Aidy S. Gut microbiota-motility interregulation: Insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. *Gut Microbes*. 2022;14(1):1997296. DOI: 10.1080/19490976.2021.1997296
- Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14–34. [Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review

- and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14–34. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-954
12. Browning K.N., Travagli R.A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*. 2014;4(4):1339–68. DOI: 10.1002/cphy.c130055
 13. Chojnacki C., Blońska A., Konrad P., Chojnacki M., Podogrocki M., Popławski T. Changes in tryptophan metabolism on serotonin and kynurenine pathways in patients with irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2023;15(5):1262. DOI: 10.3390/nu15051262
 14. Zhu Q., Wan L., Huang H., Liao Z. IL-1 β , the first piece to the puzzle of sepsis-related cognitive impairment? *Front Neurosci*. 2024;18:1370406. DOI: 10.3389/fnins.2024.1370406
 15. Santi N.S., Biswal S.B., Naik B.N., Sahoo J.P., Rath B. Comparison of Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: Baked straight from a randomized study. *Cureus*. 2023;15(9):e45098. DOI: 10.7759/cureus.45098
 16. Zhang Y.L., Li Z.J., Gou H.Z., Song X.J., Zhang L. The gut microbiota-bile acid axis: A potential therapeutic target for liver fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:945368. DOI: 10.3389/fcimb.2022.945368
 17. Vincent A.D., Wang X.Y., Parsons S.P., Khan W.I., Huizinga J.D. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G896–907. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017
 18. Losol P., Wolska M., Wypych T.P., Yao L., O'Mahony L., Sokolowska M. A cross talk between microbial metabolites and host immunity: Its relevance for allergic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(2):e12339. DOI: 10.1002/ctt2.12339
 19. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021;13(5):557–70. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.557
 20. Cheng J., Hu H., Ju Y., Liu J., Wang M., Liu B., et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications. *Gen Psychiatr*. 2024;37(1):e101374. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101374
 21. Alemi F., Poole D.P., Chiu J., Schoonjans K., Cattaruzza F., Grider J.R., et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*. 2013;144(1):145–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.055
 22. Oluwagbemigun K., Schnermann M.E., Schmid M., Cryan J.F., Nöthlings U. A prospective investigation into the association between the gut microbiome composition and cognitive performance among healthy young adults. *Gut Pathog*. 2022;14(1):15. DOI: 10.1186/s13099-022-00487-z
 23. Martín R., Rios-Covian D., Huillet E., Auger S., Khazaal S., Bermúdez-Humarán L.G., et al. Faecalibacterium: A bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 2023;47(4):fuad039. DOI: 10.1093/femsre/fuad039
 24. Dinh D.M., Volpe G.E., Duffalo C., Bhalchandra S., Tai A.K., Kane A.V., et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211(1):19–27. DOI: 10.1093/infdis/jiu409
 25. Chen Y.R., Zheng H.M., Zhang G.X., Chen F.L., Chen L.D., Yang Z.C. High Oscillospira abundance indicates constipation and low BMI in the Guangdong Gut Microbiome Project. *Sci Rep*. 2020;10(1):9364. DOI: 10.1038/s41598-020-66369-z

Information about the authors

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

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

Сведения об авторах

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Полужетова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Координационно-аналитического центра по микробиоте, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of Post-genomic Research Laboratory, Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: risamoeba@rambler.ru;

119991, Moscow, Vavilova str., 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: margmorozova@gmail.com;

115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Andrey A. Alekseev — Cand. Sci. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, Vygotsky Institute of Psychology, Russian State University for the Humanities.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;

125047, Moscow, Chayanova str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: beniashvilia@yandex.ru;

115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Advisor to the General Director, ООО Exacte Labs.

Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;

117246, Moscow, Nauchny Drive, 20, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Georgy S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: gskrasnov@mail.ru;

119991, Moscow, Vavilova str., 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующий лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН».

Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru;

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: margmorozova@gmail.com;

115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Алексеев Андрей Андреевич — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии Института психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет».

Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;

125047, г. Москва, ул. Чаянова, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru;

115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, советник генерального директора, ООО «Экзактэ Лабс».

Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com;

117246, г. Москва, Научный пр., 20, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Georgiy E. Rupchev — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: rupchevgeorg@mail.ru;

115522, Moscow, Kashirskoye Highroad, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (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: Ulyanin A.I., Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A.

Collection and processing of the material: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E.

Statistical processing: Ulyanin A.I., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Alekseev A.A.

Writing of the text: Ulyanin A.I.

Editing: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Beniashvili A.G., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Rupchev G.E., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ulyanin A.I.

Рупчев Георгий Евгеньевич — кандидат психологических наук, научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Контактная информация: rupchevgeorg@mail.ru;

115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-6090>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенько, 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: Ульянин А.И., Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А.

Сбор и обработка материалов: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е.

Статистическая обработка: Ульянин А.И., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А.

Написание текста: Ульянин А.И.

Редактирование: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Казей В.И., Краснов Г.С., Маслеников Р.В., Рупчев Г.Е., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И.

Submitted: 13.04.2025 Accepted: 05.05.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 13.04.2025 Принята: 05.05.2025 Опубликовано: 29.08.2025



Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «АЛЪЯНС» по изучению влияния рифаксими́на и тримебу́тина на качество жизни и течение неосложненной дивертикулярной болезни в амбулаторно-поликлинической практике

В.Т. Ивашкин¹, Е.А. Полуэктова¹, О.С. Шифрин¹, А.С. Трухманов¹, З.А. Мамиева^{1*}, Р.В. Масленников¹, Л.Э. Арсеньева², С.М. Бабина³, О.Ю. Барышева⁴, И.В. Губонина⁵, Е.Н. Смирнова⁶, С.Е. Эль Хаек⁷, И.А. Шарина³, А.С. Сарсенбаева⁸

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

² ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Российская Федерация

³ ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Российская Федерация

⁵ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Российская Федерация

⁷ ООО «БЕСТ КЛИНИК», Краснодар, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние лекарственных препаратов Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® Ретард (тримебутин) на выраженность симптомов и качество жизни пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 100 пациентов с диагнозом неосложненной дивертикулярной болезни. Пациенты получали Альфаксим® (рифаксимин) по 400 мг 2–3 раза в сутки 7 дней ежемесячно в течение 6 месяцев и Необутин® Ретард (тримебутин) по 600 мг в сутки в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии. Оценка выраженности симптомов (абдоминальная боль, запор, диарея, метеоризм, тенезмы) проводилась по трехбалльной шкале. Качество жизни пациентов оценивалось при помощи опросника SF-12. Для оценки приверженности пациентов к лечению использовалась шкала комплаентности Мориски — Грин.

Результаты. На фоне циклической терапии препаратами Альфаксим® и Необутин® отмечена статистически значимая ($p < 0,001$) положительная динамика в отношении всех оцениваемых симптомов. Более половины пациентов (55 %) достигли ремиссии по окончании периода наблюдения. При анализе показателей, полученных в результате тестирования по шкалам опросника SF-12, отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов ($p < 0,001$). Основная часть пациентов демонстрировала высокий уровень приверженности лечению на протяжении всего исследования. За период наблюдения нежелательных явлений зафиксировано не было.

Выводы. Применение лекарственных препаратов Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® (тримебутин) уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью. Препараты имеют благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, рифаксимин, тримебутин, лечение

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке компании ООО «Биннофарм Групп».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «АЛЪЯНС» по изучению влияния рифаксими́на и тримебу́тина на качество жизни и течение неосложненной дивертикулярной болезни в амбулаторно-поликлинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-88-97>

Results of a Multicenter Prospective Observational Study «ALLIANCE» on the Impact of Rifaximin and Trimebutine on Quality of Life and the Course of Uncomplicated Diverticular Disease in Outpatient Clinical Practice

Vladimir T. Ivashkin¹, Elena A. Poluektova¹, Oleg S. Shifrin¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Zarina A. Mamieva^{1*}, Roman V. Maslennikov¹, Larisa E. Arsenyeva², Svetlana M. Babina³, Olga Yu. Barysheva⁴, Irina V. Gubonina⁵, Ekaterina N. Smirnova⁶, Svetlana E. El Kayek⁷, Irina A. Sharina³, Aiman S. Sarsenbaeva⁸

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

² Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

³ Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russian Federation

⁴ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

⁵ AVA-PETER LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russian Federation

⁷ BEST-CLINIC LLC, Krasnodar, Russian Federation

⁸ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to evaluate the impact of the drugs Alfaxim® (rifaximin) and Neobutin Retard® (trimebutine) on symptom severity and quality of life in patients with uncomplicated diverticular disease.

Materials and methods. A multicenter non-interventional prospective observational study was conducted, involving 100 patients diagnosed with uncomplicated diverticular disease. Patients received Alfaxim® (rifaximin) at 400 mg 2–3 times daily for 7 days monthly over 6 months and Neobutin Retard® (trimebutine) at 300 mg twice daily for 4 weeks, in addition to standard therapy. Symptom severity (abdominal pain, constipation, diarrhea, bloating, tenesmus) was assessed using a 3-point scale. Quality of life was evaluated using the SF-12 questionnaire. Patient adherence to treatment was measured using the Morisky — Green Compliance Scale.

Results. Cyclic therapy with Alfaxim® and Neobutin Retard® showed statistically significant ($p < 0.001$) positive effects on all assessed symptoms. Over half of the patients (55 %) achieved remission by the end of the observation period. Analysis of SF-12 scores revealed a significant improvement in quality of life ($p < 0.001$). Most patients demonstrated high treatment adherence throughout the study. No adverse events were recorded during the observation period.

Conclusions. The use of Alfaxim® (rifaximin) and Neobutin Retard® (trimebutine) reduces symptom severity and improves quality of life in patients with uncomplicated diverticular disease. The drugs have a favorable safety profile.

Keywords: diverticular disease, rifaximin, trimebutine, treatment

Conflict of interest: the study was conducted with the support of Binnopharm Group LLC.

For citation: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khayek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S. Results of a Multicenter Prospective Observational Study "ALLIANCE" on the Impact of Rifaximin and Trimebutine on Quality of Life and the Course of Uncomplicated Diverticular Disease in Outpatient Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-88-97>

Введение

Дивертикулярная болезнь (ДБ) относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В возрастной группе старше 60 лет распространенность ДБ достигает 40 %, однако последние десятилетия характеризуются значительным ростом заболеваемости среди лиц молодого возраста [1, 2]. У подавляющего большинства пациентов наблюдается бессимптомная или неосложненная форма заболевания, для которой характерны абдоминальная боль, обычно локализованная в проекции сигмовидной кишки, нарушение стула и метеоризм при отсутствии воспалительных изменений в дивертикулах или кровотечениях. У 10–25 % пациентов с ДБ развивается острый дивертикулит — воспаление дивертикула, распространяющееся на стенку кишки и прилежащую клетчатку, а более чем у 5 % пациентов — дивертикулярное кровотечение [2, 3].

Лечение неосложненной формы заболевания включает в себя мероприятия, направленные на предотвращение развития осложнений (увеличение содержания пищевых волокон в рационе,

отказ от курения, увеличение физической нагрузки, нормализация массы тела, рациональное использование нестероидных противовоспалительных средств, ацетилсалициловой кислоты, опиоидов и глюкокортикостероидов), а также назначение препаратов для купирования симптомов заболевания [1]. При данной форме ДБ широко применяются пищевые волокна и пробиотики, однако достоверных данных об их эффективности в отношении купирования абдоминальной боли и снижения риска перехода заболевания в осложненную форму до настоящего времени не получено [4, 5]. Монотерапия месалазином позволяет несколько уменьшить выраженность симптомов. Кроме того, в отечественных публикациях приводятся данные об эффективном применении спазмолитиков при ДБ с целью коррекции болевого синдрома и нормализации моторики ЖКТ [1, 6]. С целью повышения эффективности лечения неосложненной ДБ и снижения частоты рецидивов рассматривается включение в схему лечения антибиотика рифаксимины [7].

Рифаксимин характеризуется широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, при этом оказывая минимальное воздействие на комменсальные бактерии. В дополнение к прямому бактерицидному эффекту рифаксимин снижает экспрессию факторов вирулентности и уменьшает воспаление в стенке кишечника, изменяя цитокиновый профиль [8]. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь, что обуславливает крайне низкую системную биодоступность, при этом фекальная концентрация препарата остается высокой [9]. Согласно данным проведенных ранее исследований сочетание рифаксими́на с растворимыми пищевыми волокнами существенно улучшает результаты лечения неосложненной формы дивертикулярной болезни [10, 11].

Целью данного исследования была оценка влияния лекарственных препаратов Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® Ретард (тримебутин) в составе комплексной терапии на выраженность симптомов и качество жизни пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Протокол № 14 от 05.07.2024). В многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование включались пациенты в возрасте от 40 до 75 лет с установленным диагнозом неосложненной дивертикулярной болезни и жалобами на абдоминальную боль, нарушение стула, метеоризм и тенезмы. Пациенты получали Альфаксим® (рифаксимин) по 400 мг 2–3 раза в сутки 7 дней ежемесячно в течение 6 месяцев и Необутин® Ретард (тримебутин) в суточной дозе 600 мг в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии. Исследуемые препараты назначались в соответствии с инструкцией по применению в рамках обычной медицинской практики. Стандартная терапия проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению дивертикулярной болезни ободочной кишки и включала в себя растворимые пищевые волокна и месалазин по 800 мг 2 раза в сутки 7 дней ежемесячно. У трех пациентов было применено осмотическое слабительное средство. Все пациенты, которые были включены в исследование, подписывали информированное согласие.

Критериями, не позволяющими включить пациента в исследование, являлись: наличие показаний к оперативному лечению ДБ; наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу ДБ; наличие у пациента установленного диагноза синдрома

раздраженного кишечника; наличие противопоказаний к применению препаратов Альфаксим® и Необутин®; прием лекарственных препаратов, содержащих рифаксимин и тримебутин, за месяц до включения в исследование; прием иных антибактериальных препаратов и спазмолитиков на момент включения в исследование; участие пациента в любых исследованиях в течение 3 месяцев, предшествовавших моменту включения пациента в настоящее исследование; неспособность пациента по любым причинам выполнить все этапы исследования.

Протоколом было предусмотрено шесть визитов пациента к врачу. На первом визите проводилась оценка соответствия пациента критериям включения и невключения, оценка выраженности симптомов заболевания, принятие решения исследователя о возможности включения пациента в исследование и назначение препаратов Альфаксим® и Необутин®. Последующие визиты планировались через 1, 3, 4, 5 и 6 месяцев. Во время визитов проводилась оценка выраженности симптомов, качества жизни и комплаентности терапии, проводился анализ лабораторных показателей (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов, гематокрит, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, креатинин, общий белок, С-реактивный белок), оценка нежелательных явлений и регистрация данных о сопутствующей терапии. Данные фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Оценка выраженности симптомов (абдоминальная боль, нарушение стула, метеоризм, тенезмы) проводилась пациентами самостоятельно по трехбалльной шкале, где 0 — отсутствие симптомов, 1 — симптомы слабо выражены, 2 — умеренные, не мешающие ежедневной активности симптомы; 3 — выраженные, мешающие ежедневной активности симптомы. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-12, который создан на основе опросника SF-36 путем выделения из него 12 вопросов, позволяющих получить основную информацию относительно качества жизни [12]. Опросник включает восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Все шкалы формируют два показателя: психическое и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по шкалам, где более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Приверженность пациента к терапии оценивалась с помощью шкалы комплаентности Мориски — Грин. Шкала включает в себя 4 вопроса, касающихся отношения пациента к приему препаратов [13]. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными терапии, 1–2 балла — не приверженными.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы RStudio

v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., США), R v. 3.4.1. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). Сравнительный анализ осуществлялся с использованием точного теста Фишера.

Результаты

В исследовании приняли участие 100 пациентов (30 мужчин и 70 женщин) в возрасте от 41 года до 75 лет. Средний возраст пациентов составил $58,2 \pm 9,5$ года, а ИМТ — $26,1 \pm 4,4$ кг/м². Общее состояние всех пациентов было расценено как удовлетворительное. Наиболее часто встречающимися жалобами были абдоминальная боль и метеоризм. Качество жизни пациентов в исследуемой

популяции было существенно снижено (табл. 1). В качестве сопутствующей стандартной терапии по поводу дивертикулярной болезни наиболее часто назначались пищевые волокна, более четверти пациентов (26 %) получали месалазин (табл. 2). У 43 пациентов на момент включения в исследование в анализах крови отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) > 5 мг/л.

Оценка динамики симптомов на фоне лечения

У подавляющего большинства (82 %) пациентов спустя месяц (Визит 2) отмечен клинически значимый положительный ответ на терапию. При дальнейшем наблюдении количество пациентов, ответивших на терапию, росло, достигнув 100 % по окончании шестимесячного периода наблюдения, при этом статистически значимых изменений выявлено не было. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала терапии

Table 1. Characteristics of patients before therapy

Степень выраженности симптомов по трехбалльной шкале <i>Severity of symptoms on a 3-point scale</i>	Пациенты / <i>Patients, n (%)</i>				
	Абдоминальная боль <i>Abdominal pain</i>	Запор <i>Constipation</i>	Диарея <i>Diarrhea</i>	Метеоризм <i>Bloating</i>	Тенезмы <i>Tenesmus</i>
Отсутствие симптомов <i>No symptoms</i>	1 (1 %)	41 (41 %)	51 (51 %)	4 (4 %)	30 (30 %)
Слабо выраженные симптомы <i>Mild symptoms (minimal severity)</i>	15 (15 %)	26 (26 %)	18 (18 %)	24 (24 %)	40 (40 %)
Умеренные, не мешающие ежедневной активности <i>Moderate symptoms (do not interfere with daily activities)</i>	62 (62 %)	26 (26 %)	27 (27 %)	61 (61 %)	25 (25 %)
Выраженные, мешающие ежедневной активности <i>Severe symptoms (interfere with daily activities)</i>	22 (22 %)	7 (7 %)	4 (4 %)	11 (11 %)	5 (5 %)
Суммарная оценка выраженности симптомов заболевания, баллы <i>Total symptom severity score, points M ± SD</i>	$6,7 \pm 2,0$				
Суммарный показатель качества жизни по данным опросника SF-12, баллы <i>Composite quality of life score based on SF-12 questionnaire, points M ± SD</i>	$30,4 \pm 2,0$				

Таблица 2. Данные о сопутствующей терапии по поводу дивертикулярной болезни

Table 2. Data on concomitant therapy for diverticular disease

Терапия / <i>Therapy</i>	Пациенты / <i>Patients, n (%)</i>
Месалазин / <i>Mesalazine</i>	26 (26 %)
Оболочка семян подорожника / <i>Psyllium husks</i>	15 (15 %)
Пищевые волокна / <i>Dietary fibers</i>	10 (10 %)
Растворимые пищевые волокна (арабиногалактан) / <i>Soluble dietary fibers (arabinogalactan)</i>	1 (1 %)
Шелуха семян подорожника и плоды сливы домашней / <i>Psyllium and Prunus domestica</i>	2 (2 %)
Лактилол / <i>Lactitol</i>	3 (3 %)
Пшеничные отруби / <i>Wheat bran</i>	13 (13 %)

Таблица 3. Оценка влияния циклической терапии (Альфафаксим® + Необутин®) на степень выраженности симптомов дивертикулярной болезни на всех визитах наблюдения

Table 3. Evaluation of the effect of cyclic therapy (Alfaxim® + Neobutin®) on the severity of diverticular disease symptoms at all observation visits

	B2 V2	B3 V3	B4 V4	B5 V5	B6 V6	<i>p</i>			
	<i>n</i> (%)					B3–B2/ V3–V2/ V2–V1	B4–B3/ V4–V3/ V3–V2	B5–B4/ V5–V4/ V4–V3	B6–B5/ V6–V5/ V5–V4
Клинически значимый положительный ответ <i>Clinically significant positive response</i>	82 (82 %)	92 (92 %)	93 (93 %)	96 (96 %)	99 (99 %)	0,287	0,227	0,741	0,083
Положительный ответ <i>Positive response</i>	10 (10 %)	3 (3 %)	5 (5 %)	4 (4 %)	1 (1 %)				
Отсутствие ответа <i>No response</i>	8 (8 %)	5 (5 %)	2 (2 %)	0	0				
Отрицательный ответ <i>Negative response</i>	0	0	0	0	0				

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0,05$; клинически значимый положительный ответ – снижение на 2 и более балла по трехбалльной шкале выраженности симптомов; положительный ответ – снижение менее двух баллов; отрицательный ответ – увеличение общего балла; B2, B3, B4, B5, B6 – визиты 2–6.

Note: differences are significant at $p < 0.05$; Clinically significant positive response – a decrease of 2 or more points on a three-point symptom severity scale; Positive response – a decrease of less than two points; Negative response – an increase in the total score; V2, V3, V4, V5, V6 – Visits 2–6.

На фоне циклической терапии препаратами Альфафаксим® и Необутин® отмечалась статистически значимая ($p < 0,001$) положительная динамика в отношении пяти оцениваемых симптомов: абдоминальная боль, запор, диарея, метеоризм, тенезмы (рис. 1). При этом к Визиту 6 отмечено купирование тенезмов, а интенсивность абдоминальной боли снизилась с 2,1 до 0,1 балла ($p < 0,001$). Спустя 4 месяца от начала терапии

(Визит 4) 13 % пациентов достигли клинической ремиссии. По окончании 6 месяцев лечения ремиссия была достигнута более чем у половины ($n = 55$; 55 %) пациентов.

За период наблюдения ни одному из пациентов не понадобилась госпитализация.

В ходе анализа данных о применении препарата Необутин® на каждом последующем визите выявлено уменьшение количества пациентов, которым

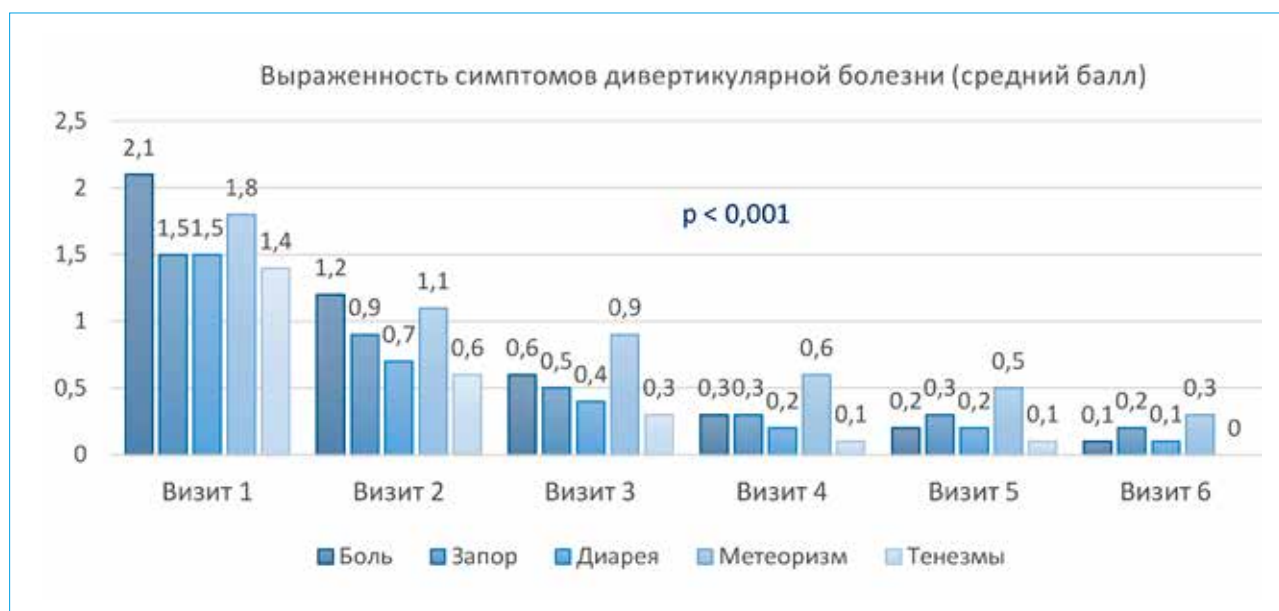


Рисунок 1. Динамика степени выраженности пяти симптомов дивертикулярной болезни (в баллах) на всех визитах наблюдения

Figure 1. Dynamics of the severity of five symptoms of diverticular disease (in points) at all observation visits

потребовалось продолжение терапии, а также уменьшение периода, на который был назначен препарат (табл. 4).

Оценка качества жизни на фоне лечения

При анализе показателей, полученных в результате тестирования по шкалам опросника SF-12, отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов (табл. 5). Среднее значение суммарного балла до начала лечения составляло 30,4, спустя месяц — 33,5, а по завершении исследования оказалось равным 32,2 балла ($p < 0,001$).

Оценка приверженности терапии

Основная часть пациентов демонстрировала высокий уровень приверженности лечению на протяжении всего исследования. Низкая комплаентность отмечена в единичных случаях. На Визитах 5 и 6 наблюдалось статистически значимое изменение приверженности в сторону снижения ($p < 0,05$), что, вероятнее всего, обусловлено менее строгим соблюдением рекомендаций врача по мере улучшения самочувствия.

Динамика уровня С-реактивного белка

У 43 % пациентов на момент включения в исследование уровень СРБ превышал норму. На фоне приема препаратов Альфаксим® и Необутин® в данной группе отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня СРБ (рис. 2).

Безопасность

В ходе исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности проводимой терапии. За период наблюдения нежелательных явлений зафиксировано не было.

Обсуждение

Анализ клинической картины заболевания в исследуемой популяции демонстрирует, что наиболее выраженными жалобами у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни являются абдоминальная боль и метеоризм. Применение спазмолитика Необутин® (тримебутин) и не всасывающегося антибиотика Альфаксим® (рифаксимин)

Таблица 4. Данные о количестве пациентов, получавших Необутин®, и длительности терапии от визита к визиту

Table 4. Data on the number of patients receiving Neobutin® and the duration of therapy from visit to visit

	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4	Визит 5 Visit 5	Визит 6 Visit 6
Количество пациентов, которым потребовалось продолжение лечения, n <i>Number of patients who required continued treatment, n</i>	100	74	30	23	22
Продолжительность терапии препаратом Необутин® Ретард, дни, $M \pm SD$ <i>Duration of therapy with Neobutin® Retard, days, $M \pm SD$</i>	$30,5 \pm 2,5$	$23,8 \pm 8,3$	$18,6 \pm 7,2$	$17,4 \pm 6,5$	$18,7 \pm 7,0$
p (парный t-тест / <i>paired t-test</i>)	—	$<0,001$	0,008	0,669	0,433

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0,01$.

Note: differences are significant at $p < 0.01$.

Таблица 5. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-12 на всех визитах наблюдения

Table 5. Dynamics of quality-of-life indicators according to the SF-12 questionnaire at all observation visits

	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4	Визит 5 Visit 5	Визит 6 Visit 6
Средний суммарный балл по опроснику SF-12 <i>Average total score on the SF-12 questionnaire</i>	30,4	33,5	32,7	32,4	30,6	32,2
p		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	0,550	$<0,001$

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0,01$.

Note: differences are significant at $p < 0.01$.

Таблица 6. Приверженность пациентов лечению по данным шкалы Мориски — Грин
Table 6. Patients' adherence to treatment according to the Morisky — Green scale

	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4	Визит 5 Visit 5	Визит 6 Visit 6	<i>p</i>				
	<i>n</i> (%)					B3/B2 V3/V2	B4/B3 V4/V3	B5/B4 V5/V4	B6/B5 V6/V5	B6/B2 V6/V2
Низкая Low	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	1	0,863	0,015	0,002	0,269
Средняя Moderate	28 (28 %)	28 (28 %)	25 (25 %)	36 (36 %)	21 (21 %)					
Высокая High	71 (71 %)	71 (71)	74 (74 %)	62 (62 %)	76 (76 %)					

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0,05$; B2, B3, B4, B5, B6 — визиты 2–6.

Note: differences are significant at $p < 0.05$; V2, V3, V4, V5, V6 — Visits 2–6.

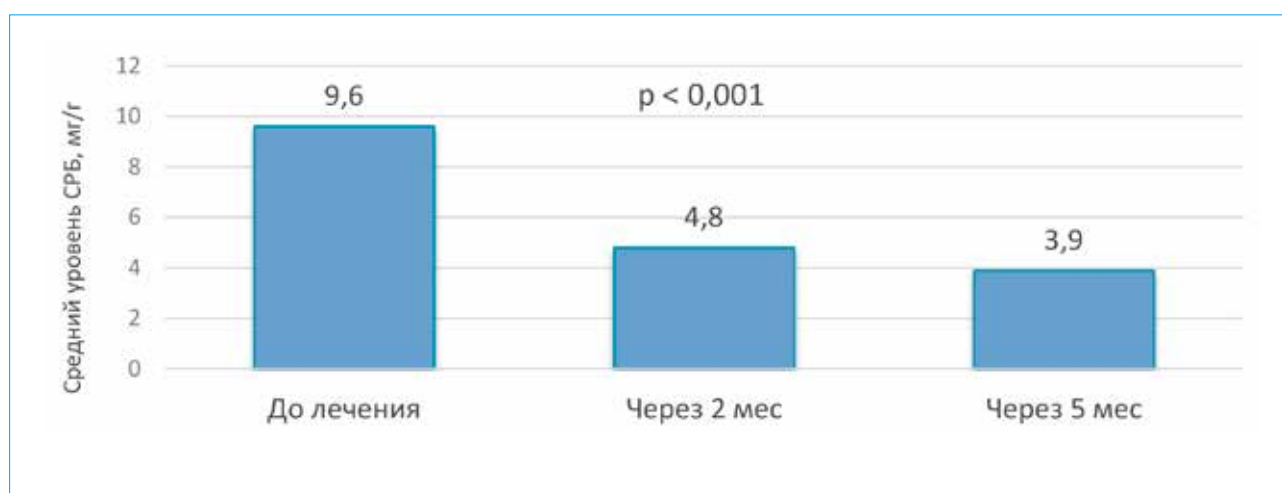


Рисунок 2. Средний уровень СРБ на Визитах 1, 3 и 6 в группе пациентов в повышенном СРБ до начала терапии

Figure 2. Average CRP levels at Visits 1, 3, and 6 in the group of patients with elevated CRP before therapy

привело к значительному снижению интенсивности абдоминальной боли (с 2,1 до 0,1 балла) по завершении шести месяцев лечения. На каждом последующем визите выявлено уменьшение количества пациентов, которым потребовалось продолжение терапии спазмолитиком, а также уменьшение периода, на который был назначен препарат, что также свидетельствует об эффективности проводимого лечения в отношении купирования абдоминальной боли. В ходе исследования отмечено уменьшение выраженности метеоризма, являющегося одной из наиболее распространенных и резистентных к терапии жалоб у пациентов гастроэнтерологического профиля [14]. По завершении периода наблюдения более чем у половины пациентов отмечено купирование всех пяти симптомов заболевания.

Результаты исследования АЛЪЯНС согласуются с данными других работ, посвященных применению рифаксими́на при неосложненной дивертикулярной болезни. Так, в исследовании F. Di Mario et al. (2019) было показано, что циклическое применение рифаксими́на приводит к значительному

уменьшению выраженности абдоминальной боли и метеоризма [15].

Согласно данным метаанализа M. Bianchi et al. (2011) на фоне циклической терапии рифаксими́ном в сочетании с пищевыми волокнами купирование симптомов в течение 12 месяцев наблюдения отмечается у 64 % пациентов [11]. В проведенном нами исследовании комбинированная терапия с тримебутином позволила достичь ремиссии у 55 % пациентов уже через 6 месяцев лечения, что может свидетельствовать о синергическом эффекте препаратов.

Включение в схему лечения пациентов с дивертикулярной болезнью препаратов Необутин® и Альфаксим® уже спустя месяц привело к достоверному улучшению качества жизни пациентов. Основная часть пациентов продемонстрировала высокий уровень комплаентности на протяжении всего периода наблюдения. В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препаратов.

Выводы

Применение лекарственных препаратов Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® (тримебутин) уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью. Препараты имеют благоприятный профиль безопасности. Целесообразно включать Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® (тримебутин) в схемы лечения пациентов с дивертикулярной

болезнью для повышения эффективности терапии и достижения ремиссии заболевания. Результаты исследования дополняют существующие данные о применении рифаксими́на при дивертикулярной болезни и подчеркивают его эффективность в комбинации с тримебутином, что открывает новые перспективы в лечении пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни.

Литература / References

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Москалев А.И., Тимебулатов В.М., Сажин А.В. и др. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь (K57.2, K57.3), взрослые. *Колoproктология*. 2024;23(2):10–27. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Moskaev A.I., Timerbulatov V.M., Sazhin A.V., et al. Clinical guidelines. Diverticular disease (57.2, 57.3), adults. *Koloproktologia*. 2024;23(2):10–27. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-2-10-27
2. Williams S., Bjarnason I., Hayee B., Haji A. Diverticular disease: update on pathophysiology, classification and management. *Frontline Gastroenterol*. 2023;15(1):50–8. DOI: 10.1136/flgastro-2022-102361
3. Gralnek I.M., Neeman Z., Strate L.L. Acute lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1054–63. DOI: 10.1056/NEJMcip1603455
4. Carabotti M., Annibale B., Severi C., Lahner E. Role of fiber in symptomatic uncomplicated diverticular disease: A systematic review. *Nutrients*. 2017;9(2):161. DOI: 10.3390/nu9020161
5. Lahner E., Bellisario C., Hassan C., Zullo A., Esposito G., Annibale B. Probiotics in the treatment of diverticular disease. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(1):79–86. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.srw
6. Бойцов С.А., Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Рациональная фармакотерапия симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;5:86–92. [Boytsov S.A., Lazebnik L.B., Levchenko S.V., Komissarenko I.A. Rational pharmacotherapy of the symptomatic uncomplicated colon diverticular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5:86–92. (In Russ.)].
7. Piccin A., Gulotta M., di Bella S., Martingano P., Crocè L.S., Giuffrè M. Diverticular disease and Rifaximin: An evidence-based review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):443. DOI: 10.3390/antibiotics12030443
8. DuPont H.L. Review article: The antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43 Suppl 1:3–10. DOI: 10.1111/apt.13434
9. Chey W.D., Shah E.D., DuPont H.L. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: A narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284819897531. DOI: 10.1177/1756284819897531
10. Pietrzak A.M., Dzik A., Banasiewicz T., Regula J. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A retrospective study. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):69–78. DOI: 10.5114/pg.2019.83428
11. Bianchi M., Festa V., Moretti A., Ciaco A., Mangone M., Tornatore V., et al. Meta-analysis: Long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x
12. Ware J. Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33. DOI: 10.1097/00005650-199603000-00003
13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
14. Palsson O.S., Drossman D.A., Jan T., Le Neve B., Quinquis L., Hassouna R., et al. Gas-related symptoms in the general population: Prevalence, impact and associated factors in a survey of the United States, the United Kingdom, and Mexico. *Neurogastroenterol Motil*. 2025;20:e70076. DOI: 10.1111/nmo.70076
15. Di Mario F., Miraglia C., Cambiè G., Violi A., Nouvenne A., Franceschi M., et al. Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Investig Med*. 2019;67(4):767–70. DOI: 10.1136/jim-2018-000901

Сведения об авторах

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

Полужкова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, 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>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist of the Department of

гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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>

Мамиева Зарина Ахсарбековна* — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mamieva_z_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Арсеньева Лариса Эдуардовна — гастроэнтеролог, ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Контактная информация: larars@mail.ru; 236016, г. Калининград, ул. Клиническая, 74.

Бабина Светлана Михайловна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». Контактная информация: babina81-81@mail.ru; 129128, г. Москва, ул. Будайская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1660-7575>

Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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

Zarina A. Mamieva* — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: mamieva_z_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Larisa E. Arsenyeva — Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region.
Contact information: larars@mail.ru; 236016, Kaliningrad, Klinicheskaya str., 74.

Svetlana M. Babina — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine». Contact information: babina81-81@mail.ru; 129128, Moscow, Budayskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1660-7575>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Барышева Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института им. А.П. Зильбера, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

Контактная информация: hosptherapy@mail.ru;
185910, г. Петрозаводск, просп. Ленина, 33.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>

Губонина Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением гастроэнтерологии, ООО «АВА-ПЕТЕР».

Контактная информация: giv70@bk.ru;
191014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 55а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Смирнова Екатерина Николаевна — заведующий отделением гастроэнтерологии, БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница».

Контактная информация: smirnova.gastro@mail.ru;
160002, г. Вологда, ул. Лечебная, 17.

Эль Хаек Светлана Евстафьевна — врач-гастроэнтеролог, ООО «БЕСТ КЛИНИК».

Контактная информация: khaek-buzunova.s@mail.ru;
350016, г. Краснодар, ул. им. Артюшкова В.Д., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6645-7343>

Шарина Ирина Александровна — врач-гастроэнтеролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»».

Контактная информация: doctorshia@gmail.com;
129128, г. Москва, ул. Будаевская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-0123>

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, декан Института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В.

Сбор и обработка материалов: Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С.

Статистическая обработка: Мамиева З.А.

Написание текста: Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В.

Редактирование: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Мамиева З.А.

Olga Yu. Barysheva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute named after A.P. Zilber, Petrozavodsk State University.

Contact information: hosptherapy@mail.ru;
185910, Petrozavodsk, Lenina ave., 33.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>

Irina V. Gubonina — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of Gastroenterology Department, AVA-PETER LLC.

Contact information: giv70@bk.ru;
191014, Saint Petersburg, Liteiny ave., 55a.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Ekaterina N. Smirnova — Head of Gastroenterology Department, Vologda Regional Clinical Hospital.

Contact information: smirnova.gastro@mail.ru;
160002, Vologda, Lechebnaya str., 17.

Svetlana E. El Khaek — Gastroenterologist, BEST-CLINIC LLC.

Contact information: khaek-buzunova.s@mail.ru;
350016, Krasnodar, Artyushkova V.D. str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6645-7343>

Irina A. Sharina — Gastroenterologist, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine».

Contact information: doctorshia@gmail.com;
129128, Moscow, Budayskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-0123>

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Dean of Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.

Contact information: aiman-ss@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V.

Collection and processing of the material: Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khaek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S.

Statistical processing: Mamieva Z.A.

Writing of the text: Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V.

Editing: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khaek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S.

Proof checking and approval with authors: Mamieva Z.A.

Поступила: 28.05.2025 Принята: 22.06.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 28.05.2025 Accepted: 22.06.2025 Published: 29.08.2025



Results of a Multicenter Prospective Observational Study "ALLIANCE" on the Impact of Rifaximin and Trimebutine on Quality of Life and the Course of Uncomplicated Diverticular Disease in Outpatient Clinical Practice

Vladimir. T. Ivashkin¹, Elena A. Poluektova¹, Oleg S. Shifrin¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Zarina A. Mamieva^{1*}, Roman V. Maslennikov¹, Larisa E. Arsenyeva², Svetlana M. Babina³, Olga Yu. Barysheva⁴, Irina V. Gubonina⁵, Ekaterina N. Smirnova⁶, Svetlana E. El Kayek⁷, Irina A. Sharina³, Aiman S. Sarsenbaeva⁸

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

² Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

³ Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russian Federation

⁴ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

⁵ AVA-PETER LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russian Federation

⁷ BEST-CLINIC LLC, Krasnodar, Russian Federation

⁸ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to evaluate the impact of the drugs Alifaxim® (rifaximin) and Neobutin Retard® (trimebutine) on symptom severity and quality of life in patients with uncomplicated diverticular disease.

Materials and methods. A multicenter non-interventional prospective observational study was conducted, involving 100 patients diagnosed with uncomplicated diverticular disease. Patients received Alifaxim® (rifaximin) at 400 mg 2–3 times daily for 7 days monthly over 6 months and Neobutin Retard® (trimebutine) at 300 mg twice daily for 4 weeks, in addition to standard therapy. Symptom severity (abdominal pain, constipation, diarrhea, bloating, tenesmus) was assessed using a 3-point scale. Quality of life was evaluated using the SF-12 questionnaire. Patient adherence to treatment was measured using the Morisky — Green Compliance Scale.

Results. Cyclic therapy with Alifaxim® and Neobutin Retard® showed statistically significant ($p < 0.001$) positive effects on all assessed symptoms. Over half of the patients (55 %) achieved remission by the end of the observation period. Analysis of SF-12 scores revealed a significant improvement in quality of life ($p < 0.001$). Most patients demonstrated high treatment adherence throughout the study. No adverse events were recorded during the observation period.

Conclusions. The use of Alifaxim® (rifaximin) and Neobutin Retard® (trimebutine) reduces symptom severity and improves quality of life in patients with uncomplicated diverticular disease. The drugs have a favorable safety profile.

Keywords: diverticular disease, rifaximin, trimebutine, treatment

Conflict of interest: the study was conducted with the support of Binnopharm Group LLC.

For citation: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khayek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S. Results of a Multicenter Prospective Observational Study "ALLIANCE" on the Impact of Rifaximin and Trimebutine on Quality of Life and the Course of Uncomplicated Diverticular Disease in Outpatient Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-88-97>

Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «АЛЪЯНС» по изучению влияния рифаксими́на и тримебу́тина на качество жизни и течение неосложненной дивертикулярной болезни в амбулаторно-поликлинической практике

В.Т. Ивашкин¹, Е.А. Полуэктова¹, О.С. Шифрин¹, А.С. Трухманов¹, З.А. Мамиева^{1*}, Р.В. Масленников¹, Л.Э. Арсеньева², С.М. Бабина³, О.Ю. Барышева⁴, И.В. Губонина⁵, Е.Н. Смирнова⁶, С.Е. Эль Хаек⁷, И.А. Шарина³, А.С. Сарсенбаева⁸

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

² ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Российская Федерация

³ ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Российская Федерация

⁵ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Российская Федерация

⁷ ООО «БЕСТ КЛИНИК», Краснодар, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние лекарственных препаратов Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® Ретард (тримебутин) на выраженность симптомов и качество жизни пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 100 пациентов с диагнозом неосложненной дивертикулярной болезни. Пациенты получали Альфаксим® (рифаксимин) по 400 мг 2–3 раза в сутки 7 дней ежемесячно в течение 6 месяцев и Необутин® Ретард (тримебутин) по 600 мг в сутки в течение 4 недель в дополнение к стандартной терапии. Оценка выраженности симптомов (абдоминальная боль, запор, диарея, метеоризм, тенезмы) проводилась по трехбалльной шкале. Качество жизни пациентов оценивалось при помощи опросника SF-12. Для оценки приверженности пациентов к лечению использовалась шкала комплаентности Мориски — Грин.

Результаты. На фоне циклической терапии препаратами Альфаксим® и Необутин® отмечена статистически значимая ($p < 0,001$) положительная динамика в отношении всех оцениваемых симптомов. Более половины пациентов (55 %) достигли ремиссии по окончании периода наблюдения. При анализе показателей, полученных в результате тестирования по шкалам опросника SF-12, отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов ($p < 0,001$). Основная часть пациентов демонстрировала высокий уровень приверженности лечению на протяжении всего исследования. За период наблюдения нежелательных явлений зафиксировано не было.

Выводы. Применение лекарственных препаратов Альфаксим® (рифаксимин) и Необутин® (тримебутин) уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью. Препараты имеют благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, рифаксимин, тримебутин, лечение

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке компании ООО «Биннофарм Групп».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «АЛЪЯНС» по изучению влияния рифаксимина и тримебутина на качество жизни и течение неосложненной дивертикулярной болезни в амбулаторно-поликлинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):88–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-88-97>

Introduction

Diverticular disease (DD) is one of the most common gastrointestinal (GI) disorders. In individuals over 60 years of age, the prevalence of DD reaches 40 %, but recent decades have seen a significant increase in incidence among younger populations [1, 2]. Most patients exhibit asymptomatic or uncomplicated forms of the disease, characterized by abdominal pain (typically localized in the sigmoid colon), bowel irregularities, and bloating, without inflammatory changes in diverticula or bleeding. Acute diverticulitis — inflammation of the diverticulum extending to the intestinal wall and adjacent tissue — develops in 10–25 % of DD patients, while diverticular bleeding occurs in over 5 % [2, 3].

Treatment of uncomplicated DD includes measures to prevent complications (e.g., increasing dietary fiber intake, smoking cessation, physical activity, weight normalization, rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, opioids, and glucocorticoids) as well as medications to alleviate symptoms [1]. Fiber and probiotics are widely used for uncomplicated DD, but robust evidence of their efficacy in relieving abdominal pain or reducing the risk of progression to complicated forms remains lacking [4, 5]. Mesalazine monotherapy slightly reduces symptom severity. Additionally, domestic studies report the effective use of antispasmodics for pain relief and GI motility normalization in DD [1, 6].

To enhance treatment efficacy and reduce recurrence rates, the inclusion of the antibiotic rifaximin is being explored [7].

Rifaximin exhibits broad-spectrum antibacterial activity against gram-positive and gram-negative, aerobic and anaerobic microorganisms, with minimal impact on commensal bacteria. Beyond its direct bactericidal effect, rifaximin reduces virulence factor expression and intestinal wall inflammation by modulating cytokine profiles [8]. Rifaximin is minimally absorbed orally, resulting in very low systemic bioavailability, while maintaining high fecal concentrations [9]. Previous studies suggest that combining rifaximin with soluble fiber significantly improves outcomes in uncomplicated DD [10, 11].

The aim of this study was to evaluate the effects of Alfaxim® (rifaximin) and Neobutin Retard® (trimebutine) in combination therapy on symptom severity and quality of life in patients with uncomplicated diverticular disease.

Materials and methods

The study protocol was approved by the independent interdisciplinary Ethics Committee for Clinical Research (Protocol No. 14, dated 05.07.2024). The multicenter non-interventional prospective observational study included patients aged 40–75 with a diagnosis of uncomplicated DD and complaints of abdominal pain, bowel irregularities, bloating, and tenesmus. Patients received Alfaxim® (rifaximin) at 400 mg 2–3 times daily for 7 days monthly over 6 months and Neobutin Retard® (trimebutine) at 300 mg twice daily for 4 weeks, alongside standard therapy. Standard therapy followed Russian Clinical Guidelines for diverticular disease and included soluble fiber and mesalazine at 800 mg twice daily for 7 days monthly. Three patients received osmotic laxatives. All participants provided informed consent.

Exclusion criteria were indications for surgical DD treatment; prior DD-related surgeries; diagnosed irritable bowel syndrome; contraindications to Alfaxim® or Neobutin Retard®; use of rifaximin or trimebutine within one month prior; concurrent antibiotic or antispasmodic use; participation in other

studies within 3 months; or inability to complete the study.

The protocol included six patient visits. Visit 1 assessed eligibility, symptom severity, and treatment initiation. Follow-up visits occurred in 1, 3, 4, 5, and 6 months, evaluating symptoms, quality of life, adherence, lab results (leukocytes, erythrocyte sedimentation rate, hematocrit, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, creatinine, total protein, C-reactive protein), adverse events, and concomitant therapy. Data were recorded in individual patient records.

Symptom severity (abdominal pain, bowel irregularities, bloating, tenesmus) was self-assessed using a 3-point scale (0 – none, 1 – mild, 2 – moderate, 3 – severe). Quality of life was assessed via the SF-12 questionnaire, derived from the SF-36, with higher scores indicating better quality of life [12]. Adherence was measured using the Morisky – Green Scale (4 – adherent, 1–2 – non-adherent) [13].

Statistical analysis was performed using RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1. Descriptive statistics were calculated for all variables. Comparative analysis used Fisher's exact test.

Results

The study included 100 patients (30 men, 70 women) aged 41–75 (mean age – 58.2 ± 9.5 years, BMI – 26.1 ± 4.4 kg/m²). All patients were in satisfactory condition. The most common complaints were abdominal pain and bloating. Quality of life was significantly impaired at baseline (Table 1). Standard adjunct therapies included fiber (26 % received mesalazine) (Table 2). Elevated C-reactive protein (CRP) (> 5 mg/L) was noted in 43 patients at baseline.

Symptom dynamics during treatment

The majority (82 %) of patients had a clinically significant positive response to therapy after one month (Visit 2). With further observation, the number of patients who responded to therapy increased, reaching 100 % at the end of the six-month observation period, while no statistically significant changes were detected. The data are presented in Table 3.

Against the background of cyclic therapy with Alfaxim® and Neobutin®, statistically significant ($p < 0.001$) positive dynamics were observed in relation to five assessed symptoms: abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence, tenesmus (Fig. 1). Moreover, by Visit 6, tenesmus was relieved, and the intensity of abdominal pain decreased from 2.1 to 0.1 points ($p < 0.001$). Four months after the start of therapy (Visit 4), 13 % of patients achieved clinical remission. At the end of 6 months of treatment, remission was achieved in more than half ($n = 55$; 55 %) of patients.

No patients required hospitalization during the observation period. During the analysis of data on the use of the drug Neobutin® at each subsequent visit, a decrease in the number of patients who required continued therapy was revealed, as well as a decrease in the period for which the drug was prescribed (Table 4).

Assessment of quality of life during treatment

Analysis of SF-12 questionnaire scores demonstrated a statistically significant improvement ($p < 0.001$) in patients' quality of life (Table 5). The average total score before treatment was 30.4, after one month it

Table 1. Characteristics of patients before therapy

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала терапии

Severity of symptoms on a 3-point scale <i>Степень выраженности симптомов по трехбалльной шкале</i>	Patients / Пациенты, n (%)				
	Abdominal pain <i>Абдоминальная боль</i>	Constipation <i>Запор</i>	Diarrhea <i>Диарея</i>	Bloating <i>Метеоризм</i>	Tenesmus <i>Тенезмы</i>
No symptoms <i>Отсутствие симптомов</i>	1 (1 %)	41 (41 %)	51 (51 %)	4 (4 %)	30 (30 %)
Mild symptoms (minimal severity) <i>Слабо выраженные симптомы</i>	15 (15 %)	26 (26 %)	18 (18 %)	24 (24 %)	40 (40 %)
Moderate symptoms (do not interfere with daily activities) <i>Умеренные, не мешающие ежедневной активности</i>	62 (62 %)	26 (26 %)	27 (27 %)	61 (61 %)	25 (25 %)
Severe symptoms (interfere with daily activities) <i>Выраженные, мешающие ежедневной активности</i>	22 (22 %)	7 (7 %)	4 (4 %)	11 (11 %)	5 (5 %)
Total symptom severity score, points <i>Суммарная оценка выраженности симптомов заболевания, баллы</i> $M \pm SD$	6.7 ± 2.0				
Composite quality of life score based on SF-12 questionnaire, points <i>Суммарный показатель качества жизни по данным опросника SF-12, баллы</i> $M \pm SD$	30.4 ± 2.0				

Table 2. Data on concomitant therapy for diverticular disease

Таблица 2. Данные о сопутствующей терапии по поводу дивертикулярной болезни

Therapy / Терапия	Patients / Пациенты, n (%)
Mesalazine / Месалазин	26 (26 %)
Psyllium husks / Оболочка семян подорожника	15 (15 %)
Dietary fibers / Пищевые волокна	10 (10 %)
Soluble dietary fibers (arabinogalactan) <i>Растворимые пищевые волокна (арабиногалактан)</i>	1 (1 %)
Psyllium and Prunus domestica <i>Шелуха семян подорожника и плоды сливы домашней</i>	2 (2 %)
Lactitol / Лактилол	3 (3 %)
Wheat bran / Пшеничные отруби	13 (13 %)

Table 3. Evaluation of the effect of cyclic therapy (Alfaxim® + Neobutin®) on the severity of diverticular disease symptoms at all observation visits

Таблица 3. Оценка влияния циклической терапии (Альфаксим® + Необутин®) на степень выраженности симптомов дивертикулярной болезни на всех визитах наблюдения

	V2 B2	V3 B3	V4 B4	V5 B5	V6 B6	<i>p</i>			
	<i>n</i> (%)					V3–V2/ B3–B2/ B2–B1	V4–V3/ B4–B3/ B3–B2	V5–V4/ B5–B4/ B4–B3	V6–V5/ B6–B5/ B5–B4
Clinically significant positive response Клинически значимый положительный ответ	82 (82 %)	92 (92 %)	93 (93 %)	96 (96 %)	99 (99 %)	0.287	0.227	0.741	0.083
Positive response Положительный ответ	10 (10 %)	3 (3 %)	5 (5 %)	4 (4 %)	1 (1 %)				
No response Отсутствие ответа	8 (8 %)	5 (5 %)	2 (2 %)	0	0				
Negative response Отрицательный ответ	0	0	0	0	0				

Note: differences are significant at $p < 0.05$; Clinically significant positive response – a decrease of 2 or more points on a three-point symptom severity scale; Positive response – a decrease of less than two points; Negative response – an increase in the total score; V2, V3, V4, V5, V6 – Visits 2–6.

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0,05$; клинически значимый положительный ответ – снижение на 2 и более балла по трехбалльной шкале выраженности симптомов; положительный ответ – снижение менее двух баллов; отрицательный ответ – увеличение общего балла; B2, B3, B4, B5, B6 – визиты 2–6.

was 33.5, and at the end of the study it was 32.2 points ($p < 0.001$).

Treatment adherence assessment

High adherence rates were maintained throughout the study, with most patients demonstrating excellent compliance. Low adherence was rare, occurring only in isolated cases. A statistically significant decline in

adherence ($p < 0.05$) was observed at Visits 5 and 6, likely due to reduced strictness in following medical recommendations as symptoms improved.

C-reactive protein level dynamics

43 % of patients had above-normal CRP levels upon study entry. The treatment with Alfaxim® (rifaximin) and Neobutin Retard®

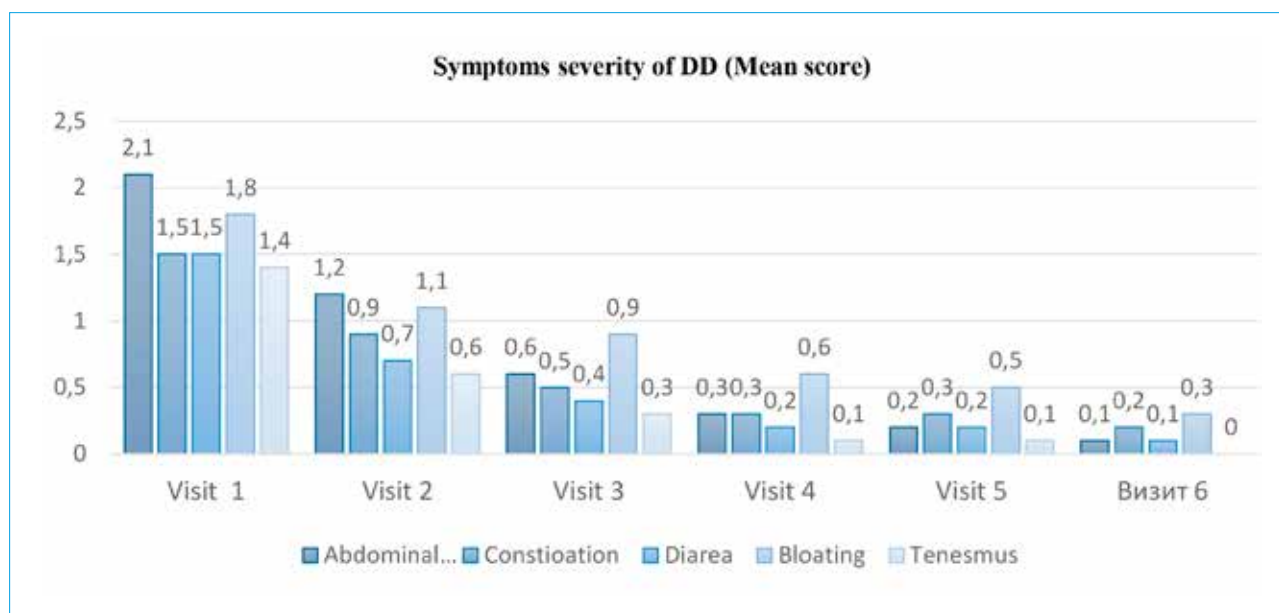


Figure 1. Dynamics of the severity of five symptoms of diverticular disease (in points) at all observation visits

Рисунок 1. Динамика степени выраженности пяти симптомов дивертикулярной болезни (в баллах) на всех визитах наблюдения

(trimebutine) resulted in a statistically significant CRP decrease ($p < 0.001$) in this subgroup (Fig. 2).

Safety

The study demonstrated a favorable safety profile of the therapy. No adverse events were reported during the observation period.

Discussion

Analysis of the clinical picture of the disease in the study population demonstrates that the most pronounced complaints in patients with uncomplicated diverticular disease are abdominal pain and flatulence. The use of the antispasmodic Neobutin® (trimebutine) and the non-absorbable antibiotic Alifaxim® (rifaximin) led to a significant decrease in the intensity of abdominal pain (from 2.1

to 0.1 points) after six months of treatment. At each subsequent visit, a decrease in the number of patients who required continued therapy with the antispasmodic, as well as a decrease in the period for which the drug was prescribed, was found, which also indicates the effectiveness of the treatment in terms of relieving abdominal pain. The study noted a decrease in the severity of flatulence, which is one of the most common and treatment-resistant complaints in patients with a gastroenterological profile [14]. At the end of the observation period, more than half of the patients reported relief of all five symptoms of the disease.

The results of the ALLIANCE study are consistent with the data of other studies devoted to the use of rifaximin in

Table 4. Data on the number of patients receiving Neobutin® and the duration of therapy from visit to visit

Таблица 4. Данные о количестве пациентов, получавших Необутин®, и длительности терапии от визита к визиту

	Visit 2 <i>Визит 2</i>	Visit 3 <i>Визит 3</i>	Visit 4 <i>Визит 4</i>	Visit 5 <i>Визит 5</i>	Visit 6 <i>Визит 6</i>
Number of patients who required continued treatment, <i>n</i> <i>Количество пациентов, которым потребовалось продолжение лечения, n</i>	100	74	30	23	22
Duration of therapy with Neobutin® Retard, days, $M \pm SD$ <i>Продолжительность терапии препаратом Необутин® Ретард дни, $M \pm SD$</i>	30.5 ± 2.5	23.8 ± 8.3	18.6 ± 7.2	17.4 ± 6.5	18.7 ± 7.0
<i>p</i> (paired <i>t</i> -test / <i>парный t</i> -тест)	—	<0.001	0.008	0.669	0.433

Note: differences are significant at $p < 0.01$.

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0.01$.

Table 5. Dynamics of quality-of-life indicators according to the SF-12 questionnaire at all observation visits

Таблица 5. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-12 на всех визитах наблюдения

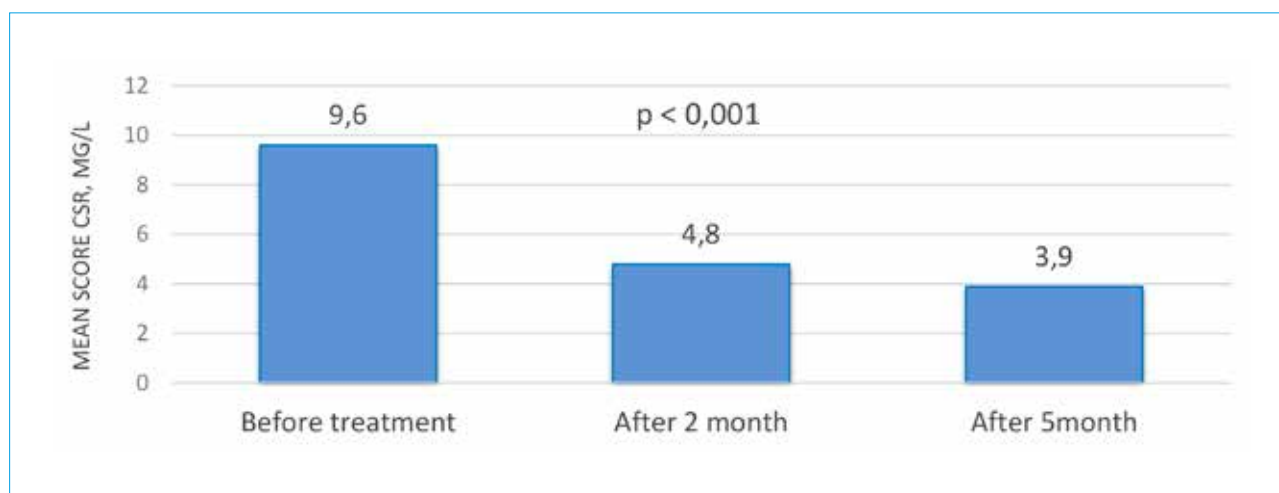
	Visit 1 <i>Визит 1</i>	Visit 2 <i>Визит 2</i>	Visit 3 <i>Визит 3</i>	Visit 4 <i>Визит 4</i>	Visit 5 <i>Визит 5</i>	Visit 6 <i>Визит 6</i>
Average total score on the SF-12 questionnaire <i>Средний суммарный балл по опроснику SF-12</i>	30.4	33.5	32.7	32.4	30.6	32.2
<i>p</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.550	<0.001

Note: differences are significant at $p < 0.01$.

Примечание: различия достоверны при уровне $p < 0.01$.

Table 6. Patients' adherence to treatment according to the Morisky — Green scale**Таблица 6.** Приверженность пациентов лечению по данным шкалы Мориски — Грин

	Visit 2 <i>Визит 2</i>	Visit 3 <i>Визит 3</i>	Visit 4 <i>Визит 4</i>	Visit 5 <i>Визит 5</i>	Visit 6 <i>Визит 6</i>	<i>p</i>				
	<i>n (%)</i>					V3/V2 <i>B3/B2</i>	V4/V3 <i>B4/B3</i>	V5/V4 <i>B5/B4</i>	V6/V5 <i>B6/B5</i>	V6/V2 <i>B6/B2</i>
Low <i>Низкая</i>	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	3 (3 %)	1	0.863	0.015	0.002	0.269
Moderate <i>Средняя</i>	28 (28 %)	28 (28 %)	25 (25 %)	36 (36 %)	21 (21 %)					
High <i>Высокая</i>	71 (71 %)	71 (71)	74 (74 %)	62 (62 %)	76 (76 %)					

Note: differences are significant at $p < 0.05$; V2, V3, V4, V5, V6 — Visits 2–6.**Примечание:** различия достоверны при уровне $p < 0,05$; B2, B3, B4, B5, B6 — визиты 2–6.**Figure 2.** Average CRP levels at Visits 1, 3, and 6 in the group of patients with elevated CRP before therapy**Рисунок 2.** Средний уровень СРБ на Визитах 1, 3 и 6 в группе пациентов с повышенным СРБ до начала терапии

uncomplicated diverticular disease. Thus, in the study by F. Di Mario et al. (2019), it was shown that cyclic use of rifaximin leads to a significant reduction in the severity of abdominal pain and flatulence [15].

According to the meta-analysis by M. Bianchi et al. (2011), against the background of cyclic therapy with rifaximin in combination with dietary fiber, symptom relief during 12 months of observation was observed in 64 % of patients [11]. In our study, combination therapy with trimebutine allowed us to achieve remission in 55 % of patients after just 6 months of treatment, which may indicate a synergistic effect of the drugs.

Inclusion of Neobutin® and Alfaxim® in the treatment regimen for patients with diverticular disease resulted in a significant improvement in the quality of life of patients

after just one month. The majority of patients demonstrated a high level of compliance throughout the entire observation period. No adverse events were registered during the study, indicating a favorable safety profile of the drugs.

Conclusion

The use of the drugs Alfaxim® (rifaximin) and Neobutin® (trimebutine) reduces the severity of symptoms and improves the quality of life of patients with uncomplicated diverticular disease. The drugs have a favorable safety profile. It is advisable to include Alfaxim® (rifaximin) and Neobutin® (trimebutine) in the treatment regimens of patients with diverticular disease to increase the effectiveness of therapy and achieve disease remission. The results of the

study complement the existing data on the use of rifaximin in diverticular disease and emphasize its effectiveness in combination

with trimebutine, which opens up new prospects for the treatment of patients with uncomplicated diverticular disease.

References / Литература

1. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Москалев А.И., Тимербулатов В.М., Сажин А.В. и др. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь (K57.2, K57.3), взрослые. *Колoproктология*. 2024;23(2):10–27. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Moskalev A.I., Timerbulatov V.M., Sazhin A.V., et al. Clinical guidelines. Diverticular disease (57.2, 57.3), adults. *Koloproktologia*. 2024;23(2):10–27. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-2-10-27
2. Williams S., Bjarnason I., Hayee B., Haji A. Diverticular disease: update on pathophysiology, classification and management. *Frontline Gastroenterol*. 2023;15(1):50–8. DOI: 10.1136/flgastro-2022-102361
3. Gralnek I.M., Neeman Z., Strate L.L. Acute lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1054–63. DOI: 10.1056/NEJMcip1603455
4. Carabotti M., Annibale B., Severi C., Lahner E. Role of fiber in symptomatic uncomplicated diverticular disease: A systematic review. *Nutrients*. 2017;9(2):161. DOI: 10.3390/nu9020161
5. Lahner E., Bellisario C., Hassan C., Zullo A., Esposito G., Annibale B. Probiotics in the treatment of diverticular disease. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(1):79–86. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.srw
6. Бойцов С.А., Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Рациональная фармакотерапия симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;5:86–92. [Boytsov S.A., Lazebnik L.B., Levchenko S.V., Komissarenko I.A. Rational pharmacotherapy of the symptomatic uncomplicated colon diverticular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5:86–92. (In Russ.)].
7. Piccin A., Gulotta M., Di Bella S., Martingano P., Crocè L.S., Giuffrè M. Diverticular disease and Rifaximin: An evidence-based review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):443. DOI: 10.3390/antibiotics12030443
8. DuPont H.L. Review article: The antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43 Suppl 1:3–10. DOI: 10.1111/apt.13434
9. Chey W.D., Shah E.D., DuPont H.L. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: A narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284819897531. DOI: 10.1177/1756284819897531
10. Pietrzak A.M., Dzik A., Banasiewicz T., Regula J. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A retrospective study. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):69–78. DOI: 10.5114/pg.2019.83428
11. Bianchi M., Festa V., Moretti A., Ciaco A., Mangone M., Tornatore V., et al. Meta-analysis: Long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):902–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x
12. Ware J. Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33. DOI: 10.1097/00005650-199603000-00003
13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
14. Palsson O.S., Drossman D.A., Jan T., Le Nevé B., Quinquis L., Hassouna R., et al. Gas-related symptoms in the general population: Prevalence, impact and associated factors in a survey of the United States, the United Kingdom, and Mexico. *Neurogastroenterol Motil*. 2025;20:e70076. DOI: 10.1111/nmo.70076
15. Di Mario F., Miraglia C., Cambiè G., Violi A., Nouvenne A., Franceschi M., et al. Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Invest Med*. 2019;67(4):767–70. DOI: 10.1136/jim-2018-000901

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, 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>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Сведения об авторах

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

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

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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

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

Zarina A. Mamieva* — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: mamieva_z_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Larisa E. Arsenyeva — Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region.
Contact information: larars@mail.ru;
236016, Kaliningrad, Klinicheskaya str., 74.

Svetlana M. Babina — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine".
Contact information: babina81-81@mail.ru;
129128, Moscow, Budayskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1660-7575>

Olga Yu. Barysheva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute named after A.P. Zilber, Petrozavodsk State University.
Contact information: hosptherapy@mail.ru;
185910, Petrozavodsk, Lenina ave., 33.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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>

Мамиева Зарина Ахсарбековна* — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mamieva_z_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Арсеньева Лариса Эдуардовна — гастроэнтеролог, ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Контактная информация: larars@mail.ru;
236016, г. Калининград, ул. Клиническая, 74.

Бабина Светлана Михайловна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"». Контактная информация: babina81-81@mail.ru;
129128, г. Москва, ул. Будайская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1660-7575>

Барышева Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института им. А.П. Зильбера, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Контактная информация: hosptherapy@mail.ru;
185910, г. Петрозаводск, просп. Ленина, 33.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Irina V. Gubonina — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of Gastroenterology Department, AVA-PETER LLC.
Contact information: giv70@bk.ru;
191014, Saint Petersburg, Liteiny ave., 55A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Ekaterina N. Smirnova — Head of Gastroenterology Department, Vologda Regional Clinical Hospital.
Contact information: smirnova.gastro@mail.ru;
160002, Vologda, Lechebnaya str., 17.

Svetlana E. El Khaek — Gastroenterologist, BEST-CLINIC LLC.
Contact information: khaek-buzunova.s@mail.ru;
350016, Krasnodar, Artyushkova V.D. str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6645-7343>

Irina A. Sharina — Gastroenterologist, Central Clinical Hospital “RZhD-Medicine”.
Contact information: doctorshia@gmail.com;
129128, Moscow, Budayskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-0123>

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Dean of Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.
Contact information: aiman-ss@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Губонина Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением гастроэнтерологии, ООО «АВА-ПЕТЕР».
Контактная информация: giv70@bk.ru;
191014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 55а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Смирнова Екатерина Николаевна — заведующий отделением гастроэнтерологии, БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница».
Контактная информация: smirnova.gastro@mail.ru;
160002, г. Вологда, ул. Лечебная, 17.

Эль Хаек Светлана Евстафьевна — врач-гастроэнтеролог, ООО «БЕСТ КЛИНИК».
Контактная информация: khaek-buzunova.s@mail.ru;
350016, г. Краснодар, ул. им. Артюшкова В.Д., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6645-7343>

Шарина Ирина Александровна — врач-гастроэнтеролог, ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”».
Контактная информация: doctorshia@gmail.com;
129128, г. Москва, ул. Будайская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0347-0123>

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, декан Института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V.
Collection and processing of the material: Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khaek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S.
Statistical processing: Mamieva Z.A.

Writing of the text: Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V.

Editing: Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Mamieva Z.A., Maslennikov R.V., Arsenyeva L.E., Babina S.M., Barysheva O.Yu., Gubonina I.V., Smirnova E.N., El Khaek S.E., Sharina I.A., Sarsenbaeva A.S.

Proof checking and approval with authors: Mamieva Z.A.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В.

Сбор и обработка материалов: Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С.

Статистическая обработка: Мамиева З.А.

Написание текста: Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В.

Редактирование: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Мамиева З.А., Масленников Р.В., Арсеньева Л.Э., Бабина С.М., Барышева О.Ю., Губонина И.В., Смирнова Е.Н., Эль Хаек С.Е., Шарина И.А., Сарсенбаева А.С.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Мамиева З.А.

Submitted: 28.05.2025 Accepted: 22.06.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 28.05.2025 Принята: 22.06.2025 Опубликовано: 29.08.2025



Микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки и функциональная диспепсия: есть ли какая-то связь?

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

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

Цель обзора: провести анализ опубликованных в литературе работ о возможной связи функциональной диспепсии (ФД) с изменениями микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки.

Основные положения. Опубликованные в литературе данные свидетельствуют о наличии существенных различий между составом микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ФД и здоровых лиц. Полагают, что изменения этого состава могут приводить к нарушению целостности гастродуоденальной слизистой оболочки с последующим влиянием на основные патогенетические звенья ФД, способствуя висцеральной гиперчувствительности, нарушению аккомодации желудка после еды, его замедленному опорожнению. В некоторых работах показана эффективность применения пробиотиков в лечении больных ФД. В то же время недостаточная доказательная база полученных результатов не позволяет дать их однозначную оценку.

Заключение. Связь между изменениями микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки и патогенезом ФД, а также значение пробиотиков в лечении ФД требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, пробиотики

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки и функциональная диспепсия: есть ли какая-то связь? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):98–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-98-103>

Microbiota of the Stomach and Duodenum and Functional Dyspepsia: Is There Any Connection?

Arkadiy A. Sheptulin, Svetlana S. Kardasheva, Anastasia A. Kurbatova

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

Aim: to analyze the works published in the literature on the possible association of symptoms of functional dyspepsia (FD) with changes in the microbiota of the stomach and duodenum.

Key points. The data published in the literature indicate that there are significant differences between the composition of the microbiota of the stomach and duodenum in patients with FD and in healthy individuals. It is believed that changes in this composition can lead to an impairment of the integrity of the gastroduodenal mucosa with subsequent effects on the main pathogenetic factors of FD. Some studies have shown the effectiveness of probiotics in the treatment of FD patients. At the same time, the insufficient evidence base of the results does not currently allow us to give them an unambiguous assessment.

Conclusion. The relationship between changes in the microbiota of the stomach and duodenum requires further research.

Keywords: microbiota of the stomach and duodenum, functional dyspepsia, probiotics

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

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Microbiota of the Stomach and Duodenum and Functional Dyspepsia: Is There Any Connection? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):98–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-98-103>

Функциональная диспепсия (ФД) относится к числу наиболее распространенных функциональных расстройств, связанных с нарушением взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (brain-gut interaction).

ФД проявляется болью и чувством жжения в подложечной области (синдром боли в эпигастрии), а также чувством переполнения в подложечной области после еды и раннего насыщения (постпрандиальный дистресс-синдром). В качестве ведущих

патогенетических механизмов данного заболевания рассматриваются гиперсекреция соляной кислоты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки [1].

В «Римских критериях» функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, опубликованных в 2016 г., нарушения микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки не рассматриваются в качестве возможного этиологического фактора ФД [1], однако работы, появившиеся в последние годы, свидетельствуют о том, что изменения состава микробиоты верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут играть важную роль в развитии данного заболевания.

Особенности микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки при функциональной диспепсии

Если плотность бактерий в содержимом толстой кишки достигает 10^{12} /г, то содержание бактерий в желудке очень невелико и составляет около 10^3 колониеобразующих единиц на 1 мл находящейся в желудке жидкости. Это связывается с неспособностью многих микроорганизмов существовать в условиях высокой кислотности окружающей их среды [2].

Показано, что наиболее часто в желудке обнаруживаются представители родов *Streptococcus* и *Prevotella*, составляющих приблизительно около 50 % всех бактерий, которые выявляются в жидкости, находящейся в желудке [3]. Н. Nakae et al. [4] сравнили состав микробиоты жидкого содержимого желудка у 44 больных с ФД и 44 здоровых лиц контрольной группы. Желудочное содержимое собирали утром натощак. У больных ФД содержание бактерий в полученной жидкости оказалось достоверно ниже, чем в контрольной группе. Была также выявлена обратная корреляция между содержанием бактерий рода *Prevotella* и выраженностью симптомов постприандиального дистресс-синдрома. М. Igarashi et al. [5] показали, что у больных ФД в микробиоте желудочной жидкости отмечено преобладание бактерий типа *Bacteroidetes* над типом *Proteobacteria*, а также отсутствие *Acidobacteria*. Напротив, в контрольной группе здоровых лиц было отмечено количественное преобладание типа *Proteobacteria* над бактериями типа *Bacteroidetes* и наличие *Acidobacteria*.

Л. Zhong et al. [6] провели пилотное исследование, включавшее в себя оценку микробиома, ассоциированного со слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, и обнаружили, что у больных ФД по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы наблюдалось увеличение бактерий рода *Streptococcus* и уменьшение содержания бактерий родов *Prevotella*, *Veillonella* и *Actinomyces*. Общее содержание микроорганизмов дуоденальной слизистой оболочки коррелировало с выраженностью симптомов диспепсии, связанных с приемом пищи, качеством жизни, что, по мнению авторов,

указывает на потенциальное участие изменений микробиома двенадцатиперстной кишки в патогенезе ФД.

Е. R. Shanahan et al. [7] исследовали с помощью секвенирования 16S-рибосомальной РНК состав микробиоты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у 56 больных ФД и 30 здоровых лиц контрольной группы. Также оценивалось время эвакуации из желудка и особенности питания. В работе была выявлена связь симптомов ФД с преобладанием в составе микробиоты, ассоциированной с дуоденальной слизистой оболочкой, типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*. Была также обнаружена обратная корреляция между относительным содержанием бактерий *Streptococcus*, *Prevotella* и *Veillonella* spp. и временем опорожнения желудка. Связи между профилем микробиоты двенадцатиперстной кишки и особенностями питания больных выявлено не было.

А. Fukui et al. [8] изучали микробиоту, ассоциированную со слизистой оболочкой различных участков верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При эзофагогастродуоденоскопии у пациентов с ФД и здоровых лиц контрольной группы получали образцы из полости рта, средней трети пищевода, тела и антрального отдела желудка, нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Профиль микробиоты исследовали с помощью секвенирования 16S-рибосомальной РНК. С помощью опросника оценивали симптомы ФД. При оценке α -разнообразия достоверных различий в структуре микробиоты, ассоциированной со слизистой оболочкой, между больными ФД и лицами контрольной группы выявлено не было. При оценке β -биоразнообразия между группами были выявлены различия. У больных ФД во всех образцах слизистой оболочки было отмечено повышение содержания микроорганизмов типа *Firmicutes*. На уровне родов у больных ФД по сравнению с контролем было повышено относительное содержание бактерий *Streptococcus*, которое во всех образцах коррелировало с наличием симптомов диспепсии.

Состав микробиоты, ассоциированной со слизистой оболочкой проксимальной части двенадцатиперстной кишки, изученный с помощью секвенирования 16S-рибосомальной РНК, у пациентов с симптомами диспепсии зависел от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. На уровне типов в составе микробиоты преобладали *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, на уровне родов — *Ralstonia*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Herbaspirillum*, *Neisseria* и *Veillonella*. Что касается биоразнообразия, то α -разнообразие микробиоты было больше выражено у *H. pylori*-инфицированных лиц. В β -разнообразии между группами были выявлены достоверные различия. Относительное содержание родов *Haemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*,

Prevotella 7 и *Streptococcus* было выше у *H. pylori*-инфицированных лиц [9].

W. Wang et al. показали, что содержание бактерий, колонизирующих слизистую оболочку желудка, и их биоразнообразие у больных с ФД, инфицированных *H. pylori*, достоверно снижены. Эрадикационная терапия повышала разнообразие бактерий, колонизирующих слизистую оболочку, и способствовала росту пробиотических штаммов, таких как *Leuconostoc mesenteroides*. Авторы сделали вывод, что эрадикация *H. pylori* способствует восстановлению микробного разнообразия и благоприятным сдвигам в составе микрофлоры желудка [10].

Пробиотики в лечении функциональной диспепсии

В ряде работ была проведена оценка эффективности применения пробиотиков в терапии ФД. Так, Н. Nakae et al. [4] лечили больных ФД в течение 12 недель йогуртом, содержащим пробиотик *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (штамм LG21). При этом выраженность диспепсических жалоб, свойственных постпрандиальному дистресс-синдрому, уменьшалась, а исходно низкое содержание бактерий рода *Prevotella* в ходе лечения возрастало и приближалось к таковому в контрольной группе. Авторы предложили рассматривать повышение содержания этих бактерий как биомаркер эффективности лечения ФД. Было также сделано предположение, что одним из возможных механизмов действия данного пробиотика может быть антисекреторный эффект, поскольку показатели внутрижелудочного pH на фоне применения штамма LG21 достоверно повышались. Положительный эффект лечения больных ФД пробиотическим штаммом LG21 был отмечен и другими авторами [5].

Т. Ohtsu et al. [11] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором оценили результаты применения в течение 12 недель у пациентов с ФД без инфекции *H. pylori* йогурта, содержащего пробиотик LG21 (основная группа) и йогурта без пробиотика в контрольной группе. Частота элиминации четырех основных симптомов ФД (чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, боль в подложечной области, чувство жжения в эпигастрии) составила в основной группе 35,3 %, в контрольной — 17,3 % ($p = 0,048$).

А. Takagi et al. [12] изучали эффективность применения в течение 12 недель пробиотического штамма LG21 у 131 пациента с ФД, инфицированного *H. pylori*, в сравнении с таковой у 67 пациентов, получавших плацебо. После лечения выраженность чувства переполнения в эпигастрии после еды у больных основной группы была достоверно меньше, чем до лечения ($p < 0,05$). В этой группе после курса пробиотика было достоверно меньше пациентов, имевших по визуально-аналоговой шкале максимальные оценки симптома вздутия

($p < 0,05$). Различий в частоте побочных эффектов в обеих группах выявлено не было.

Влияние пробиотического штамма LG21 на эвакуаторную функцию желудка было изучено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных с незначительным или умеренным нарушением опорожнения желудка. На этапе скрининга у отобранных в исследование участников замедленное опорожнение желудка было подтверждено с помощью специального дыхательного теста с октановой кислотой, меченной изотопом ^{13}C , — в исследование включали пациентов со временем достижения пиковой скорости опорожнения желудка ($T_{\max}$) более 55 минут после приема жидкой пищи. Выраженная задержка опорожнения желудка ($T_{\max} \geq 75$ минут) была критерием исключения. 14 пациентов получали йогурт, содержащий пробиотик LG21, а 14 пациентов контрольной группы — йогурт без пробиотика. Через 12 недель лечения эвакуация из желудка улучшилась у 9 из 14 больных основной группы и у 4 из 14 пациентов контрольной группы (отношение шансов (ОШ) — 4,1). При этом, однако, авторы сделали заключение, что достоверность такого вывода должна быть подтверждена исследованием с большим числом участников [13].

Для лечения ФД применяли и другие пробиотики. Так, Е. Sun et al. [14] в открытом исследовании оценивали пробиотик *Lactobacillus paracasei* (штамм LC37) по его способности влиять на выраженность клинических симптомов ФД. С помощью секвенирования 16S-рибосомальной РНК определялся состав кишечной микробиоты, также оценивали короткоцепочечные жирные кислоты и метаболиты в фекалиях до и после четырехнедельного курса лечения. Было показано, что выраженность боли в животе и отрыжки достоверно уменьшалась на 14-й день приема, и эти симптомы почти полностью исчезали на 28-й день. Кроме того, достоверно повышалось содержание в кишечном содержимом таких полезных бактерий, как *Lactobacillus*, *Lactococcus* и *Weissella*, и снижалось содержание патогенных бактерий *Lachnoclostridium*. Продemonстрированы увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот и позитивные изменения метаболома.

Л. Wauters et al. [15] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование эффективности применения в течение 8 недель пробиотиков *Bacillus coagulans* MY01 и *Bacillus subtilis* MY02 у 68 больных ФД, получавших ингибиторы протонного насоса. При этом 32 пациентам были назначены пробиотики, 36 больным — плацебо. Число пациентов, ответивших на лечение, было выше в группе, получавших пробиотики, по сравнению с группой получавших плацебо (48 и 20 % соответственно, $p = 0,028$). Частота побочных эффектов в обеих группах была одинаковой.

L. Drago et al. [16] применяли у 2676 больных ФД (1357 пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом и 1319 больных с синдромом боли в эпигастрии) в течение 30 дней комбинацию пробиотиков *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactiplantibacillus pentosus*, *Lactiplantibacillus plantarum* и *Lactobacillus delbrueckii* subsp. в виде монотерапии или вместе с другими препаратами (прокинетики, антациды, ингибиторы протонной помпы). Оценка выраженности клинических симптомов проводилась перед началом лечения и через 15 дней после его окончания. Уменьшение выраженности клинических симптомов было отмечено у всех пациентов — и получавших только пробиотики, и пробиотики вместе с традиционными лекарственными препаратами. При этом при постпрандиальном дистресс-синдроме на фоне монотерапии пробиотиками тяжесть в эпигастрии после еды и раннее насыщение полностью исчезли у большего числа пациентов, чем в группах с комбинированной терапией. У пациентов с синдромом боли в эпигастрии различий между группами монотерапии пробиотиками и комбинированного лечения по частоте исчезновения симптомов диспепсии не было.

Тем не менее эффективность пробиотиков в лечении больных с ФД требует дальнейших исследований. J. Zhang et al. [17] в систематическом обзоре и метаанализе показали, что пробиотики и пребиотики в целом оказывают положительное влияние на симптомы ФД. Однако анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований только с пробиотиками не продемонстрировал достоверного положительного влияния в отношении уменьшения выраженности симптомов диспепсии: относительный риск — 1,13; 95% ДИ: 0,99–1,28; низкая степень гетерогенности между исследованиями ($I^2 = 0\%$, $p = 0,67$).

Патогенез функциональной диспепсии и микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки

Роль нарушений микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки в развитии ФД остается пока еще недостаточно изученной. Полагают, что рефлюкс интестинального содержимого в двенадцатиперстную кишку и желудок, включающего в себя желчь и бактерии тонкой кишки (в частности, *Escherichia coli*), может приводить к нарушению целостности гастродуоденальной слизистой

оболочки с последующим влиянием на основные патогенетические звенья ФД, способствуя висцеральной гиперчувствительности, нарушению accommodation желудка после еды, его замедленному опорожнению [2, 5].

Показательными являются итоги голосования, которое проводилось в ходе согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики, состоявшегося в 2020 г. и посвященного проблеме ФД. В совещании участвовали 42 эксперта из 25 стран. Положение считалось принятым, если за него проголосовали в целом (полностью или с незначительными ограничениями) более 80 % экспертов [18].

Положение 4.11 этого согласительного совещания гласило: *Измененный состав микробиоты двенадцатиперстной кишки служит одним из патогенетических звеньев функциональной диспепсии*.

Положение не было принято («одобрено в целом» — 34 %, «одобрено полностью» — 10 %, «одобрено с небольшими ограничениями» — 24 %, «одобрено с существенными ограничениями» — 39 %, «не одобрено с существенными ограничениями» — 12 %, «не одобрено с небольшими ограничениями» — 15 %).

Можно предположить, что такие итоги голосования экспертов объясняются отсутствием убедительных доказательств роли нарушений состава желудочной и кишечной микробиоты в патогенезе ФД и эффективности пробиотиков в лечении данного заболевания. Можно согласиться с мнением G. Tziatzios et al. [19], что в настоящее время результаты применения пробиотиков при лечении ФД нельзя считать достоверными, поскольку во многих работах не учитывался статус инфицированности *H. pylori*. В соответствии с положениями Киотского совещания, посвященного гастриту, ассоциированному с *H. pylori*, диагноз ФД устанавливается при исходном отсутствии этой инфекции или при сохранении диспептических жалоб после успешной эрадикации [20].

Таким образом, анализируя возможную взаимосвязь между изменениями микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки и ФД, можно прийти к заключению, что, несмотря на большой интерес, который представляет эта проблема, она остается на сегодняшний день недостаточно изученной и требует проведения дальнейших исследований.

Литература / References

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6702–15. DOI: 10.3748/wjg.v28.i47.6702
3. Tsuda A., Suda W., Morita H., Takanashi K., Takagi A., Koga Y., et al. Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(6):e89. DOI: 10.1038/ctg.2015.20
4. Nakae H., Tsuda A., Matsuoka T., Mine T., Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BVJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):e000109. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000109
5. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., et al. Alteration in the gastric

- microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000144. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144
6. Zhong L., Shanahan E.R., Raj A., Koloski N.A., Fletcher L., Morrison M., et al. Dyspepsia and the microbiome: Time to focus on the small intestine. *Gut.* 2017;66(6):1168–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312574
 7. Shanahan E.R., Kang S., Staudacher H., Shah A., Do A., Burns G., et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut.* 2023;72(5):929–38. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326158
 8. Fukui A., Takagi T., Naito Y., Inoue R., Kashiwagi S., Mizushima K., et al. Higher levels of Streptococcus in upper gastrointestinal mucosa associated with symptoms in patients with functional dyspepsia. *Digestion.* 2020;101(1):38–45. DOI: 10.1159/000504090
 9. Suárez-Jaramillo A., Baldeón M.E., Prado B., Fornasini M., Cohen H., Flores N., et al. Duodenal microbiome in patients with or without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2020;25(6):e12753. DOI: 10.1111/hel.12753
 10. Wang W., Liu Z., Zhang Y., Guo Z., Liu J., Li S., et al. Diversity recovery and probiotic shift of gastric microbiota in functional dyspepsia patients after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Front Microbiol.* 2023;14:1288920. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1288920
 11. Ohtsu T., Takagi A., Uemura N., Inoue K., Sekino H., Kawashima A., et al. The ameliorating effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on functional dyspepsia in *Helicobacter pylori*-uninfected individuals: A randomized controlled study. *Digestion.* 2017;96(2):92–102. DOI: 10.1159/000479000
 12. Takagi A., Yanagi H., Ozawa H., Uemura N., Nakajima S., Inoue K., et al. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia: A multicenter randomized double-blind controlled trial. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7490452. DOI: 10.1155/2016/7490452
 13. Ohtsu T., Haruma K., Ude Y., Takagi A. The effect of continuous intake of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on mild to moderate delayed gastric emptying: A randomized controlled study. *Nutrients.* 2021;13(6):1852. DOI: 10.3390/nu13061852
 14. Sun E., Zhang X., Zhao Y., Li J., Sun J. Mu Z., et al. Beverages containing *Lactobacillus paracasei* LC-37 improved functional dyspepsia through regulation of the intestinal microbiota and their metabolites. *J Dairy Sci.* 2021;104(6):6389–98. DOI: 10.3168/jds.2020-19882
 15. Wauters L., Slaets H., De Paepe K., Ceulemans M., Wetzels S., Geboers K., et al. Efficacy and safety of spore-forming probiotics in the treatment of functional dyspepsia: A pilot randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):784–92. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00226-0
 16. Drago L., Meroni G., Pistone D., Pasquale L., Milazzo G., Monica F., et al. Evaluation of main functional dyspepsia symptoms after probiotic administration in patients receiving conventional pharmacological therapies. *J Int Med Res.* 2021;49(1):300060520982657. DOI: 10.1177/0300060520982657
 17. Zhang J., Wu H.M., Wang X., Xie J., Li X., Ma J., et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19107. DOI: 10.1097/MD.00000000000019107
 18. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al.; ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
 19. Tziatzios G., Gkolfakis P., Leite G., Mathur R., Damoraki G., Giamarellos-Bourboulis E.J., et al. Probiotics in functional dyspepsia. *Microorganisms.* 2023;11(2):351. DOI: 10.3390/microorganisms11020351
 20. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D., El-Omar E.V., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — 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: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com; 119435, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University). Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasia A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Assisting Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Контактная информация: maksnastia@mail.ru;
119435, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Contact information: maksnastia@gmail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Вклад авторов

Шептулин А.А., Кардашева С.С. и Курбатова А.А. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Authors' contributions

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., and Kurbatova A.A. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 14.04.2024 Принята: 01.08.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 14.04.2024 Accepted: 01.08.2025 Published: 29.08.2025



Microbiota of the Stomach and Duodenum and Functional Dyspepsia: Is There Any Connection?

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasia A. Kurbatova

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

Aim: to analyze the works published in the literature on the possible association of symptoms of functional dyspepsia (FD) with changes in the microbiota of the stomach and duodenum.

Key points. The data published in the literature indicate that there are significant differences between the composition of the microbiota of the stomach and duodenum in patients with FD and in healthy individuals. It is believed that changes in this composition can lead to an impairment of the integrity of the gastroduodenal mucosa with subsequent effects on the main pathogenetic factors of FD. Some studies have shown the effectiveness of probiotics in the treatment of FD patients. At the same time, the insufficient evidence base of the results does not currently allow us to give them an unambiguous assessment.

Conclusion. The relationship between changes in the microbiota of the stomach and duodenum requires further research.

Keywords: microbiota of the stomach and duodenum, functional dyspepsia, probiotics

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

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Microbiota of the Stomach and Duodenum and Functional Dyspepsia: Is There Any Connection? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):98–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-98-103>

Микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки и функциональная диспепсия: есть ли какая-то связь?

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

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

Цель обзора: провести анализ опубликованных в литературе работ о возможной связи функциональной диспепсии (ФД) с изменениями микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки.

Основные положения. Опубликованные в литературе данные свидетельствуют о наличии существенных различий между составом микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ФД и здоровых лиц. Полагают, что изменения этого состава могут приводить к нарушению целостности gastroduodenальной слизистой оболочки с последующим влиянием на основные патогенетические звенья ФД, способствуя висцеральной гиперчувствительности, нарушению аккомодации желудка после еды, его замедленному опорожнению. В некоторых работах показана эффективность применения пробиотиков в лечении больных ФД. В то же время недостаточная доказательная база полученных результатов не позволяет дать их однозначную оценку.

Заключение. Связь между изменениями микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки и патогенезом ФД, а также значение пробиотиков в лечении ФД требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, пробиотики

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Микробиота желудка и двенадцатиперстной кишки и функциональная диспепсия: есть ли какая-то связь? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):98–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-98-103>

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common functional disorders associated with impaired interaction between the brain and the gastrointestinal tract. FD is manifested by pain and a burning sensation in the epigastric region, as well as a feeling of fullness in the epigastric region after eating and early satiety (postprandial distress syndrome). The leading pathogenetic mechanisms of this disease are considered to be hypersecretion of hydrochloric acid, visceral hypersensitivity and motility disorders of the stomach and duodenum [1].

The Rome IV diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction, published in 2016, do not consider dysbiosis of the stomach and duodenum microbiota to be a possible etiological factor of FD [1]. However, studies published in recent years indicate that changes in the microbiota of the upper gastrointestinal tract may play an important role in the development of FD.

Features of the microbiota of the stomach and duodenum in functional dyspepsia

The density of bacteria in the intestinal contents is typically 10^{12} /g, whereas the number of bacteria in the stomach is very low — at around 10^3 colony-forming units per 1 mL of gastric fluid. This is associated with the inability of many microorganisms to survive in such a highly acidic environment [2].

The most common bacteria found in the stomach are members of the *Streptococcus* and *Prevotella* genera, accounting for around 50 % of all bacteria detected in gastric fluid [3]. H. Nakae et al. [4] compared the microbiota composition of the liquid stomach contents in 44 FD patients and 44 healthy control subjects. The stomach contents were collected in the morning on an empty stomach. In patients with FD, the bacterial content of the collected fluid was significantly lower than in the control group. An inverse correlation was also found between the content of *Prevotella* bacteria and the severity of symptoms of postprandial distress syndrome. M. Igarashi et al. [5] demonstrated that in patients with FD the gastric fluid microbiota was dominated by *Bacteroidetes* bacteria rather than *Proteobacteria*, with no presence of *Acidobacteria*. By contrast, the control group of healthy people showed a quantitative predominance of *Proteobacteria* over *Bacteroidetes* and the presence of *Acidobacteria*.

L. Zhong et al. [6] conducted a pilot study assessing the microbiome associated with the duodenal mucosa and found that patients with FD had increased levels of *Streptococcus* bacteria and decreased levels of *Prevotella*, *Veillonella* and *Actinomyces* bacteria compared to healthy

individuals in the control group. The total microbial content on the duodenal mucosa correlated with the severity of dyspepsia symptoms associated with food intake and quality of life. According to the authors, this indicates the potential involvement of changes in the duodenal microbiome in FD pathogenesis.

E.R. Shanahan et al. [7] used 16S ribosomal RNA sequencing to study the composition of the microbiota associated with the duodenal mucosa in 56 FD patients and 30 healthy control subjects. Gastric emptying time and dietary characteristics were also assessed. The study revealed a link between FD symptoms and the predominance of *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Fusobacteria* in the microbiota associated with the duodenal mucosa. An inverse correlation was also found between the relative abundance of *Streptococcus*, *Prevotella* and *Veillonella* spp. and gastric emptying time. However, no association was found between the duodenal microbiota profile and the dietary characteristics of patients.

A. Fukui et al. [8] studied microbiota associated with mucous membranes of various parts of the upper gastrointestinal tract. During oesophago-gastroduodenoscopy, biopsies were taken from patients with FD and healthy individuals in the control group from the oral cavity, the middle third of the oesophagus, the body and antrum of the stomach, and the descending part of the duodenum. The microbiota profile was studied using 16S ribosomal RNA sequencing. FD symptoms were assessed using a questionnaire. No significant differences in the structure of the microbiota associated with the mucous membrane were found when assessing α -biodiversity between FD patients and the control group. However, differences were found when assessing β -biodiversity. An increase in the content of *Firmicutes* microorganisms was noted in all mucosal samples from FD patients. At the genus level, FD patients had a higher relative abundance of *Streptococcus* bacteria than the control group, which correlated with the presence of dyspepsia symptoms in all samples.

The composition of the mucosal microbiota in the proximal part of the duodenum of patients with dyspeptic symptoms, as determined by 16S ribosomal RNA sequencing, depended on the presence or absence of *H. pylori* infection. At the species level, the microbiota associated with the duodenal mucosa was dominated by *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* and *Fusobacteria*, and at the genus level — by *Ralstonia*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Herbaspirillum*, *Neisseria* and *Veillonella*. In terms of biodiversity, the α -biodiversity of the microbiota was

more pronounced in *H. pylori*-infected individuals. Significant differences were found in β -biodiversity between the groups. The relative content of *Haemophilus*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Prevotella 7* and *Streptococcus* was higher in individuals infected with *H. pylori* [9].

W. Wang et al. showed that the number of bacteria colonising the gastric mucosa and their biodiversity are significantly reduced in patients with FD infected with *H. pylori*. Eradication therapy increased the biodiversity of bacteria colonising the mucous membrane and promoted the growth of probiotic strains, such as *Leuconostoc mesenteroides*. The authors concluded that eradicating *H. pylori* contributes to restoring microbial diversity and promoting favourable shifts in gastric microflora composition [10].

Probiotics in the treatment of functional dyspepsia

Several studies have evaluated the effectiveness of probiotics in treating FD. For instance, H. Nakae et al. [4] administered yogurt containing the probiotic *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21 strain) to patients with FD for 12 weeks. During treatment, the severity of dyspeptic symptoms characteristic of postprandial distress syndrome decreased and the initial low level of *Prevotella* bacteria increased, approaching that of the control group. The authors proposed considering this increase as a potential biomarker for the effectiveness of FD treatment. They also suggested that one possible mechanism of action of this probiotic may be an antisecretory effect, given that intragastric pH levels increased significantly during LG21 treatment. The positive effects of treating FD patients with the LG21 probiotic strain were also noted by other authors [5].

T. Ohtsu et al. [11] conducted a double-blind, randomised, placebo-controlled study evaluating the results of 12-weeks treatment for FD patients not infected with *H. pylori*, using yoghurt containing the LG21 probiotic (main group) and yoghurt without it (control group). The frequency with which the four main symptoms of FD (fullness in the epigastric region after eating, early satiety, epigastric pain and a burning sensation in the epigastric region) were eliminated was 35.3 % in the main group and 17.3 % in the control group ($p = 0.048$).

A. Takagi et al. [12] investigated the efficacy of a 12-week probiotic LG21 treatment for 131 *H. pylori*-infected FD patients, compared to 67 patients who received a placebo. After treatment, the severity of the feeling of fullness in the epigastrium after eating in patients of the main group was significantly less than before treatment

($p < 0.05$). In this group, after a course of probiotics, there were significantly fewer patients who had maximum assessments of the bloating symptom according to the visual analogue scale ($p < 0.05$). No differences in the frequency of side effects were found in either group.

The effect of the probiotic strain LG21 on gastric emptying was studied in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with mild to moderate gastric emptying disorders. At the screening stage, delayed gastric emptying in the participants selected for the study was confirmed using a special breathing test with octanoic acid labeled with the ^{13}C isotope — the study included patients with a peak gastric emptying rate ($T_{\max}$) of more than 55 minutes after ingestion of liquid food. A pronounced delay in gastric emptying ($T_{\max} \geq 75$ minutes) was an exclusion criterion. Fourteen patients received yogurt containing probiotic LG21, and 14 patients in the control group received yogurt without probiotic. After 12 weeks of treatment, gastric emptying improved in 9 of the 14 patients in the main group and in 4 of the 14 patients in the control group (odds ratio (OR): 4.1). However, the authors concluded that the reliability of this finding must be confirmed by a study involving a larger number of participants [13].

Other probiotics were also used in the treatment of FD. For example, E. Sun et al. [14] conducted an open study in which they used the probiotic *Lactobacillus paracasei* (strain LC37) in 26 patients with FD to evaluate its ability to influence the severity of FD symptoms. The composition of the intestinal microbiota was determined using 16S ribosomal RNA sequencing. Short-chain fatty acids and metabolites in feces were also evaluated before and after a four-week course of treatment. The results showed that the severity of abdominal pain and belching decreased significantly on day 14 of treatment and had almost completely disappeared by day 28. Additionally, the abundance of beneficial bacteria, including *Lactobacillus*, *Lactococcus* and *Weissella*, increased, while the abundance of pathogenic *Lachnospirillum* bacteria decreased. An increase in short-chain fatty acids and positive changes in metabolome have been demonstrated.

L. Wauters et al. [15] conducted a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study investigating the efficacy of eight weeks of treatment with the probiotics *Bacillus coagulans* MY01 and *Bacillus subtilis* MY02 in 68 FD patients receiving proton pump inhibitors. 32 patients were assigned to receive probiotics, while 36 patients received a placebo. A higher proportion of patients responded to treatment in the probiotic group

than in the placebo group (48 and 20 %, respectively; $p = 0.028$). The incidence of side effects was similar in both groups.

L. Drago et al. [16] used a combination of probiotics *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Lactiplantibacillus pentosus*, *Lactiplantibacillus plantarum* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. in 2676 patients with FD (1357 — with postprandial distress syndrome and 1319 — with epigastric pain syndrome) for 30 days. The probiotic combination was administered either as monotherapy or together with other drugs (prokinetics, antacids and proton pump inhibitors). The dynamics of clinical symptoms were assessed before the start of treatment and 15 days after its completion. A decrease in the severity of clinical symptoms was noted in all patients, both those receiving probiotics alone and probiotics along with traditional medications. At the same time, with postprandial distress syndrome on the background of probiotic monotherapy, the heaviness in the epigastric region after eating and early satiety completely disappeared in more patients than in the groups with combined therapy. In patients with epigastric pain syndrome, there were no differences between the groups of probiotic monotherapy and combined treatment in the frequency of symptoms of dyspepsia.

Nevertheless, the effectiveness of probiotics in the treatment of patients with FD requires further research. J. Zhang et al. [17] have shown in a systematic review and meta-analysis that probiotics and prebiotics generally have a positive effect on FD symptoms. However, an analysis of four randomized controlled trials with probiotics alone did not demonstrate a significant positive effect in reducing the severity of dyspepsia symptoms: relative risk — 1.13; 95 % CI: 0.99–1.28; low degree of heterogeneity between studies ($I^2 = 0$ %; $p = 0.67$).

Pathogenesis of functional dyspepsia and microbiota of the stomach and duodenum

However, the role of disturbances in the microbiota of the stomach and duodenum in the development of FD remains insufficiently studied. It

is believed that the reflux of intestinal contents, including bile and bacteria from the small intestine (in particular *Escherichia coli*), into the duodenum and stomach may disrupt the integrity of the gastroduodenal mucosa. This subsequently influences the main pathogenetic mechanisms of FD, contributing to visceral hypersensitivity, impaired gastric accommodation after eating and delayed gastric emptying [2, 5].

The results of a vote held during an online consensus meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility in 2020, which was dedicated to FD, are indicative. The meeting was attended by 42 experts from 25 countries. A statement was considered accepted if it was voted for (in full or with minor restrictions) by more than 80 % of experts [18].

Statement 4.11 of this consensus meeting contained: “Altered duodenal microbiota composition is a pathophysiological mechanism in functional dyspepsia”.

This statement was not accepted (“overall agreement” — 34 %; “agree strongly” — 10 %; “agree with minor reservation” — 24 %; “agree with major reservation” — 39 %; “disagree with minor reservation” — 12 %; “disagree with major reservation” — 15 %).

It can be assumed that such results of the expert vote can be explained by the lack of convincing evidence regarding the role of gastric and intestinal microbiota dysbiosis in FD pathogenesis. The effectiveness of probiotics in treating FD is also unclear. One can agree with the opinion of G. Tzatzios et al. [19] that the results of probiotic treatment for FD cannot currently be considered reliable, as many studies did not consider *H. pylori* infection status. According to the Kyoto Consensus on *H. pylori*-associated gastritis, FD can only be diagnosed in patients who do not have this infection, or who continue to experience dyspeptic symptoms after successful eradication [20].

Therefore, analysing the possible relationship between changes in stomach and duodenal microbiota and FD, we can conclude that, despite significant interest in this topic, further research is required as it remains insufficiently studied.

References / Литература

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6702–15. DOI: 10.3748/wjg.v28.i47.6702
3. Tsuda A., Suda W., Morita H., Takanashi K., Takagi A., Koga Y., et al. Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(6):e89. DOI: 10.1038/ctg.2015.20
4. Nakae H., Tsuda A., Matsuoka T., Mine T., Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):e000109. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000109
5. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., et al. Alteration in the gastric

- microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000144. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144
6. Zhong L., Shanahan E.R., Raj A., Koloski N.A., Fletcher L., Morrison M., et al. Dyspepsia and the microbiome: Time to focus on the small intestine. *Gut.* 2017;66(6):1168–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312574
7. Shanahan E.R., Kang S., Staudacher H., Shah A., Do A., Burns G., et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut.* 2023;72(5):929–38. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326158
8. Fukui A., Takagi T., Naito Y., Inoue R., Kashiwagi S., Mizushima K., et al. Higher levels of Streptococcus in upper gastrointestinal mucosa associated with symptoms in patients with functional dyspepsia. *Digestion.* 2020;101(1):38–45. DOI: 10.1159/000504090
9. Suárez-Jaramillo A., Baldeón M.E., Prado B., Fornasini M., Cohen H., Flores N., et al. Duodenal microbiome in patients with or without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2020;25(6):e12753. DOI: 10.1111/hel.12753
10. Wang W., Liu Z., Zhang Y., Guo Z., Liu J., Li S., et al. Diversity recovery and probiotic shift of gastric microbiota in functional dyspepsia patients after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Front Microbiol.* 2023;14:1288920. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1288920
11. Ohtsu T., Takagi A., Uemura N., Inoue K., Sekino H., Kawashima A., et al. The ameliorating effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on functional dyspepsia in *Helicobacter pylori*-uninfected individuals: A randomized controlled study. *Digestion.* 2017;96(2):92–102. DOI: 10.1159/000479000
12. Takagi A., Yanagi H., Ozawa H., Uemura N., Nakajima S., Inoue K., et al. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia: A multicenter randomized double-blind controlled trial. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7490452. DOI: 10.1155/2016/7490452
13. Ohtsu T., Haruma K., Ude Y., Takagi A. The effect of continuous intake of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on mild to moderate delayed gastric emptying: A randomized controlled study. *Nutrients.* 2021;13(6):1852. DOI: 10.3390/nu13061852
14. Sun E., Zhang X., Zhao Y., Li J., Sun J. Mu Z., et al. Beverages containing *Lactobacillus paracasei* LC-37 improved functional dyspepsia through regulation of the intestinal microbiota and their metabolites. *J Dairy Sci.* 2021;104(6):6389–98. DOI: 10.3168/jds.2020-19882
15. Wauters L., Slaets H., De Paep K., Ceulemans M., Wetzels S., Geboers K., et al. Efficacy and safety of spore-forming probiotics in the treatment of functional dyspepsia: A pilot randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):784–92. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00226-0
16. Drago L., Meroni G., Pistone D., Pasquale L., Milazzo G., Monica F., et al. Evaluation of main functional dyspepsia symptoms after probiotic administration in patients receiving conventional pharmacological therapies. *J Int Med Res.* 2021;49(1):300060520982657. DOI: 10.1177/0300060520982657
17. Zhang J., Wu H.M., Wang X., Xie J., Li X., Ma J., et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19107. DOI: 10.1097/MD.00000000000019107
18. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al.; ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
19. Tziatzios G., Gkolfakis P., Leite G., Mathur R., Damoraki G., Giannarellos-Bourboulis E.J., et al. Probiotics in functional dyspepsia. *Microorganisms.* 2023;11(2):351. DOI: 10.3390/microorganisms11020351
20. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D., El-Omar E.V., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasia A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — 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: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com;
119435, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент 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).

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: maksnastia@gmail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Контактная информация: maksnastia@mail.ru;
119435, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Authors' contributions

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., and Kurbatova A.A. made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the review, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Вклад авторов

Шептулин А.А., Кардашева С.С. и Курбатова А.А. внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели обзора, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 14.04.2024 Accepted: 01.08.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 14.04.2024 Принята: 01.08.2025 Опубликовано: 29.08.2025



Синдром исчезающих желчных протоков как проявление паранеопластического синдрома при болезни Ходжкина

Т.П. Некрасова, А.В. Берестова, П.А. Стрибуль, К.И. Мирославин, М.С. Жаркова, А.В. Лапшин, А.В. Григоренко, Ю.О. Шульпекова*, В.Т. Ивашкин

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

Цель: представить клиническое наблюдение паранеопластического проявления лимфомы Ходжкина — поражения печени при развитии синдрома исчезающих желчных протоков.

Клиническое наблюдение. Пациентка Ш., 18 лет, поступила с жалобами на желтушное окрашивание кожи и склер, выраженную общую слабость, лихорадку. Исключены механическая желтуха, вирусные гепатиты, болезнь Вильсона — Коновалова, аутоиммунный гепатит, инфекции. Выдвинуто предположение о лекарственном гепатите, на фоне терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты и преднизолоном отмечено некоторое улучшение, однако сохранялись лихорадка и нейтрофильный лейкоцитоз. При физикальном осмотре и по данным методов визуализации обнаружено увеличение лимфатических узлов различных групп по обе стороны диафрагмы, увеличение печени и селезенки. При ПЭТ-КТ обнаружено активное накопление ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы в увеличенных лимфатических узлах и костном мозге; заподозрено лимфопролиферативное заболевание. При последующем наблюдении сохранялись лабораторные признаки цитолиза и холестаза, выраженная желтуха, отмечены снижение показателей белковосинтетической функции печени и появление признаков портальной гипертензии. Выполнена биопсия печени, при которой выявлена дуктопении в большинстве портальных трактов, без признаков воспаления (синдром исчезающих желчных протоков). Наличие спленомегалии, над- и поддиафрагмальной лимфаденопатии противоречило диагнозу «лекарственный холестаз». Исключен септический процесс. По данным проведенного обследования, включая гистологическое исследование увеличенного лимфатического узла, диагностирована лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, с поражением над- и поддиафрагмальных лимфатических узлов, печени («синдром исчезающих желчных протоков» — паранеопластическая реакция) и селезенки, стадия IIIB по классификации Энн-Арбор. После проведения полихимиотерапии разрешилась лихорадка, отмечена выраженная положительная динамика лабораторных показателей. При контрольной ПЭТ-КТ очагов патологического накопления ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы не выявлено. Пациентка продолжает прием урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение. Поражение печени при лимфоме Ходжкина может проявляться синдромом исчезающих желчных протоков, по сути, представляющим собой проявление паранеопластического синдрома. Достижение полной ремиссии и терапия урсодезоксихолевой кислотой рассматриваются как залог разрешения дуктопении.

Ключевые слова: синдром исчезающих желчных протоков, болезнь Ходжкина, паранеопластический синдром, холестаз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Некрасова Т.П., Берестова А.В., Стрибуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Синдром исчезающих желчных протоков как проявление паранеопластического синдрома при болезни Ходжкина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4): 104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-104-112>

Vanishing Bile Duct Syndrome as a Manifestation of Paraneoplastic Syndrome in Hodgkin's Lymphoma

Tatiana P. Nekrasova, Anna V. Berestova, Pavel A. Stribul, Konstantin I. Miroslavin, Maria S. Zharkova, Alexey V. Lapshin, Alisa V. Grigorenko, Yulia O. Shulpekova*, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical observation of paraneoplastic manifestations of Hodgkin's lymphoma — liver damage in the development of vanishing bile duct syndrome.

Clinical case. Patient Sh., 18-years-old female, was admitted with complaints of yellowing of the skin and sclera, severe general weakness, and fever. Mechanical jaundice, viral hepatitis, Wilson — Konovalov disease, autoimmune hepatitis, and infections were excluded. A hypothesis was put forward about drug-induced hepatitis; some improve-

ment was noted against the background of therapy with ursodeoxycholic acid and prednisolone, but fever and neutrophilic leukocytosis persisted. Physical examination and imaging revealed enlarged lymph nodes in various groups on both sides of the diaphragm, enlarged liver and spleen. PET-CT revealed active accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the enlarged lymph nodes and bone marrow; lymphoproliferative disease was suspected. During follow-up, laboratory signs of cytotoxicity and cholestasis persisted, severe jaundice, decreased liver protein-synthetic function, and signs of portal hypertension were noted. A liver biopsy was performed, which revealed ductopenia in most portal tracts, without signs of inflammation (vanishing bile duct syndrome). The presence of splenomegaly, supra- and subdiaphragmatic lymphadenopathy contradicted the diagnosis of "drug-induced cholestasis". A septic process was excluded. According to the examination, including histological examination of the enlarged lymph node, Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, with damage to the supra- and subdiaphragmatic lymph nodes, liver ("vanishing bile duct syndrome" — paraneoplastic reaction) and spleen, stage IIIB according to the Ann Arbor classification, were diagnosed. After polychemotherapy, the fever resolved, and laboratory parameters showed significant positive dynamics. Control PET-CT did not reveal foci of pathological accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose. The patient continues to take ursodeoxycholic acid.

Conclusion. Liver involvement in Hodgkin's lymphoma may manifest as vanishing bile duct syndrome, which is essentially a manifestation of paraneoplastic syndrome. Achieving complete remission and ursodeoxycholic acid therapy are considered to be the key to resolving ductopenia.

Keywords: vanishing bile duct syndrome, Hodgkin's disease, paraneoplastic syndrome, cholestasis

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

For citation: Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Miroslavin K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T. Vanishing Bile Duct Syndrome as a Manifestation of Paraneoplastic Syndrome in Hodgkin's Lymphoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-104-112>

Введение

Течение лимфомы Ходжкина может сопровождаться паранеопластическими проявлениями, именуемыми «В-симптомы». Наиболее распространенными среди них являются лихорадка, нейтрофилез, мозжечковая дегенерация, невропатия [1]. Описаны случаи развития острой печеночной недостаточности, хронического холангита, цирроза печени [2]. Большой интерес вызывает поражение печени при развитии синдрома исчезающих желчных протоков.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 18 лет, поступила в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета с жалобами на желтушное окрашивание кожи и склер, лихорадку и выраженную общую слабость. Из анамнеза известно, что два года назад у нее появилась боль в правом голеностопном суставе и нарушение его конфигурации; позже присоединилась боль в правом коленном суставе. Был заподозрен тендинит квадрицепса бедра, назначены сирдалуд и целекоксиб в максимальной суточной дозировке. На 10-й день приема данных препаратов температура тела повысилась до 38,5–39 °С, появилась ноющая боль в верхнем отделе живота, тошнота, желтушное окрашивание склер.

Пациентка госпитализирована для обследования: выявлено повышение активности сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза, выраженный нейтрофильный лейкоцитоз; исключены вирусные гепатиты (А, В, С), болезнь

Вильсона — Коновалова, аутоиммунный гепатит, механическая желтуха, инфекции. При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости было выявлено увеличение парааортальных лимфатических узлов. При компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки отмечено увеличение лимфатических узлов в надключичных и подключичных областях, средостении, забрюшинном пространстве, умеренно выраженная гепато- и спленомегалия (рис. 1). Первоначально выдвинуто предположение о лекарственном гепатите, проводилась терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), преднизолоном в дозировке 30 мг в день, сеансы плазмафереза. На этом фоне отмечено некоторое снижение активности печеночных трансаминаз и маркеров холестаза, регрессировал артрит, однако нейтрофильный лейкоцитоз и лихорадка сохранялись.

С учетом наличия генерализованной лимфаденопатии проведена ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией), при которой обнаружено активное накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в увеличенных лимфатических узлах, диффузное повышение метаболизма в костном мозге (рис. 2), в связи с чем было заподозрено лимфопролиферативное заболевание. На онкологическом консилиуме сделано заключение о необходимости уточнения характера поражения печени перед принятием решения о проведении биопсии лимфатического узла.

При поступлении в клинику Сеченовского Университета общее состояние пациентки относительно

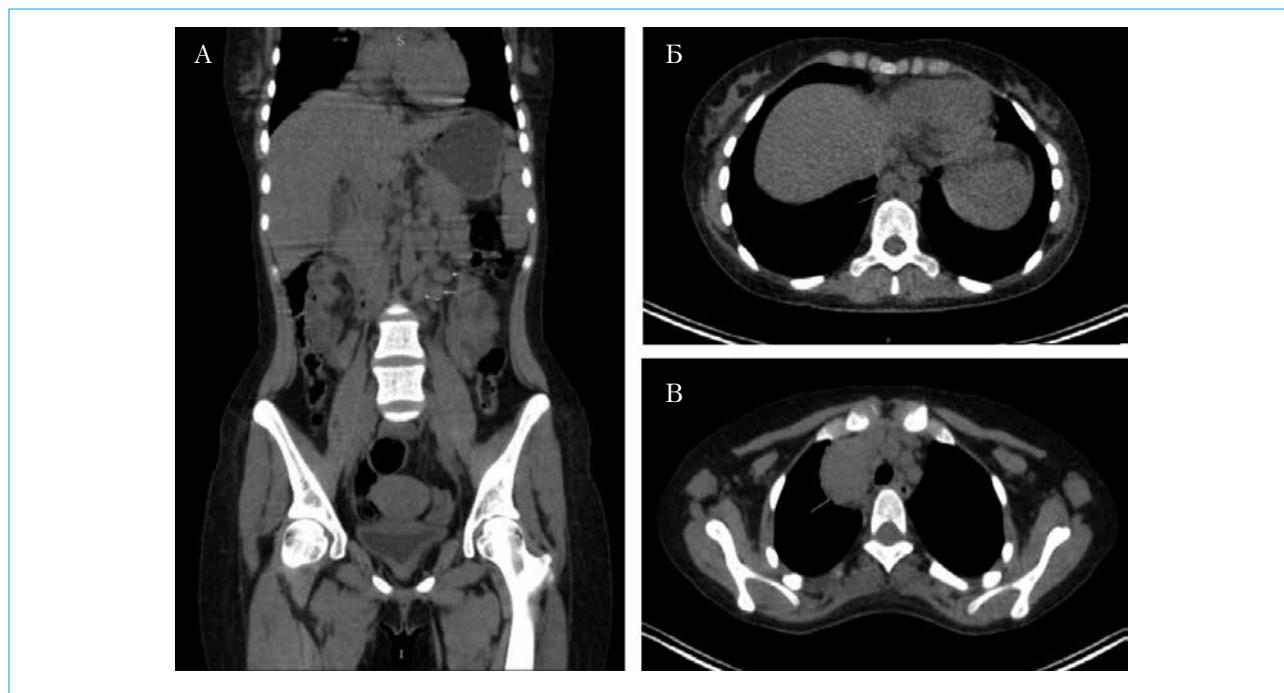


Рисунок 1. Компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки (через 2 мес. от манифестации лихорадки): А (корональный срез) — увеличенные мезентериальные лимфатические узлы, длина > 1,5 см, множественный характер (указаны стрелками); Б (горизонтальный срез) — увеличенные парааортальные и ретрокруральные лимфатические узлы (указаны стрелкой); В (горизонтальный срез) — крупный паратрахеальный лимфатический узел (указан стрелкой)

Figure 1. Computed tomography of the abdominal cavity and chest (two months after the onset of fever): А (coronal section) — enlarged mesenteric lymph nodes, length > 1.5 cm, multiple (indicated by arrows); Б (horizontal section) — enlarged paraaortic and retrocrural lymph nodes (indicated by an arrow); В (horizontal section) — large paratracheal lymph node (indicated by an arrow)

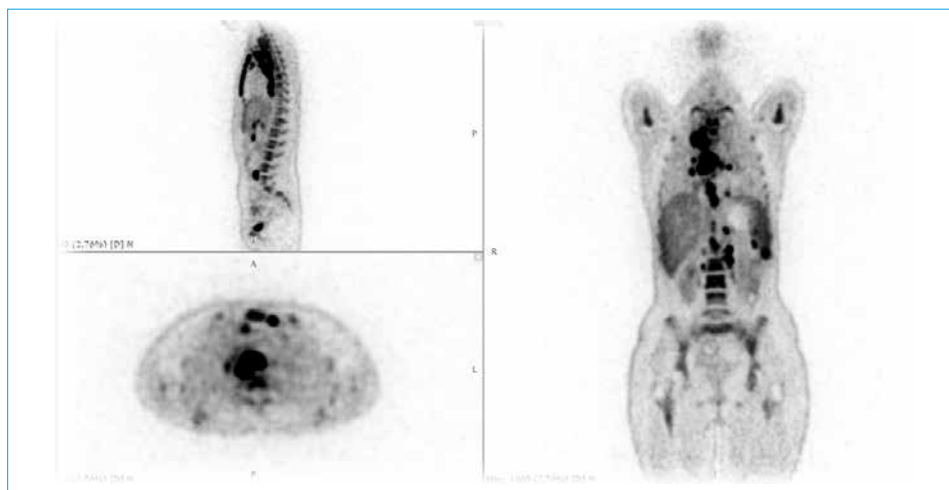


Рисунок 2. Данные ПЭТ-КТ через 5 мес. от манифестации лихорадки: распространенная лимфаденопатия с активным захватом ^{18}F -фтордезоксиглюкозы с вовлечением нижнеяремных и надключичных лимфатических узлов, паратрахеальных лимфатических узлов справа, внутригрудных, забрюшинных, ретрокруральных лимфатических узлов, подвздошных лимфатических узлов справа; умеренное увеличение селезенки; диффузно повышенный метаболизм в костном мозге

Figure 2. PET-CT data 5 months after the manifestation of fever: widespread lymphadenopathy with active uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose involving the lower jugular and supraclavicular lymph nodes, paratracheal lymph nodes on the right, intrathoracic, retroperitoneal, retrocrural lymph nodes, iliac lymph nodes on the right; moderate enlargement of the spleen; diffusely increased metabolism in the bone marrow

удовлетворительное, сознание ясное, тест связи чисел выполняла за 30 с. ИМТ — 18,0 кг/м². Кожа, видимые слизистые и склеры желтушные. Пальпировались надключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы размером до лесного ореха, безболезненные, плотные, не спаянные между собой. Отеков нет. ЧДД — 16 в мин. Границы легких в пределах нормы, при перкуссии звук ясный легочный, при аускультации — дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Границы сердца в пределах нормы, при аускультации — тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС — 84 в мин. АД — 115/70 мм рт. ст. Живот нормальной конфигурации, при пальпации мягкий, безболезненный, отделы толстой кишки не изменены. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край закруглен, безболезненный, эластической консистенции. Пальпируется эластический безболезненный нижний полюс селезенки; по данным перкуссии размеры селезенки 16 × 8 см. Данные клинического анализа крови: гемоглобин — 97 г/л, лейкоциты — 16×10^9 /л, нейтрофилы — $13,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 520×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов — 96 мм/ч. Общий анализ мочи и кала — без особенностей. В биохимическом

анализе крови признаки цитолиза (аланинаминотрансфераза — 55 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 109 Ед/л), холестаза (повышение щелочной фосфатазы — до 703 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы — до 551 Ед/л, желчных кислот — до 203,3 мкмоль/л, общего билирубина — до 106,5 мкмоль/л и прямого билирубина — до 57,5 мкмоль/л), общий белок — 69 г/л, альбумин — 29 г/л, холестерин — 9 ммоль/л. По данным коагулограммы признаки умеренной гипокоагуляции: международное нормализованное отношение — 2,25, протромбиновый индекс — 27 %. Отмечено повышение С-реактивного белка до 114 г/л. При УЗИ органов брюшной полости выявлены множественные увеличенные, сливающиеся в конгломераты парааортальные и единичные паракавальные лимфатические узлы, увеличение селезенки (180 × 57 мм), диаметр воротной вены — 14 мм, селезеночной — до 8 мм (признаки портальной гипертензии). По данным эзофагогастроуденоскопии картина неэрозивного рефлюкс-эзофита, поверхностного гастрита.

С целью уточнения причины холестаза выполнена пункционная биопсия печени (рис. 3). В биоптатах, окрашенных гематоксилином и эозином,

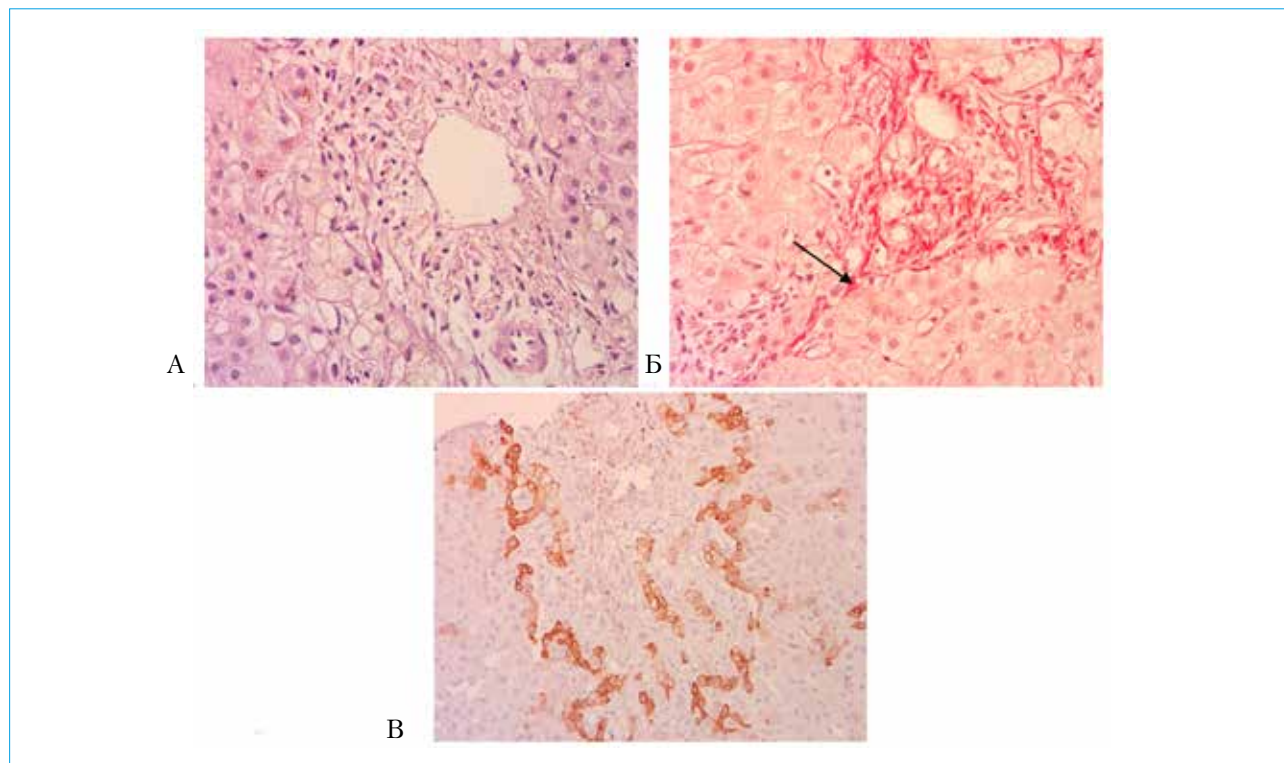


Рисунок 3. Биопсия печени: А — в портальном тракте междольковый желчный проток отсутствует (гематоксилин и эозин, ×400); Б — умеренный склероз портального тракта, формирующаяся фиброзная септа (указана стрелкой) (пикросириус, ×400); В — CK7+ перипортальные гепатоциты, формирование мелких желчных протоков перипортально (ИГХ-исследование с антителами к CK7, ×200)

Figure 3. Liver biopsy: А — the interlobular bile duct is absent in the portal tract (hematoxylin and eosin, ×400); Б — moderate sclerosis of the portal tract, forming fibrous septum (indicated by the arrow) (picrosirius, ×400); В — CK7+ periportal hepatocytes, formation of small bile ducts periportal (IHC study with antibodies to CK7, ×200)

пикросириусом и СК7, дольковое и балочное строение печени прослеживается не везде, отмечаются очаги выраженного очагового паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза в центральных и промежуточных отделах всех долек, незначительное расширение умеренно склерозированных портальных трактов с отходящими от них формирующимися фиброзными септами. В 7 из 9 портальных трактов (78 %) желчные протоки отсутствуют (дуктопения), в двух портальных трактах желчные протоки деформированы, уменьшены в размерах, без признаков воспаления. При иммуногистохимическом исследовании мембранная экспрессия СК7 обнаружена в перипортальных гепатоцитах и стволовых клетках, что может рассматриваться как начальный этап компенсаторно-приспособительного процесса формирования желчных протоков, направленного на разрешение билиарной гипертензии. Было высказано предположение о развитии синдрома исчезающих желчных протоков, при этом требовалось уточнение характера основного заболевания.

В клинической картине болезни можно отметить следующие синдромы: суставной (в дебюте заболевания), генерализованной лимфаденопатии, прогрессирующей печеночной недостаточности, нейтрофильной лихорадки, гепатолиенальный. Наличие спленомегалии, над- и поддиафрагмальной лимфаденопатии противоречило диагнозу

«лекарственный холестаз». Учитывая нейтрофильный лейкоцитоз, нахождение пациентки в различных стационарах, терапию глюкокортикостероидами, исключался септический процесс (трехкратное культуральное исследование крови на высоте лихорадки дало отрицательный результат, по данным Эхо-КГ образования на клапанах и в полостях сердца не выявлены). Наиболее вероятным представлялось наличие лимфомы, в связи с чем было выполнено гистологическое исследование увеличенного надключичного лимфатического узла (рис. 4). Диагностирована лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, с поражением над- и поддиафрагмальных лимфатических узлов, печени («синдром исчезающих желчных протоков» — паранеопластическая реакция) и селезенки, стадия IIIB по классификации Энн-Арбор (Ann Arbor classification).

В последующие четыре месяца были проведены 4 курса полихимиотерапии по схеме BEGEV (бендамустин, гемцитабин, винорелбин) в сочетании с введением ниволумаба. На фоне лечения разрешилась лихорадка, значительно уменьшились желтуха и общая слабость. Отмечена выраженная положительная динамика лабораторных показателей: снижение уровня билирубина, маркеров цитолиза и холестаза (рис. 5). По данным контрольной ПЭТ-КТ очагов патологического накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы не выявлено; отмечено

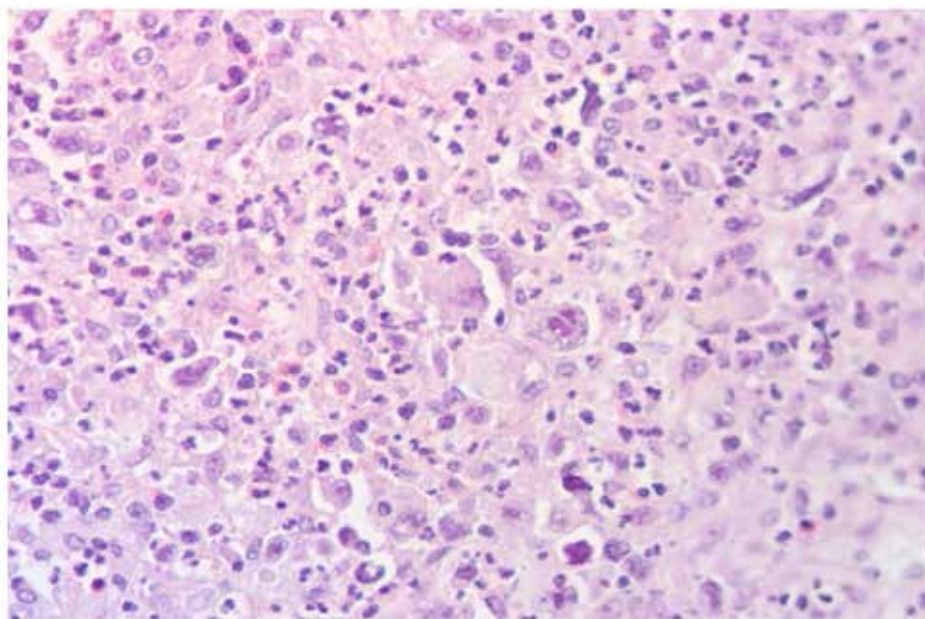


Рисунок 4. Биопсия надключичного лимфатического узла: рисунок строения стерт из-за разрастания опухолевой ткани, образованной атипичными клетками лимфоидного ряда (Штернберга — Рида, Ходжкина) на фоне диффузной инфильтрации лимфоцитами, эозинофилами, плазмócитами с участками склероза (гематоксилин и эозин, ×400)

Figure 4. Biopsy of the supraclavicular lymph node: the structure is blurred due to the proliferation of tumor tissue formed by atypical cells of the lymphoid series (Sternberg — Reed, Hodgkin) against the background of diffuse infiltration by lymphocytes, eosinophils, plasma cells with areas of sclerosis (hematoxylin and eosin, ×400)

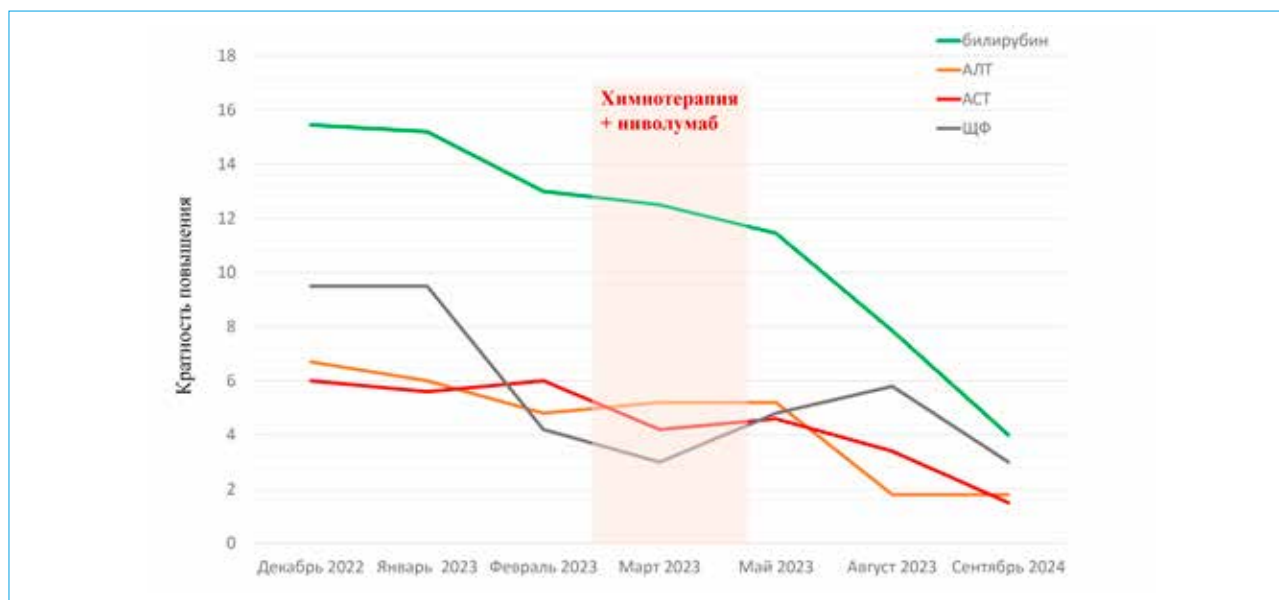


Рисунок 5. Динамика лабораторных показателей цитолиза и холестаза
Figure 5. Dynamics of laboratory parameters of cytotoxicity and cholestasis

увеличение размеров селезенки (что можно объяснить развитием портальной гипертензии). К настоящему времени сохраняется ремиссия болезни Ходжкина. Пациентка продолжает прием УДХК 15 мг/кг/день, сохраняются умеренное повышение активности ферментов цитолиза и холестаза (до 1,5–3-кратного), смешанная гипербилирубинемия (2–3-кратное повышение). Показано дальнейшее наблюдение врачами специалистами — гематологом и гастроэнтерологом-гепатологом.

Обсуждение

Синдром исчезающих желчных протоков (vanishing bile duct syndrome, VBDS) характеризуется прогрессирующей деструкцией внутрипеченочных желчных протоков и их исчезновением с развитием холестаза. Впервые этот синдром был описан в 1988 г. как «идиопатическая дуктопатия у взрослых». Дальнейшие исследования подтвердили аутоиммунную природу процесса, однако его патогенез до настоящего времени до конца не изучен. VBDS был описан у пациентов после трансплантации печени, на фоне приема различных лекарственных средств (ибупрофен, левофлоксацин, аллопуринол, ампициллин, амоксициллин, эритромицин, доксициклин, ко-тримоксазол и др.), у пациентов с ВИЧ-инфекцией, при опухолевых заболеваниях, в том числе при лимфоме [3, 4]. Несмотря на возможность развития VBDS при различных патологических процессах, этот синдром встречается редко. Можно сказать, что VBDS является диагнозом исключения; в процессе дифференциальной диагностики исключаются вирусные, аутоиммунные и другие заболевания, приводящие к дуктопатии в результате воспалительных

и деструктивных повреждений желчных протоков. Для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии печени; о развитии дуктопатии свидетельствует потеря междольковых желчных протоков в более чем 50 % портальных трактов [5]. Более «мягкие» формы клинически обозначают как «идиопатический холестаз». При этом признаки перихолангита или деструктивного холангита в биоптате не обнаруживаются. Прогноз данного состояния изучен недостаточно и зачастую непредсказуем; по данным публикаций, он может зависеть от этиологии VBDS и исходного общего состояния пациента [3].

Поражение печени при лимфоме Ходжкина может быть многофакторным и обусловлено: а) опухолевой инфильтрацией паренхимы; б) проводимой химиотерапией; в) сдавлением желчных протоков увеличенными лимфатическими узлами в воротах печени с развитием эктазии внутрипеченочных желчных протоков и восходящего холангита, или сочетанием нескольких причин [1]. S.G. Hubscher et al. принадлежит первое упоминание VBDS при лимфоме Ходжкина на примере трех пациентов с лимфомой, у которых развились внутрипеченочный холестаз и дуктопатии [6]. При лимфоме Ходжкина, осложнившейся развитием VBDS, желтуха развивается в 100 % случаев; в целом частота развития желтухи при лимфоме Ходжкина составляет 3–13 %.

Среди механизмов развития VBDS при лимфоме Ходжкина можно выделить: а) прямое цитотоксическое действие опухолевых клеток на эпителий желчных протоков (при обнаружении метастазов в печени); б) поражение, обусловленное продукцией опухолевых цитокинов и медиаторов воспаления; в) развитие иммунопатологических реакций,

включая образование аутоантител [4, 5]. Последние два механизма можно считать проявлениями паранеопластического синдрома. Считается, что под воздействием повреждающих факторов ускоряется «старение» холангиоцитов, повышается частота апоптоза, и он начинает преобладать над процессами регенерации [1]. В некоторых случаях VBDS может быть нежелательным результатом химиотерапии, что подтверждается отсутствием характерных изменений в биоптатах печени, полученных до начала лечения. При развитии синдрома холестаза у пациентов с лимфомой Ходжкина в отсутствие сочетанных самостоятельных заболеваний с поражением желчных протоков, обосновано дополнительное обследование, включающее биопсию печени, с целью исключения синдрома исчезающих желчных протоков [3]. В дифференциальной диагностике важную роль играют методы визуализации, в особенности ПЭТ, которые позволяют исключить билиарную гипертензию и инфильтрацию ткани печени клетками лимфомы.

В целом, говоря о паранеопластических «В-симптомах» при лимфоме Ходжкина, необходимо прежде всего отметить их высокую распространенность — они регистрируются более чем в 40 % случаев, а у каждого шестого пациента предшествуют основным проявлениям [2]. Чем больше выраженность этих симптомов, тем более велика вероятность их сочетания; в представленном клиническом наблюдении имеет место сочетание высокой лихорадки, артрита и паранеопластического холестаза. В ходе обследования были исключены опухолевая инфильтрация печени, механический холестаз и диагностирован синдром исчезающих желчных протоков.

При подозрении на поражение печени при лимфоме Ходжкина из-за риска развития прогрессирующей печеночной недостаточности не следует откладывать начало лучевой (на I–II стадиях заболевания) или полихимиотерапии в ожидании проведения биопсии печени [1]. Помимо острой печеночной недостаточности, описаны случаи исхода в цирроз печени [2]. Доза химиопрепаратов, в особенности доксорубина, должна подбираться

с учетом возможного риска гепатотоксичности. При развитии синдрома исчезающих желчных протоков на фоне лимфомы Ходжкина после проведения лучевой и полихимиотерапии в большинстве случаев наблюдается стойкая ремиссия основного заболевания. В представленном наблюдении вторичное повреждение гепатоцитов при холестазе проявилось развитием цитолитического синдрома и острой печеночной недостаточности. Для защиты гепатоцитов от повреждающего действия желчных кислот в условиях холестаза показано назначение препаратов УДХК. Достижение полной ремиссии лимфомы и терапия УДХК рассматриваются как залог разрешения дуكتопении, хотя отдаленные последствия этого паранеопластического синдрома еще недостаточно хорошо изучены [1, 7].

В представленном случае по истечении года после проведения полихимиотерапии наблюдается ремиссия лимфомы, значительное улучшение, хотя и неполное, показателей функциональных проб печени. Продолжается лечение препаратами УДХК и наблюдение за течением болезни гематологом и гастроэнтерологом-гепатологом.

Заключение

Поражение печени при лимфоме Ходжкина может проявляться синдромом исчезающих желчных протоков, который, возможно, представляет собой одно из проявлений паранеопластического синдрома. Этот синдром обычно сочетается с другими «В-симптомами» лимфомы (в представленном случае — лихорадка, нейтрофилез, артрит). Вторичное повреждение гепатоцитов проявляется цитолитическим синдромом, возможно развитие печеночной недостаточности. Методы визуализации, в том числе ПЭТ-КТ, позволяют исключить билиарную гипертензию и инфильтрацию печени клетками лимфомы. Активную полихимиотерапию можно назначать, не дожидаясь результатов биопсии печени. Такой подход, дополненный назначением препаратов УДХК, способствует ремиссии основного заболевания и регрессии паранеопластического поражения печени.

Литература / References

1. Jadoon Y., Patil G., Loke C., Bhardwaj P.V. Paraneoplastic syndromes in Hodgkin's lymphoma. *Lymphatics*. 2024;2(1):25–42. DOI: 10.3390/lymphatics2010003
2. El Fakih R., Bajwaifer Y.S., Shah A.Y., Sulaiman R., Almohamady R., ElGohary G., et al. Paraneoplastic syndromes associated with classic Hodgkin lymphoma, a systematic literature review. *Ann Hematol*. 2024;103(4):1131–7. DOI: 10.1007/s00277-023-05357-5
3. Gaudel P., Brown P., Byrd K. Vanishing bile duct syndrome in the presence of Hodgkin lymphoma. *Cureus*. 2022;14(7):e26842. DOI: 10.7759/cureus.26842
4. Bakhit M., McCarty T.R., Park S., Njei B., Cho M., Karagozian R., et al. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):366–72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i2.366
5. Nader K., Mok S., Kalra A., Harb A., Schwarting R., Ferber A. Vanishing bile duct syndrome as a manifestation of Hodgkin's lymphoma: A case report and review of the literature. *Tumori*. 2013;99(4):e164–8. DOI: 10.1177/030089161309900426
6. Hubscher S.G., Lumley M.A., Elias E. Vanishing bile duct syndrome: A possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology*. 1993;17:707.
7. Rota Scalabrini D., Caravelli D., Carnevale Schianca F., D'Ambrosio L., Tolomeo F., Boccone P., et al. Complete remission of paraneoplastic vanishing bile duct syndrome after the successful treatment of Hodgkin's lymphoma: A case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2014;7:529. DOI: 10.1186/1756-0500-7-529

Сведения об авторах

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Берестова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: berestova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-0852>

Стрибуль Павел Анатольевич — аспирант института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: stribul_p_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-6940>

Мирославин Константин Игоревич — студент 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kostatchurcin@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1711-3784>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Лапшин Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: lapshin_a_v_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-1280>

Григоренко Алиса Вадимовна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: alisa-51702@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5553-3890>

Information about the authors

Tatiana P. Nekrasova — 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: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Anna V. Berestova — 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: berestova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-0852>

Pavel A. Stribul — Postgraduate at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: stribul_p_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-6940>

Konstantin I. Miroslavin — Student at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: kostatchurcin@yandex.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1711-3784>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Alexey V. Lapshin — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: lapshin_a_v_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-1280>

Alisa V. Grigorenko — Clinical Resident of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).

Contact information: alisa-51702@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5553-3890>

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

Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

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

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

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

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>

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Некрасова Т.П., Жаркова М.С., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Некрасова Т.П., Берестова А.В., Сtribуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Некрасова Т.П., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О.

Написание текста: Некрасова Т.П., Берестова А.В., Сtribуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Редактирование: Некрасова Т.П., Жаркова М.С., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Шульпекова Ю.О.

Authors' contributions

Concept and formulation of the aim of clinical observation: Nekrasova T.P., Zharkova M.S., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Participation in management, diagnosis and treatment of the patient: Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Miroslavin K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Nekrasova T.P., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O.

Writing of the text: Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Miroslavin K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Editing: Nekrasova T.P., Zharkova M.S., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Shulpekova Yu.O.

Поступила: 28.05.2024 Принята: 27.07.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 28.05.2024 Accepted: 27.07.2025 Published: 29.08.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Vanishing Bile Duct Syndrome as a Manifestation of Paraneoplastic Syndrome in Hodgkin's Lymphoma

Tatiyana P. Nekrasova, Anna V. Berestova, Pavel A. Stribul, Konstantin I. Miroslavin, Maria S. Zharkova, Alexey V. Lapshin, Alisa V. Grigorenko, Yulia O. Shulpekova*, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present a clinical observation of paraneoplastic manifestations of Hodgkin's lymphoma — liver damage in the development of vanishing bile duct syndrome.

Clinical case. Patient Sh., 18-years-old female, was admitted with complaints of yellowing of the skin and sclera, severe general weakness, and fever. Mechanical jaundice, viral hepatitis, Wilson — Konovalov disease, autoimmune hepatitis, and infections were excluded. A hypothesis was put forward about drug-induced hepatitis; some improvement was noted against the background of therapy with ursodeoxycholic acid and prednisolone, but fever and neutrophilic leukocytosis persisted. Physical examination and imaging revealed enlarged lymph nodes in various groups on both sides of the diaphragm, enlarged liver and spleen. PET-CT revealed active accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the enlarged lymph nodes and bone marrow; lymphoproliferative disease was suspected. During follow-up, laboratory signs of cytotoxicity and cholestasis persisted, severe jaundice, decreased liver protein-synthetic function, and signs of portal hypertension were noted. A liver biopsy was performed, which revealed ductopenia in most portal tracts, without signs of inflammation (vanishing bile duct syndrome). The presence of splenomegaly, supra- and subdiaphragmatic lymphadenopathy contradicted the diagnosis of "drug-induced cholestasis". A septic process was excluded. According to the examination, including histological examination of the enlarged lymph node, Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, with damage to the supra- and subdiaphragmatic lymph nodes, liver ("vanishing bile duct syndrome" — paraneoplastic reaction) and spleen, stage IIIB according to the Ann Arbor classification, were diagnosed. After polychemotherapy, the fever resolved, and laboratory parameters showed significant positive dynamics. Control PET-CT did not reveal foci of pathological accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose. The patient continues to take ursodeoxycholic acid.

Conclusion. Liver involvement in Hodgkin's lymphoma may manifest as vanishing bile duct syndrome, which is essentially a manifestation of paraneoplastic syndrome. Achieving complete remission and ursodeoxycholic acid therapy are considered to be the key to resolving ductopenia.

Keywords: vanishing bile duct syndrome, Hodgkin's disease, paraneoplastic syndrome, cholestasis

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

For citation: Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Miroslavin K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T. Vanishing Bile Duct Syndrome as a Manifestation of Paraneoplastic Syndrome in Hodgkin's Lymphoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-104-112>

Синдром исчезающих желчных протоков как проявление паранеопластического синдрома при болезни Ходжкина

Т.П. Некрасова, А.В. Берестова, П.А. Стрибуль, К.И. Мирославин, М.С. Жаркова, А.В. Лапшин, А.В. Григоренко, Ю.О. Шульпекова*, В.Т. Ивашкин

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

Цель: представить клиническое наблюдение паранеопластического проявления лимфомы Ходжкина — поражения печени при развитии синдрома исчезающих желчных протоков.

Клиническое наблюдение. Пациентка Ш., 18 лет, поступила с жалобами на желтушное окрашивание кожи и склер, выраженную общую слабость, лихорадку. Исключены механическая желтуха, вирусные гепатиты, болезнь Вильсона — Коновалова, аутоиммунный гепатит, инфекции. Выдвинуто предположение о лекарственном гепатите, на фоне терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты и преднизолоном отмечено некоторое улучшение, однако сохранялись лихорадка и нейтрофильный лейкоцитоз. При физикальном ос-

мотре и по данным методов визуализации обнаружено увеличение лимфатических узлов различных групп по обе стороны диафрагмы, увеличение печени и селезенки. При ПЭТ-КТ обнаружено активное накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в увеличенных лимфатических узлах и костном мозге; заподозрено лимфопролиферативное заболевание. При последующем наблюдении сохранялись лабораторные признаки цитолиза и холестаза, выраженная желтуха, отмечены снижение показателей белковосинтетической функции печени и появление признаков портальной гипертензии. Выполнена биопсия печени, при которой выявлена дуктопения в большинстве портальных трактов, без признаков воспаления (синдром исчезающих желчных протоков). Наличие спленомегалии, над- и поддиафрагмальной лимфаденопатии противоречило диагнозу «лекарственный холестаз». Исключен септический процесс. По данным проведенного обследования, включая гистологическое исследование увеличенного лимфатического узла, диагностирована лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, с поражением над- и поддиафрагмальных лимфатических узлов, печени («синдром исчезающих желчных протоков» — паранеопластическая реакция) и селезенки, стадия IIIB по классификации Энн-Арбор. После проведения полихимиотерапии разрешилась лихорадка, отмечена выраженная положительная динамика лабораторных показателей. При контрольной ПЭТ-КТ очагов патологического накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы не выявлено. Пациентка продолжает прием урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение. Поражение печени при лимфоме Ходжкина может проявляться синдромом исчезающих желчных протоков, по сути, представляющим собой проявление паранеопластического синдрома. Достижение полной ремиссии и терапия урсодезоксихолевой кислотой рассматриваются как залог разрешения дуктопении.

Ключевые слова: синдром исчезающих желчных протоков, болезнь Ходжкина, паранеопластический синдром, холестаз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Некрасова Т.П., Берестова А.В., Стрибуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Синдром исчезающих желчных протоков как проявление паранеопластического синдрома при болезни Ходжкина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4): 104–112. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-104-112>

Introduction

The course of Hodgkin's lymphoma can be accompanied by paraneoplastic manifestations known as "B-symptoms". The most common among them are fever, neutrophilia, cerebellar degeneration, and neuropathy [1]. Cases of acute liver failure, chronic cholangitis, and liver cirrhosis have also been described [2]. Of particular interest is liver injury during the development of vanishing bile duct syndrome (VBDS).

Clinical case

Patient Sh., 18-years-old female, was admitted to the Hepatology Department of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology (Sechenovskiy University), with complaints of jaundice of the skin and sclera, fever, and marked general weakness. According to medical history, two years prior she developed pain in the right ankle joint with joint deformity; later, pain in the right knee joint appeared. Tendinitis of the quadriceps femoris muscle was suspected, and Sirdalud (tizanidine) and celecoxib in the maximum daily doses were prescribed. On day 10 of taking these medications, her body temperature rose to 38.5–39 °C, a dull pain in the upper abdomen appeared along with nausea and scleral icterus. The patient was hospitalized for evaluation:

elevated serum transaminases and cholestatic enzymes were found, along with pronounced neutrophilic leukocytosis. Viral hepatitis (A, B, C), Wilson disease, autoimmune hepatitis, obstructive jaundice, and infections were excluded. MRI of the abdomen revealed enlarged para-aortic lymph nodes. Computed tomography of the abdomen and chest showed enlargement of lymph nodes in the supraclavicular and subclavicular regions, mediastinum, and retroperitoneal space, as well as moderate hepatomegaly and splenomegaly (Fig. 1). Initially, drug-induced hepatitis was suspected, and therapy was administered with ursodeoxycholic acid (UDCA) preparations, prednisone at 30 mg per day, and plasma exchange sessions. Against this background, some decrease in liver transaminase activity and cholestasis markers was noted and the arthritis regressed; however, neutrophilic leukocytosis and fever persisted. Given the presence of generalized lymphadenopathy, PET-CT was performed, which revealed active uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the enlarged lymph nodes and diffusely increased metabolism in the bone marrow (Fig. 2), leading to suspicion of a lymphoproliferative disease. An oncology consultation concluded that the nature of the liver lesion should be clarified before proceeding with a lymph node biopsy.



Figure 1. Computed tomography of the abdominal cavity and chest (two months after the onset of fever): A (coronal section) — enlarged mesenteric lymph nodes, length > 1.5 cm, multiple (indicated by arrows); B (horizontal section) — enlarged paraaortic and retrocrural lymph nodes (indicated by an arrow); C (horizontal section) — large paratracheal lymph node (indicated by an arrow)

Рисунок 1. Компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки (через 2 мес. от манифестации лихорадки): А (корональный срез) — увеличенные мезентериальные лимфатические узлы, длинник > 1,5 см, множественный характер (указаны стрелками); В (горизонтальный срез) — увеличенные парааортальные и ретрокруральные лимфатические узлы (указаны стрелкой); С (горизонтальный срез) — крупный паратрахеальный лимфатический узел (указан стрелкой)

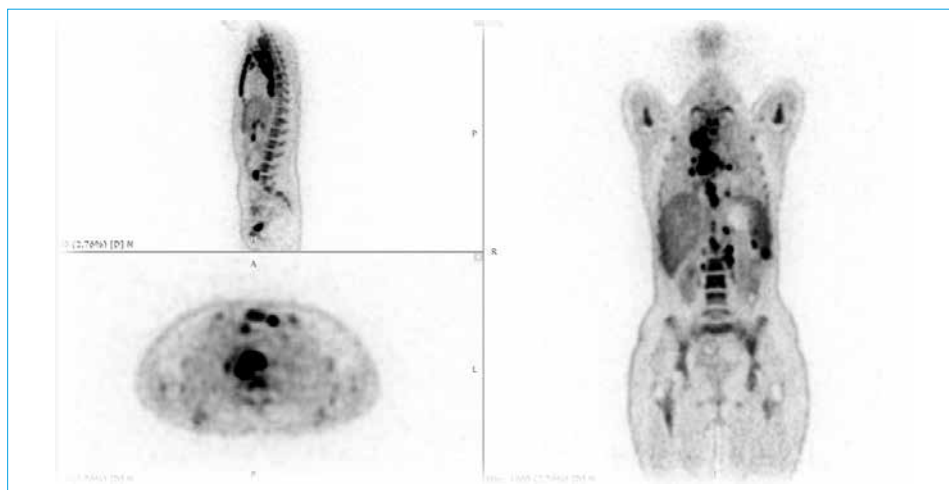


Figure 2. PET-CT data 5 months after the manifestation of fever: widespread lymphadenopathy with active uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose involving the lower jugular and supraclavicular lymph nodes, paratracheal lymph nodes on the right, intrathoracic, retroperitoneal, retrocrural lymph nodes, iliac lymph nodes on the right; moderate enlargement of the spleen; diffusely increased metabolism in the bone marrow

Рисунок 2. Данные ПЭТ-КТ через 5 мес. от манифестации лихорадки: распространенная лимфаденопатия с активным захватом ^{18}F -фтордезоксиглюкозы с вовлечением нижнеяремных и надключичных лимфатических узлов, паратрахеальных лимфатических узлов справа, внутригрудных, забрюшинных, ретрокруральных лимфатических узлов, подвздошных лимфатических узлов справа; умеренное увеличение селезенки; диффузно повышенный метаболизм в костном мозге

On admission to the Sechenovskiy University clinic, the patient's general condition was relatively satisfactory, she was alert, and she performed the number-connection test in 30 s. Body mass index was 18.0 kg/m². The skin, visible mucous membranes, and sclera were icteric. Supraclavicular, axillary, and inguinal lymph nodes up to the size of a hazelnut were palpable, painless, firm, and not matted together. No edema was present. Respiratory rate was 16 per min. Lung fields were normal on percussion; breath sounds were vesicular with no rales. Heart borders were within normal limits; heart sounds were clear and rhythmic, with no murmurs. Heart rate was 84 per min, blood pressure — 115/70 mmHg. The abdomen was of normal shape, soft and non-tender on palpation; the segments of the colon were unremarkable. The liver extended 2 cm below the costal margin, with a rounded, painless, elastic edge. The elastic, painless lower pole of the spleen was palpable; percussion indicated spleen dimensions of 16 × 8 cm. Laboratory findings on admission were as follows: hemoglobin — 97 g/L,

leukocytes — 16×10^9 /L, neutrophils — 13.5×10^9 /L, platelets — 520×10^9 /L, erythrocyte sedimentation rate — 96 mm/h. Urinalysis and stool analysis were unremarkable. Blood biochemistry showed signs of hepatocellular injury (alanine aminotransferase — 55 U/L, aspartate aminotransferase — 109 U/L) and cholestasis (elevated alkaline phosphatase up to 703 U/L, gamma-glutamyl transferase — up to 551 U/L, bile acids — up to 203.3 μ mol/L, total bilirubin — up to 106.5 μ mol/L, direct bilirubin — up to 57.5 μ mol/L); total protein — 69 g/L, albumin — 29 g/L, cholesterol — 9 mmol/L. Coagulation studies indicated moderate hypocoagulation (international normalised ratio — 2.25, prothrombin index — 27 %). C-reactive protein was elevated to 114 mg/L. Abdominal ultrasound revealed multiple enlarged para-aortic lymph nodes confluent into conglomerates, as well as solitary enlarged paracaval lymph nodes; spleen size was 180 × 57 mm, portal vein diameter 14 mm, splenic vein diameter up to 8 mm (signs of portal hypertension). Esophagogastroduodenoscopy showed non-erosive reflux esophagitis and superficial gastritis.

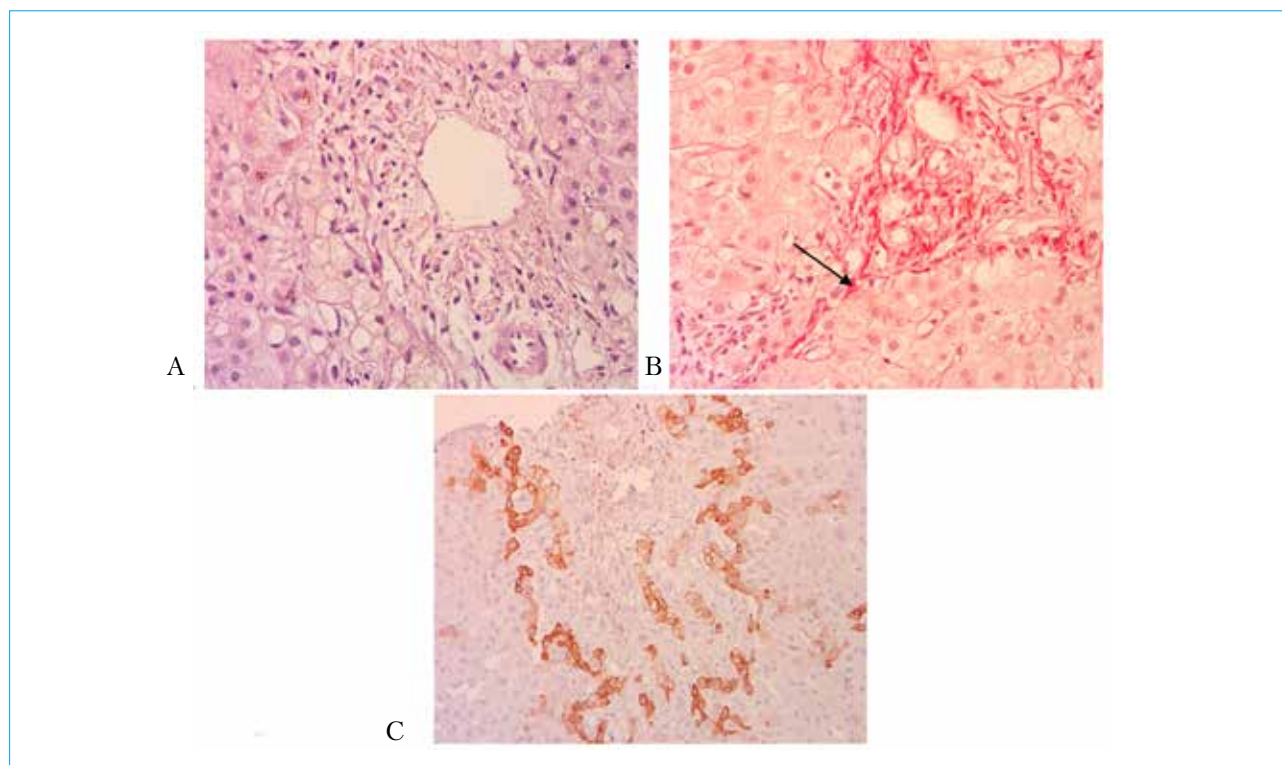


Figure 3. Liver biopsy: A — the interlobular bile duct is absent in the portal tract (hematoxylin and eosin, ×400); B — moderate sclerosis of the portal tract, forming fibrous septum (indicated by the arrow) (picrosirius, ×400); C — CK7+ periportal hepatocytes, formation of small bile ducts periportal (IHC study with antibodies to CK7, ×200)

Рисунок 3. Биопсия печени: А — в портальном тракте междольковый желчный проток отсутствует (гематоксилин и эозин, ×400); В — умеренный склероз портального тракта, формирующаяся фиброзная септа (указана стрелкой) (пикросириус, ×400); С — CK7+ перипортальные гепатоциты, формирование мелких желчных протоков перипортально (ИГХ-исследование с антителами к CK7, ×200)

To clarify the cause of cholestasis, a percutaneous liver biopsy was performed (Fig. 3). In biopsy specimens stained with hematoxylin-eosin, picosirius red, and CK7, the lobular and trabecular architecture of the liver was not preserved throughout. Foci of marked focal parenchymal-canalicular cholestasis were observed in the central and intermediate parts of all lobules, and there was slight expansion of moderately sclerosed portal tracts with forming fibrous septa extending from them. In 7 of 9 portal tracts (78 %), interlobular bile ducts were absent (ductopenia); in two portal tracts the bile ducts were deformed and reduced in size, with no signs of inflammation. Immunohistochemical examination showed membranous CK7 expression in periportal hepatocytes and progenitor cells, which can be considered an initial stage of a compensatory-adaptive process of bile duct formation aimed at resolving biliary hypertension. VBDS was suspected, and further clarification of the nature of the underlying disease was required.

Clinically, the following syndromes were noted in this case: articular syndrome (at disease onset), generalized lymphadenopathy, progressive liver failure, neutrophilic fever, and hepatolienal (hepatosplenic) syndrome. The presence of

splenomegaly and supra- and sub-diaphragmatic lymphadenopathy was inconsistent with a diagnosis of drug-induced cholestasis. Given the neutrophilic leukocytosis, the patient's transfers between multiple hospitals, and glucocorticoid therapy, a septic process was deemed unlikely (three sets of blood cultures obtained at the height of fever were negative; echocardiography revealed no vegetations or masses on the heart valves or within the chambers). Lymphoma was considered the most likely diagnosis, and a biopsy of an enlarged supraclavicular lymph node was performed (Fig. 4). The diagnosis was Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis subtype, with involvement of supra- and subdiaphragmatic lymph nodes, liver (with "vanishing bile duct syndrome" as a paraneoplastic reaction), and spleen, stage IIIB by the Ann Arbor classification.

Over the next four months, 4 cycles of polychemotherapy were administered according to the BEGEV regimen (bendamustine, gemcitabine, vinorelbine) in combination with nivolumab. During treatment, the fever resolved, and the jaundice and general weakness significantly diminished. Laboratory tests showed a marked positive trend: levels of bilirubin and markers of hepatocellular injury and cholestasis decreased

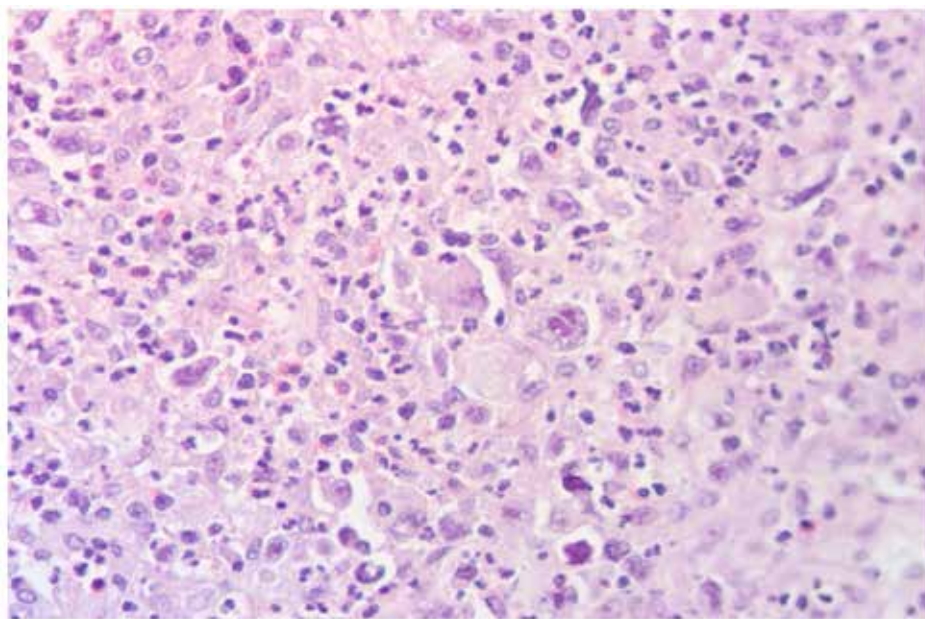


Figure 4. Biopsy of the supraclavicular lymph node: the structure is blurred due to the proliferation of tumor tissue formed by atypical cells of the lymphoid series (Sternberg – Reed, Hodgkin) against the background of diffuse infiltration by lymphocytes, eosinophils, plasma cells with areas of sclerosis (hematoxylin and eosin, $\times 400$)

Рисунок 4. Биопсия надключичного лимфатического узла: рисунок строения стерт из-за разрастания опухолевой ткани, образованной атипичными клетками лимфоидного ряда (Штернберга – Рида, Ходжкина) на фоне диффузной инфильтрации лимфоцитами, эозинофилами, плазмócитами с участками склероза (гематоксилин и эозин, $\times 400$)

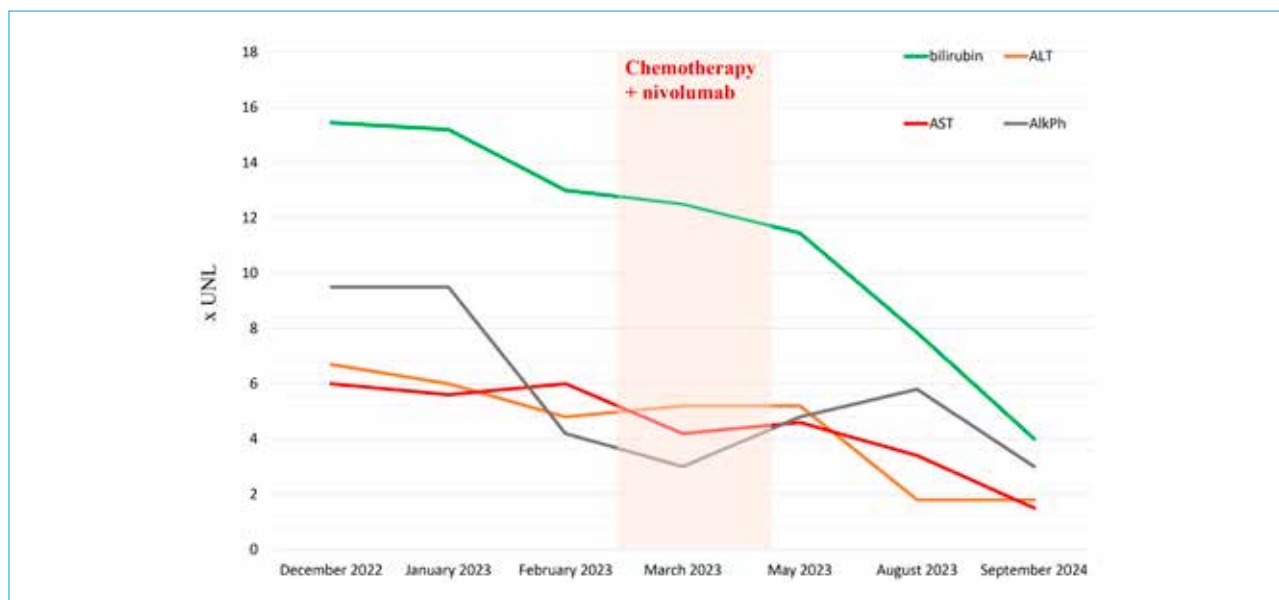


Figure 5. Dynamics of laboratory parameters of cytotoxicity and cholestasis

Рисунок 5. Динамика лабораторных показателей цитотоксичности и холестаза

(Fig. 5). Follow-up PET-CT revealed no foci of pathological ^{18}F -FDG uptake; an increase in spleen size was noted (which can be explained by the development of portal hypertension). At present, Hodgkin's lymphoma remains in remission. The patient continues to take UDCA at 15 mg/kg/day; moderate elevation of liver enzymes persists (roughly 1.5–3-fold above normal), as does mixed hyperbilirubinemia (2–3-fold elevation). Ongoing follow-up by a hematologist and a gastroenterologist-hepatologist is indicated.

Discussion

Vanishing bile duct syndrome (VBDS) is characterized by progressive destruction of intrahepatic bile ducts and their disappearance, resulting in cholestasis. This syndrome was first described in 1988 as “idiopathic adulthood ductopenia”. Subsequent studies confirmed the autoimmune nature of the process; however, its pathogenesis is not fully understood. VBDS has been reported in patients after liver transplantation, in the context of various medications (ibuprofen, levofloxacin, allopurinol, ampicillin, amoxicillin, erythromycin, doxycycline, co-trimoxazole, etc.), in HIV-infected patients, and in malignancies, including lymphoma [3, 4]. Despite the possibility of VBDS arising in various pathological conditions, the syndrome is rare. VBDS is considered a diagnosis of exclusion; during differential diagnosis, viral, autoimmune, and other diseases that lead to ductopenia due to inflammatory and destructive bile duct injury must be ruled out. To confirm the

diagnosis, a liver biopsy is required; the presence of ductopenia is evidenced by the absence of interlobular bile ducts in more than 50 % of portal tracts [5]. Clinically milder forms are referred to as “idiopathic cholestasis”. In such cases, signs of pericholangitis or destructive cholangitis are not found in the biopsy. The prognosis of this condition is not well understood and is often unpredictable; according to the literature, it may depend on the etiology of VBDS and the patient's initial overall condition [3].

Liver involvement in Hodgkin's lymphoma can be multifactorial and may be caused by: (a) tumor infiltration of the hepatic parenchyma; (b) chemotherapy; (c) compression of the bile ducts by enlarged lymph nodes at the liver hilum, leading to intrahepatic bile duct ectasia and ascending cholangitis; or a combination of several factors [1]. S.G. Hubscher et al. were the first to report VBDS in Hodgkin's lymphoma, describing three patients with lymphoma who developed intrahepatic cholestasis and ductopenia [6]. In Hodgkin's lymphoma complicated by VBDS, jaundice develops in 100 % of cases; overall, jaundice occurs in 3–13 % of Hodgkin's lymphoma patients. Proposed mechanisms of VBDS in Hodgkin's lymphoma include: (a) a direct cytotoxic effect of tumor cells on the biliary epithelium (when liver metastases are present); (b) damage due to production of tumor cytokines and inflammatory mediators; (c) development of immunopathological reactions, including autoantibody formation [4, 5]. The latter two mechanisms can be considered manifestations of paraneoplastic syndrome. It is

believed that under the influence of damaging factors, accelerated “aging” of cholangiocytes occurs, the rate of apoptosis increases, and apoptosis begins to predominate over regenerative processes [1]. In some cases, VBDS may be an adverse outcome of chemotherapy, as evidenced by the absence of characteristic changes in liver biopsy specimens obtained before treatment. In the development of cholestasis syndrome in patients with Hodgkin’s lymphoma in the absence of combined independent diseases with bile duct damage, additional examination is justified, including liver biopsy, in order to exclude vanishing bile duct syndrome [3]. In differential diagnosis, imaging methods — especially PET — play an important role, as they allow exclusion of extrahepatic biliary obstruction and hepatic infiltration by lymphoma cells.

Overall, regarding paraneoplastic “B-symptoms” in Hodgkin’s lymphoma, it should be noted that they are very common — recorded in more than 40 % of cases, and in one of every six patients they precede the main manifestations [2]. The more pronounced these symptoms, the greater the probability of their concurrence; in the presented clinical case there was a combination of high fever, arthritis, and paraneoplastic cholestasis. During the diagnostic workup, hepatic tumor infiltration and mechanical cholestasis were ruled out, leading to the diagnosis of VBDS.

When liver involvement is suspected in Hodgkin’s lymphoma, due to the risk of progressive liver failure, initiation of therapy should not be delayed while awaiting liver biopsy results. In early-stage disease (I–II), radiotherapy — or otherwise combination chemotherapy — can be started without waiting for a biopsy [1]. In addition to acute liver failure, there have been cases with an outcome of liver cirrhosis [2]. The dose of chemotherapeutic agents,

especially doxorubicin, should be adjusted with consideration of the potential risk of hepatotoxicity. In Hodgkin’s lymphoma complicated by VBDS, after radiotherapy and chemotherapy, a sustained remission of the underlying disease is observed in most cases. In the present case, secondary damage to hepatocytes due to cholestasis manifested as a cytolytic syndrome and acute liver failure. To protect hepatocytes from the damaging action of bile acids under cholestatic conditions, UDCA therapy is indicated. Achieving complete remission of the lymphoma and administering UDCA are considered the key to resolving ductopenia, although the long-term consequences of this paraneoplastic syndrome remain not well studied [1, 7]. In our case, one year after polychemotherapy, the lymphoma is in remission and there is significant (though incomplete) improvement in liver function test results. UDCA therapy is ongoing, and the patient continues to be monitored by a hematologist and a gastroenterologist-hepatologist.

Conclusion

Liver involvement in Hodgkin’s lymphoma can manifest as vanishing bile duct syndrome, which may represent one of the paraneoplastic syndrome manifestations. This syndrome is usually accompanied by other lymphoma “B-symptoms” (in this case — fever, neutrophilia, arthritis). Secondary injury to hepatocytes is reflected by a cytolytic syndrome, and liver failure can develop. Imaging methods, including PET-CT, allow exclusion of biliary obstruction and infiltration of the liver by lymphoma cells. Active polychemotherapy can be initiated without waiting for the results of liver biopsy. This approach, supplemented by UDCA, contributes to remission of the primary disease and regression of paraneoplastic liver injury.

References / Литература

1. Jadoon Y., Patil G., Loke C., Bhardwaj P.V. Paraneoplastic syndromes in Hodgkin’s lymphoma. *Lymphatics*. 2024;2(1):25–42. DOI: 10.3390/lymphatics2010003
2. El Fakih R., Bajwaifer Y.S., Shah A.Y., Sulaiman R., Almohamady R., ElGohary G., et al. Paraneoplastic syndromes associated with classic Hodgkin lymphoma, a systematic literature review. *Ann Hematol*. 2024;103(4):1131–7. DOI: 10.1007/s00277-023-05357-5
3. Gaudel P., Brown P., Byrd K. Vanishing bile duct syndrome in the presence of Hodgkin lymphoma. *Cureus*. 2022;14(7):e26842. DOI: 10.7759/cureus.26842
4. Bakhit M., McCarty T.R., Park S., Njei B., Cho M., Karagozian R., et al. Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin’s lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):366–72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i2.366
5. Nader K., Mok S., Kalra A., Harb A., Schwarting R., Ferber A. Vanishing bile duct syndrome as a manifestation of Hodgkin’s lymphoma: A case report and review of the literature. *Tumori*. 2013;99(4):e164–8. DOI: 10.1177/030089161309900426
6. Hubscher S.G., Lumley M.A., Elias E. Vanishing bile duct syndrome: A possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin’s lymphoma. *Hepatology*. 1993;17:707.
7. Rota Scalabrini D., Caravelli D., Carnevale Schianca F., D’Ambrosio L., Tolomeo F., Boccone P., et al. Complete remission of paraneoplastic vanishing bile duct syndrome after the successful treatment of Hodgkin’s lymphoma: A case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2014;7:529. DOI: 10.1186/1756-0500-7-529

Information about the authors

Tatiana P. Nekrasova — 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: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Anna V. Berestova — 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: berestova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-0852>

Pavel A. Stribul — Postgraduate at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: stribul_p_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-6940>

Konstantin I. Miroslavin — Student at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kostatchurcin@yandex.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1711-3784>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Alexey V. Lapshin — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: lapshin_a_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-1280>

Alisa V. Grigorenko — Clinical Resident of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: alisa-51702@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5553-3890>

Сведения об авторах

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Берестова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: berestova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-0852>

Стрибуль Павел Анатольевич — аспирант института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: stribul_p_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-6940>

Мироslavin Константин Игоревич — студент 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kostatchurcin@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1711-3784>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Лапшин Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: lapshin_a_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-1280>

Григоренко Алиса Вадимовна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: alisa-51702@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5553-3890>

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

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 formulation of the aim of clinical observation: Nekrasova T.P., Zharkova M.S., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Participation in management, diagnosis and treatment of the patient: Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Mirosлавин K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Nekrasova T.P., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O.

Writing of the text: Nekrasova T.P., Berestova A.V., Stribul P.A., Mirosлавин K.I., Zharkova M.S., Lapshin A.V., Grigorenko A.V., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Editing: Nekrasova T.P., Zharkova M.S., Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Shulpekova Yu.O.

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

Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

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

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

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Некрасова Т.П., Жаркова М.С., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Некрасова Т.П., Берестова А.В., Стрибуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Некрасова Т.П., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О.

Написание текста: Некрасова Т.П., Берестова А.В., Стрибуль П.А., Мирославин К.И., Жаркова М.С., Лапшин А.В., Григоренко А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Редактирование: Некрасова Т.П., Жаркова М.С., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Шульпекова Ю.О.

Submitted: 28.05.2024 Accepted: 27.07.2025 Published: 29.08.2025
Поступила: 28.05.2024 Принята: 27.07.2025 Опубликовано: 29.08.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку