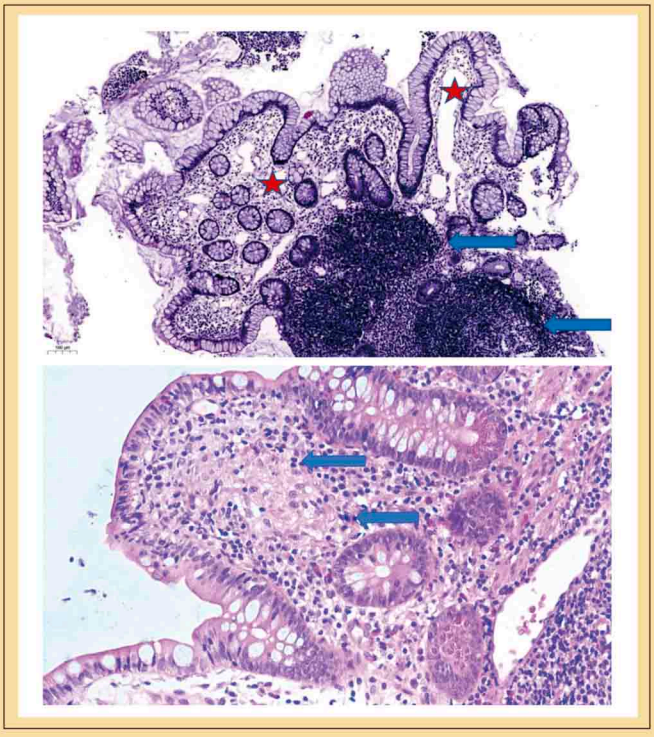
October 2025 Volume 35 Issue 5
ISSN: 1382-4376 (print) ISSN: 2658-6673 (Online)

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Российское общество по изучению печени
Научное сообщество по изучению микробиома человека

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки у больных с подозрением на болезнь Крона. Пояснения на с. 61–72
Diagnostic value of ileal biopsies in patients with suspected Crohn's disease. See pp. 61–72

№ 5 35 Том 2025

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

№ 5 • 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 распространяются по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 License.
Отпечатано: типография ООО «Печатный Дом»,127550, Москва, ул. Прянишникова, д. 19А, стр. 4
Тираж: 2000 экз.
© Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2025
Подписано в печать: 31.10.2025

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology

No 5 • Volume 35 • 2025

Founded in 1993
ISSN: 1382-4376 (Print)
ISSN: 2658-6673 (Online)
The official publication of the Russian Gastroenterological Association
www.gastro.ru
121615, Moscow, Rublevskoe highway, 14-1-156
Publisher: «Gastro» LLC
Frequency: Bi-monthly
The Journal is registered at the Press Committee of the Russian Federation under the number № 013128, 15.12.1994
Prefix DOI: 10.22416/1382-4376
Information about the Journal is available on the website www.gastro-j.ru
Editorial office;
editorial@gastro-j.ru
127282, Moscow,
Studeny passage, 4-2-37
+79031926919
The Journal is included into the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation list of leading peer PER-reviewed scientific journals and periodicals recommended for publishing the basic research results of doctor theses
Open access
Journal is included in DOAJ
Content is distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 License.
Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,
127550, Moscow,
Pryanishnikova ul., 19A-4
Circulation: 2000 copies
© Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2025
Signed to print: 31.10.2025

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Обзоры

Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Соколова Ю.А., Ивашкин В.Т.
Новая технология диагностики и лечения
клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса 7

Руис-Рохас Э., Кабальеро-Альварадо Х., Завалета-Корвера К.,
Васкес-Паредес Д., Лосано-Перальта К.
Лихорадка денге и холецистит: взаимосвязь, которую следует учитывать при эпидемии. 18

Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Васнев О.С., Ветшева Н.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В.,
Кучерявый Ю.А., Мехтиев С.Н., Охлобыстин А.В., Парфенчикова Е.В., Райхельсон К.Л.,
Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Солоницын Е.Г., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О.
Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов
с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни
(обзор литературы и резолюция Совета экспертов) 28

Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В.
Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза
и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни 41

Оригинальные исследования

Зуков Р.А., Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А., Тихонова Е.П., Бредер В.В.
Риск-ориентированный скрининг гепатоцеллюлярного рака
в Красноярском крае: первые результаты 49

Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С., Павлов П.В.,
Шифрин О.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.
Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки
у больных с подозрением на болезнь Крона 61

Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М., Варданян А.В., Трубачева Ю.Л.
Лазерная деструкция или склерозирование в лечении геморроя 2–3-й стадий 73

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Пирогов С.С., Кармакова Т.А., Алентов И.И.,
Маршутина Н.В., Каприн А.Д.
Серологические тесты для выявления предраковых заболеваний и рака желудка 85

Клинические наблюдения

Никишина А.В., Игнатов И.С., Балабан В.В., Кретова Н.В., Тулина И.А.,
Стецюк А.Н., Лернер Ю.В., Царьков П.В.
Серия случаев метастазирования рака предстательной железы
в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком 100

Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А.,
Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т.
Пациент с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью
III функционального класса и упорной диареей (клиническое наблюдение) 112

Информация

Шептулин А.А.
Информация о 31-м Объединенном Российском гастроэнтерологическом конгрессе и заседании
Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения
Российской Федерации 121

Contents

Reviews

Paraskevova A.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Sokolova Yu.A., Ivashkin V.T.
New Technology for the Diagnosis and Treatment
of Clinical Manifestations of Laryngopharyngeal Reflux 7

Ruiz-Rojas E., Caballero-Alvarado J., Zavaleta-Corvera C., Vasquez-Paredes G., Lozano-Peralta K.
Dengue and Cholecystitis: An Association to Consider
in Epidemic Outbreak 18

Abdulkhakov S.R., Bordin D.S., Vasnev O.S., Vetsheva N.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Kucheryavyy Yu.A., Mekhtiev S.N., Okhlobystin A.V., Parfenchikova E.V., Raikhelson K.L., Rumyantseva D.E., Simanenkov V.I., Solonitsin E.G., Shirokova E.N., Shulpekova Yu.O.
Classification, Diagnosis, and Management of Patients with Biliary Sludge
and Early-Stage Cholelithiasis (Literature Review and Expert Council Resolution) 28

Tsukanov V.V., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V.
Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis,
and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease 41

Original articles

Zukov R.A., Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A., Tikhonova E.P., Breder V.V.
Risk-Based Screening of Hepatocellular Cancer
in the Krasnoyarsk Region: The First Results 49

Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V., Urusova L.S., Pavlov P.V., Shifrin O.S., Kogan E.A., Ivashkin V.T.
Diagnostic Value of Ileal Biopsies in Patients with Suspected Crohn's Disease 61

Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M., Vardanyan A.V., Trubacheva Yu.L.
Laser Destruction or Sclerotherapy in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids 73

National college of gastroenterology, hepatology

Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Karmakova T.A., Alentov I.I., Marshutina N.V., Kaprin A.D.
Serological Tests for Detection of Gastric Precancerous Lesions and Gastric Cancer 85

Clinical cases

Nikishina A.V., Ignatov I.S., Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Stetsyuk A.N., Lerner Yu.V., Tsarkov P.V.
A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon
in Patients with Colorectal Cancer 100

Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T.
Case Report: A Patient with Atrial Fibrillation, Functional Class III
Heart Failure, and Persistent Diarrhea 112

Information

Sheptulin A.A.
Overview of the 31st United Russian Gastroenterology Congress
and the Meeting of the Profile Commission on Gastroenterology
of the Ministry of Health of the Russian Federation 121

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-7-17
УДК 616.22/.321-002:616.329.12-003.233-07/-08

CC BY NC ND

Новая технология диагностики и лечения клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса

А.В. Параскевова, О.А. Сторонова*, А.С. Трухманов, Ю.А. Соколова, 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 алгоритм дифференциального диагноза у пациентов с ларингофарингеальными симптомами, а также диагностические возможности суточной pH-импедансометрии с применением ларингофарингеального зонда в верификации ларингофарингеального рефлюкса.

Основные положения. Ларингофарингеальные симптомы — это симптомы, которые могут быть вызваны ретроградным забросом содержимого желудка в проксимальный отдел пищевода, глотку и гортань, так называемым ларингофарингеальным рефлюксом. К данным симптомам относят кашель, боль/першение в горле, покашливание, избыточное образование слизи, осиплость/изменение голоса. Пациенты должны отмечать эти жалобы не реже двух раз в неделю на протяжении более 8 недель. Изолированный ларингофарингеальный рефлюкс может быть основным фактором патогенеза ларингофарингеальной рефлюксной болезни — заболевания глотки и верхних отделов дыхательных путей, обусловленного патологическим поступлением содержимого из желудка в гортаноглотку, которое проявляется ларингофарингеальными симптомами. Кроме того, в основе ларингофарингеальных симптомов может лежать гиперчувствительность слизистой гортаноглотки. При сочетании ларингофарингеальных симптомов с изжогой и регургитацией врачу следует исключать внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ввиду неспецифичности ларингофарингеальных симптомов обследование пациента включает в себя сбор жалоб и анамнеза, заполнение опросников, консультации специалистов смежных специальностей, проведение ларингоскопии, эзофагогастродуоденоскопии, суточной pH-импедансометрии с применением ларингофарингеального зонда, которая является основным методом верификации ларингофарингеального рефлюкса с оценкой индекса симптома, а также химических и физических свойств рефлюктата. Сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета была разработана новая технология, включающая практический диагностический алгоритм и впервые в России сконструированный ларингофарингеальный зонд, который в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) зарегистрирован как изобретение «Способ проведения pH-импедансометрии при диагностике ларингофарингеального рефлюкса» (номер государственной регистрации № 2845916 от 27 августа 2025 г.).

Заключение. Проведение дифференциального диагноза у пациентов с ларингофарингеальными симптомами между ларингофарингеальной рефлюксной болезнью и внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни только на основании клинических проявлений представляет сложности. Для уточнения диагноза необходимо проведение суточной pH-импедансометрии со специально разработанным ларингофарингеальным зондом. Это определит дальнейшую тактику ведения пациента, тем самым улучшив качество оказания медицинской помощи пациентам с ларингофарингеальным рефлюксом.

Ключевые слова: ларингофарингеальный симптом, ларингофарингеальный рефлюкс, ларингофарингеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, суточная pH-импедансометрия, ларингофарингеальный зонд

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Соколова Ю.А., Ивашкин В.Т. Новая технология диагностики и лечения клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):7–17. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-7-17

New Technology for the Diagnosis and Treatment of Clinical Manifestations of Laryngopharyngeal Reflux

Anna V. Paraskevova, Olga A. Storonova*, Alexander S. Trukhmanov, Yulia A. Sokolova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present the algorithm for differential diagnosis in patients with laryngopharyngeal symptoms, as well as diagnostic opportunities of the 24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal pH-impedance monitoring using a special multichannel probe catheter for diagnosis of laryngopharyngeal reflux.
Key points. Laryngopharyngeal symptoms are symptoms that can be caused by retrograde reflux of gastric contents to the proximal segment esophagus, pharynx and larynx, the so-called laryngopharyngeal reflux. These symptoms include cough, sore throat, clearing the throat, excessive mucus production, hoarseness/voice change. Patients should report these complaints at least twice a week for more than 8 weeks. Isolated laryngopharyngeal reflux may be the main factor in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux disease — a disease of the pharynx and upper respiratory tract caused by the pathological flow of contents from the stomach into the larynx, which is manifested by laryngopharyngeal symptoms. In addition, laryngopharyngeal symptoms may be based on hypersensitivity of the laryngopharyngeal mucosa. When laryngopharyngeal symptoms are combined with heartburn and regurgitation, the physician should rule out extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Due to the nonspecific nature of laryngopharyngeal symptoms, the patient's examination includes collecting complaints and medical history, filling out questionnaires, consulting specialists in related specialties, conducting laryngoscopy, esophagogastroduodenoscopy, 24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal pH-impedance monitoring using a multichannel probe catheter, which is the main method in diagnostics of laryngopharyngeal reflux with an assessment of the symptom index, as well as the chemical and physical properties of the refluxate. The staff of the Department and Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at Sechenov University has developed a new technology that includes a practical diagnostic algorithm and, for the first time in Russia, constructed the special probe catheter for hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring, which is registered as an invention in the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) as "The method for performing pH-impedance monitoring in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux" (state registration number No. 2845916 dated August 27, 2025).
Conclusion. Differentiating between laryngopharyngeal reflux disease and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients with laryngopharyngeal symptoms based solely on clinical manifestations is challenging. To confirm the diagnosis, 24-hour pH-impedance monitoring with a specially designed laryngopharyngeal probe is necessary. This will determine further patient management, thereby improving the quality of medical care for patients with laryngopharyngeal reflux.
Keywords: laryngopharyngeal symptom, laryngopharyngeal reflux, laryngopharyngeal reflux disease, gastroesophageal reflux disease, hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring
Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Paraskevova A.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Sokolova Yu.A., Ivashkin V.T. New Technology for the Diagnosis and Treatment of Clinical Manifestations of Laryngopharyngeal Reflux. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):7–17. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-7-17

В последнее время можно наблюдать рост количества пациентов, обращающихся за медицинской помощью с жалобами на осиплость голоса, першение, ком в горле, кашель. Данные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов, приводят к частым обращениям к врачам разных специальностей. У этой группы больных нередко отсутствует эффект от длительно проводимой терапии [1]. Наиболее часто эти пациенты обращаются либо к оториноларингологам, либо к гастроэнтерологам [2]. На их долю приходится от 4 до 10 % амбулаторных посещений соответственно [3, 4].

Ларингофарингеальные симптомы (ЛФС) — это симптомы, которые могут быть вызваны ретроградным забросом содержимого желудка в проксимальный отдел пищевода, глотку и гортань, так называемым ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) [3].

Патологическое действие ларингофарингеального рефлюктата не только ведет к формированию ларингофарингеальных симптомов, но и способствует развитию воспалительных и дистрофических изменений в многорядном мерцательном эпителии слизистой оболочки гортани, а в ряде случаев может быть причиной развития таких осложнений, как образование гранулем гортани. Международной междисциплинарной рабочей группой специалистов в области оториноларингологии и гастроэнтерологии в апреле 2025 г. был опубликован Консенсус, согласно которому среди ЛФС можно выделить кашель, боль и першение в горле, покашливание, избыточное образование слизи, осиплость/изменение голоса. Пациенты должны отмечать эти жалобы не реже двух раз в неделю на протяжении более 8 недель [3].

Наиболее распространенными ЛФС являются покашливание (98 %), постоянный кашель (97 %), ком в горле (95 %) и осиплость голоса (95 %) [5]. Считается, что непосредственная роль ларингофарингеального рефлюкса в развитии жалоб на чувство кома в горле маловероятна. Кроме того, жжение языка, жжение в носу, постназальные затеки, неприятный запах изо рта специалисты также не рекомендуют рассматривать в рамках ларингофарингеальных симптомов [3]. ЛФС носят неспецифический характер, и это ведет к частым повторным обращениям больных с такими симптомами как к оториноларингологам, так и гастроэнтерологам.

У части больных имеют место изолированные ларингофарингеальные симптомы без доказанного

наличия ЛФР, которые в ряде случаев можно расценивать как проявление гиперсенситивности слизистой оболочки гортаноглотки. Если же при дальнейшем обследовании устанавливают связь между ларингофарингеальными симптомами и ЛФР, то перед клиницистом встает вопрос о проведении дифференциального диагноза между ларингофарингеальной рефлюксной болезнью и внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [3].

Учитывая многофакторность этиологии развития ларингофарингеальных симптомов, пациенты с их проявлениями требуют тщательного обследования с целью установления диагноза и последующего подбора терапии.

Ларингофарингеальная рефлюксная болезнь (ЛФРБ) подразумевает под собой заболевание глотки и верхних отделов дыхательных путей, обусловленное патологическим рефлюксом содержимого из желудка в гортаноглотку и проявляющееся ларингофарингеальными симптомами [1, 6, 7]. Стоит отметить, что наличие у пациента ларингофарингеального рефлюкса при отсутствии объективных доказательств, подтверждающих связь ларингофарингеальных симптомов с ЛФР, не позволяет говорить о ЛФРБ [3].

В основе ЛФРБ лежит наличие у пациента патологического ларингофарингеального рефлюкса. По некоторым современным данным, наличие даже трех патологических ЛФР в неделю может приводить к повреждению слизистой оболочки гортаноглотки. Наличие в составе ларингофарингеального рефлюктата как соляной кислоты, так и пепсина, и желчных кислот объясняет отсутствие эффекта от терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) в 40 % случаев [1, 8]. Пепсин и соляная кислота влияют на экспрессию защитных стрессовых белков (squamous epithelial proteins: Sep70 и Sep53) и карбоангидразы III в эпителии слизистой оболочки гортани у пациентов с ЛФР, снижая их выработку [9]. Пепсин не только повреждает слизистую гортани, но и может вызывать хроническое воспаление окружающих тканей, приводящее к образованию полипов голосовых связок, гипертрофии миндалин, развитию среднего отита и росту злокачественных новообразований гортани [1].

На сегодняшний день выделяют две основные патогенетические теории воздействия ЛФР на слизистую гортаноглотки: «рефлюксную» и «рефлекторную».

В основе «рефлюксной» теории лежит проксимальное распространение рефлюктата из желудка и достижение им ротоглотки, что приводит к местному патологическому воздействию или к дальнейшей аспирации ларингофарингеального рефлюктата и повреждению верхних и нижних дыхательных путей.

Защитный антирефлюксный механизм, предотвращающий попадание рефлюктата на слизистую оболочку гортаноглотки, включает в себя верхний пищеводный (ВПС), нижний пищеводный сфинктеры (НПС) и ножки диафрагмы, эффективную перистальтику грудного отдела пищевода и пищеводный клиренс [1, 10]. Низкое давление ВПС или его рефлекторное раскрытие являются обязательным условием возникновения ларингофарингеального рефлюкса [11]. Верхний пищеводный сфинктер представляет собой зону высокого давления, расположенную между глоткой и шейным отделом пищевода, является мышечно-хрящевой структурой, передняя стенка которой полностью образована задней поверхностью перстневидного хряща, верхняя часть представлена m. constrictor pharyngis inferior и m. cricopharyngeus, задняя и латеральная стенки — m. cricopharyngeus. Физиологическая функция сфинктера состоит в пропускании пищи и жидкости из глотки в пищевод, защите дыхательных путей от попадания пищи, а также в предотвращении попадания воздуха в пищевод [12, 13]. Количество ЛФР, являющихся патологическими для слизистой гортани, остается предметом оживленной дискуссии среди специалистов в данной области [14].

Рефлекторная теория рассматривает пищеводно-бронхиальный рефлекс как основу непрямого механизма развития ЛФРБ. Поскольку пищевод и бронхиальное дерево имеют одинаковое эмбриональное происхождение, рефлекторная теория предполагает, что наличие патологического рефлюктата в дистальном отделе пищевода может стимулировать химические или механические рецепторы, которые запускают вагус-опосредованный пищеводно-бронхиальный рефлекс, приводящий к бронхоспазму, скоплению липкой слизи и кашлю. Этим можно объяснить то, что при возникновении ЛФР пациенты часто кашляют и им необходимо «прочищать» горло, чтобы облегчить в нем чувство дискомфорта. Данные действия еще больше усиливают отек слизистой гортаноглотки, приводя к ее повреждению и сенсорным расстройствам, что, в свою очередь, приводит к развитию порочного круга хронического кашля [1, 15, 16].

Важно подчеркнуть, что о наличии у больного ЛФРБ можно говорить только тогда, когда диагностированы ларингофарингеальные рефлюксы и доказана их связь с развитием симптомов.

Пациенты с ЛФРБ предъявляют жалобы преимущественно в дневные часы, в отличие от пациентов с ГЭРБ, которые отмечают жалобы преимущественно в ночные часы при переходе в горизонтальное положение, что может быть обусловлено нарушением клиренса пищевода, низким давлением в нижнем пищеводном сфинктере, наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с ГЭРБ. Кроме этого, жалобы на изжогу больные ЛФРБ предъявляют гораздо реже, чем пациенты с ГЭРБ [17].

Ввиду неспецифичности симптомов на основании только клинических проявлений поставить точный диагноз представляет сложность, поэтому

пациенту необходимо провести расширенное обследование, в которое следует включить выполнение инструментальных методов исследования с целью выявления признаков патологического воздействия ЛФР на слизистую оболочку гортаноглотки и связи симптомов с рефлюксом.

С целью выявления возможной связи ларингофарингеальных симптомов с ларингофарингеальным рефлюксом на этапе расспроса пациентам нужно дать заполнить опросник симптомов рефлюкса (Reflux Symptom Index, RSI). Опросник содержит 9 вопросов, требующих проведения количественной оценки от 0 (нет жалоб) до 5 баллов (есть выраженные жалобы). Максимальная сумма при его заполнении может составить 45 баллов. Если пациент набирает более 13 баллов, это позволяет врачам заподозрить у него наличие ЛФР. Опросник включает в себя следующие вопросы о наличии и степени выраженности осиплости голоса, необходимости чрезмерного покашливания, избыточного образования слизи в горле, затруднения при проглатывании таблеток, еды или воды, кашля после еды и при переходе в горизонтальное положение, приступов удушья, постоянного кашля, чувства кома в горле, изжоги и боли в груди. Таким образом, большинство вопросов направлено на выявление ларингофарингеальных симптомов, но кроме того оценивается наличие симптома изжоги, свидетельствующего в пользу наличия ГЭРБ [18, 19].

Для диагностики изменений со стороны гортаноглотки пациентам с ларингофарингеальными симптомами следует провести ларингоскопию. В первую очередь ларингоскопия позволяет исключить оториноларингологические изменения, не связанные с рефлюксом, включая злокачественные новообразования [3]. Такие ларингоскопические признаки со стороны органов гортаноглотки, как гиперемия и отек слизистой оболочки при осмотре в белом свете, носят неспецифический характер и могут быть диагностированы даже у здоровых лиц [3]. В работе D.M. Hicks et al. при обследовании 105 здоровых лиц по данным ларингоскопии признаки, связанные с ЛФР, были выявлены в 86 % случаев, а распространенность некоторых признаков достигала 70 % [20]. В другом исследовании при обследовании также здоровых добровольцев было показано, что признаки, характерные для ларингофарингеального рефлюкса (отек, покраснение слизистой), присутствуют у многих людей без каких-либо жалоб со стороны гортаноглотки [21]. При проведении ларингоскопии у пациентов с подозрением на наличие ЛФР оториноларингологи применяют шкалу оценки выявления рефлюкса (Reflux Finding Score, RFS). Данная шкала основана на субъективной оценке врачом таких признаков, как подгортанный отек, вентрикулярная облитерация, эритема или гиперемия слизистой, отек голосовых связок, диффузный отек гортани, гипертрофия задней комиссуры, гранулемы или грануляции, утолщение эндоларингеальной слизистой [22, 23].

Изменения слизистой гортани, выявляемые при ларингоскопическом исследовании, обладают низкой специфичностью в отношении ЛФР, а их валидизация затруднена из-за отсутствия «золотого стандарта» диагностики [22]. В связи с этим использовать ларингоскопию как основной метод в диагностике ЛФРБ не следует [3].

Стоит отметить, что пациентам с жалобой на осиплость голоса при отсутствии изменений по данным ларингоскопии в белом свете целесообразно рекомендовать выполнение стробоскопии. Данный метод диагностики позволяет оценить состояние голосовых связок путем определения симметричности, амплитуды движения голосовых связок, закрытия голосовой щели. Проведение стробоскопии необходимо для исключения других возможных причин дисфонии, чувства кома в горле, хронических покашливаний [3].

Пациентам с ларингофарингеальными симптомами следует выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с целью исключения изменений, характерных для ГЭРБ [24]. ЭГДС — основной метод диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако ее значение в диагностике ларингофарингеального рефлюкса менее ясно [22]. Во время исследования врач оценивает целостность эпителия пищевода. У больных с ЛФРБ, в отличие от пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, эрозивно-язвенные изменения в слизистой оболочке пищевода встречаются лишь в 25 % случаев [25].

ЭГДС позволяет также визуализировать возможную желудочную гетеротопию в шейном отделе пищевода, которая может объяснить наличие у пациента таких жалоб, как чувство кислого во рту и ощущение кома в горле, ввиду способности очага гетеротопии продуцировать соляную кислоту, пепсин и слизь. Однако на сегодняшний день данный постулат требует дальнейшего изучения [3, 26].

Пациентам с ларингофарингеальными симптомами, даже при отсутствии жалоб на изжогу и регургитацию, необходимо проведение суточной pH-импедансометрии с целью диагностики ЛФР для подтверждения ЛФРБ.

Важным критерием, доказывающим связь ларингофарингеальных симптомов с рефлюксом, служит расчетный показатель индекса симптома, который при значении более 50 % является положительным [22]. Необходимо отметить, что результаты, полученные при проведении pH-импедансометрии, следует анализировать совместно с жалобами пациента, данными анамнеза и результатами других инструментальных методов исследования.

В связи с увеличением обращений к оториноларингологам и гастроэнтерологам лиц с ларингофарингеальными симптомами для точной верификации высоких рефлюксов, достигающих уровня глотки, появилась необходимость в модификации строения pH-импедансометрического зонда.

Для диагностики ларингофарингеального рефлюкса сотрудниками кафедры и Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета под руководством профессора А.С. Трухманова (заведующий кафедрой и директор клиники — академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) и ЗАО НПП «Исток-Система» была разработана новая технология, включающая практический диагностический алгоритм и впервые разработанный ларингофарингеальный зонд. Установка этого зонда проходит под контролем манометрии пищевода высокого разрешения исходя из длины пищевода конкретного пациента, в зависимости от которой осуществляется выбор одного из трех типов конструкций зондов (20–22, 23–25 и 26–28 см). Использование специальных зондов позволяет расположить проксимальные pH-датчик и импедансный канал зонда непосредственно на 1 см выше верхнего пищеводного сфинктера, давая принципиально новые возможности для проведения качественной и количественной оценки высоких ларингофарингеальных рефлюксов (рис. 1).

В ходе проводимых исследований новая технология была всесторонне изучена, обоснована и нашла практическое применение. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) получен патент на изобретение «Способ проведения pH-импедансометрии при диагностике ларингофарингеального рефлюкса» (номер государственной регистрации № 2845916 от 27 августа 2025 г.).

Стоит отметить, что у 60 % пациентов с диагнозом ЛФРБ, установленным только на основании данных ларингоскопии, при проведении суточного мониторирования ларингофарингеального рефлюкса не выявляют. Такая гипердиагностика ларингофарингеального рефлюкса обусловлена несвоевременным выполнением суточной pH-импедансометрии для объективной диагностики рефлюкса из желудка в гортаноглотку [3].

На сегодняшний день проведено значительное количество исследований, цель которых — определить нормальные показатели для суточного мониторирования рефлюксов и pH глотки. В одном из исследований было продемонстрировано,

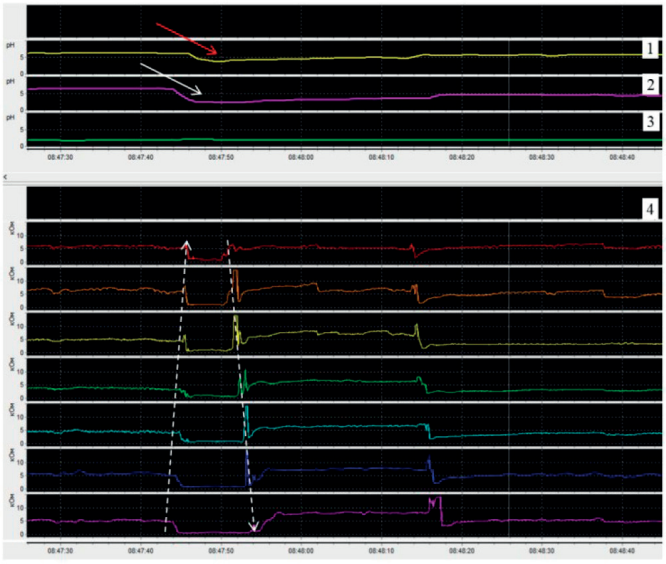


Рисунок 1. Данные суточной pH-импедансометрии с ларингофарингеальным зондом у пациента с ларингофарингеальным рефлюксом (собственные данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко): 1 — график pH в глотке, 2 — график pH в пищеводе, 3 — график pH в желудке, 4 — графики импеданса в пищеводе; жидкий рефлюкс обозначен на графиках импеданса пунктирными белыми линиями: ретроградное, а затем антероградное движение болюса; верхний импедансный датчик расположен на 1 см выше верхнего пищеводного сфинктера; в пищеводе регистрируются кислые значения pH — 2 единицы (сплошная белая стрелка), в глотке регистрируются также кислые значения pH — 3,9 (сплошная красная стрелка)

Figure 1. Data from 24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal pH-impedance monitoring using a special multichannel probe catheter in a patient with laryngopharyngeal reflux (own data of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology): 1 — pH graph in the pharynx, 2 — pH graph in the esophagus, 3 — pH graph in the stomach, 4 — impedance graphs in the esophagus; liquid reflux is indicated on the impedance graphs by dotted white lines: retrograde and then antegrade movement of the bolus; the upper impedance sensor is located 1 cm above the upper esophageal sphincter; acidic pH values of 2 units are recorded in the esophagus (solid white arrow), and acidic pH values of 3.9 are also recorded in the pharynx (solid red arrow)

что ЛФР в количестве в среднем 8 эпизодов не сопровождаются жалобами со стороны гортаноглотки у больных ГЭРБ. В другом исследовании авторы допускают наличие у здоровых добровольцев до 5 бессимптомных ЛФР в сутки в среднем, что подтверждено крупным систематическим обзором, включающим в себя результаты pH-импедансометрии 720 здоровых добровольцев [27]. Однако ряд исследователей считают, что хроническое повреждение слизистой оболочки гортани может развиться уже при возникновении трех ларингофарингеальных рефлюксов в течение недели [28]. Согласно недавнему консенсусу один рефлюкс, достигающий уровня гортаноглотки, вне зависимости от своего характера, может приводить к появлению ларингофарингеальных симптомов [29]. В зависимости от показателей pH по данным pH-импедансометрии в глотке можно выделить кислый (pH < 4), слабокислый (pH 4–7), слабощелочной (pH > 7) ларингофарингеальный рефлюкс. При ЛФРБ рефлюксы, как правило, смешанные, имеют слабокислый и слабощелочной характер [30].

Следует разделять понятие истинного некислого (слабокислого, слабощелочного) рефлюкса, когда показатели pH в дистальном отделе пищевода и гортаноглотке одинаковые, и «ложного» некислого рефлюкса, когда кислый гастроэзофагеальный рефлюкс в дистальном отделе пищевода, достигая гортаноглотки, переходит в некислый за счет способности фермента карбоангидразы III приводить к гидратации углекислого газа до гидрокарбоната, который и способствует нейтрализации соляной кислоты [31–33]. Определение истинного и «ложного» ЛФР может в дальнейшем влиять на подбор терапии и тактику ведения пациентов [31].

Таким образом, по-прежнему остается необходимость в проведении дальнейших исследований с целью определения референсных значений для ЛФР, способного вызвать проявления ЛФРБ. В клинической практике в настоящее время суточная pH-импедансометрия признана единственным методом, позволяющим достоверно диагностировать ЛФР у больных с ларингофарингеальными симптомами.

У пациентов с ларингофарингеальными симптомами в сочетании с жалобами на изжогу и регургитацию следует исключать наличие внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. По данным Монреальской классификации, к внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят те, связь которых с рефлюкс-эзофагитом основана на убедительных данных (хронический кашель, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов), и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [34].

Результаты пятилетнего проспективного мультицентрового открытого когортного исследования ProGERD, включавшего 6215 больных, продемонстрировали значительную распространенность внепищеводных проявлений у больных ГЭРБ. Внепищеводные проявления ГЭРБ были диагностированы в 32,8 % случаев, причем распространенность достоверно выше наблюдалась в группе больных эрозивной формой заболевания (34,9 % vs. 30,5 %; p = 0,0002, ОШ = 1,22, 95% ДИ: 1,09–1,35). Ларингеальные симптомы были выявлены у 10,4 % больных, и также чаще наблюдались в группе с эрозивной формой (p = 0,0234; ОШ = 1,21, 95% ДИ: 1,03–1,42) [35].

Особенностью течения внепищеводных проявлений ГЭРБ является наличие таких характерных для данной патологии жалоб, как изжога и регургитация, а не только вышеописанных ларингофарингеальных симптомов. Кроме того, как было отмечено ранее, жалобы у пациентов с ГЭРБ чаще отмечаются в ночные часы и связаны с переходом в горизонтальное положение, а также в постпрандиальный период. По данным литературы, жалобы на кашель могут беспокоить от 21 до 41 % больных с ГЭРБ [22], осиплость голоса возникает в 14,8 % случаев [17].

Хотя ларингофарингеальные симптомы в литературе широко рассматриваются как внепищеводные проявления ГЭРБ, среди авторов нет единого согласованного мнения о диагностических критериях заболевания.

При подозрении на наличие внепищеводных проявлений ГЭРБ целесообразно применять опросники, например опросник шкалы симптомов (Reflux Symptom Score, RSS), который позволяет оценить симптомы как со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, так и симптомы, касающиеся жалоб со стороны уха, горла, носа, дыхательных путей и боли в грудной клетке, не связанной с заболеваниями пищевода. Также возможен повторный опрос пациента на фоне проводимой терапии с целью оценки ее эффективности [36]. Еще раз следует подчеркнуть, что при анализе результатов анкетирования не стоит забывать, что одних только клинических симптомов ввиду их неспецифичности для установления диагноза недостаточно [3, 37].

Выявление при проведении ЭГДС эрозивно-язвенных изменений или кишечной метаплазии эпителия пищевода у пациентов с ларингофарингеальными жалобами позволяет с большей долей вероятности в случае диагностики ЛФР рассматривать его как составляющую внепищеводных проявлений ГЭРБ [2]. У пациентов с внепищеводными симптомами ГЭРБ частота эрозивного эзофагита, по имеющимся данным, колеблется от 18 до 52 % [3]. Наличие тяжелого эрозивного эзофагита степени C/D по Лос-Анджелесской классификации или пищевода Баррета оправдывает проведение пробной терапии ИПП у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом в рамках внепищеводных проявлений ГЭРБ [22].

Пациентам с ЛФС и жалобами на изжогу и регургитацию также необходимо проведение суточной pH-импедансометрии [24, 38]. Эта методика признана «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ,

позволяет провести дифференциальный диагноз с функциональной изжогой и гиперсенситивным пищеводом. Согласно Лионскому консенсусу 2-го пересмотра определены дополнительные доказательства наличия ГЭРБ по данным суточной pH-импедансометрии, такие как процент времени с pH менее 4 единиц в пищеводе в течение суток > 6 % и количество гастроэзофагеальных рефлюксов > 80, значение среднего базального ночного импеданса < 1500 Ом. В свою очередь, процент времени с pH < 4 в пищеводе в течение суток < 4 %, количество рефлюксов до 40 в сутки, средний базальный ночной импеданс > 2500 Ом свидетельствуют в пользу отсутствия заболевания. Промежуточные значения были приняты как сомнительные в установлении диагноза ГЭРБ [39]. Однако у пациента с ларингофарингеальными симптомами, изжогой и регургитацией необходимо подтвердить помимо патологического гастроэзофагеального рефлюкса еще и высокий ларингофарингеальный рефлюкс, что в совокупности позволит установить больному диагноз внепищеводного проявления ГЭРБ.

По данным pH-импедансометрии ларингофарингеальный рефлюкс у больных с доказанной ГЭРБ чаще имеет кислый показатель pH рефлюктата, чем у больных ЛФРБ [40].

Существует большая группа пациентов, имеющих ларингофарингеальные симптомы, жалобы на изжогу, регургитацию, у которых по результатам проведенных ЭГДС, pH-импедансометрии отсутствуют данные за наличие ГЭРБ, и при этом подтвержден ЛФР. В таком случае врач может установить такому больному диагноз ЛФРБ. Следует отметить, что отсутствие патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов ставит под сомнение целесообразность назначения антисекреторной терапии пациентам с ЛФРБ в отсутствие доказанной ГЭРБ.

В настоящее время у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, так же как и у пациентов с ЛФРБ, референсные значения количества ларингофарингеальных рефлюксов, диагностируемых при проведении суточной pH-импедансометрии с использованием ларингофарингеальных зондов, лишь устанавливаются. Кроме того, не всегда ларингофарингеальные рефлюксы должны быть расценены как патологические, в ряде случаев они могут быть выявлены у лиц без ларингофарингеальных симптомов. Это утверждение находит подтверждение в работе, выполненной на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета. В исследование были включены 30 пациентов с доказанной ГЭРБ без внепищеводных проявлений. Под манометрическим контролем pH-датчики были расположены на уровне 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера и 1 см выше верхнего пищеводного сфинктера и 7 импедансных каналов (проксимальный на 1 см выше верхнего пищеводного сфинктера). Авторами было продемонстрировано, что у больных ГЭРБ без внепищеводных проявлений ЛФР в количестве 8 [1; 16] эпизодов с минимальным значением pH 4,6 [2,1; 6,5] единицы и pH в диапазоне от 5 до 6 единиц в течение 2,2 [0; 64,8] % времени исследования не вызывали у пациентов жалоб со стороны ротоглотки. Смешанные ЛФР достоверно преобладали над жидкими (t = 2,782; p = 0,027) и достигали ротоглотки за счет газовой составляющей в рефлюктате [41].

Следовательно, по-прежнему остается необходимость в проведении дальнейших исследований с целью определения референсных значений для ларингофарингеального рефлюкса, способного вызвать ларингофарингеальную симптоматику.

На рисунке 2 предложен алгоритм обследования пациента с ларингофарингеальными симптомами. В итоге проведенного обследования у пациента с изолированными ЛФС после опроса, проведения ларингоскопии, суточной pH-импедансометрии и при объективном подтверждении наличия ларингофарингеального рефлюкса можно думать о наличии ЛФРБ. В случае отсутствия патологического рефлюкса необходимо направить пациента на дальнейшее дообследование для исключения других возможных причин развития ларингофарингеальных симптомов.

Пациенту с ЛФС в сочетании с изжогой и регургитацией с целью дифференциальной диагностики необходимо провести заполнение опросника для оценки индекса симптома, выполнить ларингоскопию, эзофагогастродуоденоскопию и суточную pH-импедансометрию. В случае отсутствия данных в пользу ГЭРБ и подтверждения ЛФР врач устанавливает диагноз ЛФРБ, а при отсутствии ларингофарингеального рефлюкса пациенту следует рекомендовать дальнейшее дообследование для исключения других возможных причин жалоб. У пациента с жалобами на изжогу и регургитацию при сочетании с ларингофарингеальными симптомами при подтверждении ГЭРБ и наличии ЛФР ларингофарингеальные симптомы будут рассмотрены в рамках внепищеводных проявлений ГЭРБ. Отсутствие по данным проведенного обследования ЛФР и рефлюкс-эзофагита требует дальнейшего дообследования для уточнения диагноза.

Сложность лечения больных с ларингофарингеальными симптомами обусловлена отсутствием на сегодняшний день единых клинических рекомендаций.

Одной из групп лекарственных препаратов, назначаемых пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, являются ИПП. Американским Колледжем гастроэнтерологии клинический ответ на терапию ИПП было предложено рассматривать как метод диагностики и лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ до проведения углубленного обследования. В таком случае курс терапии ИПП составляет до 12 недель [22]. Однако зачастую

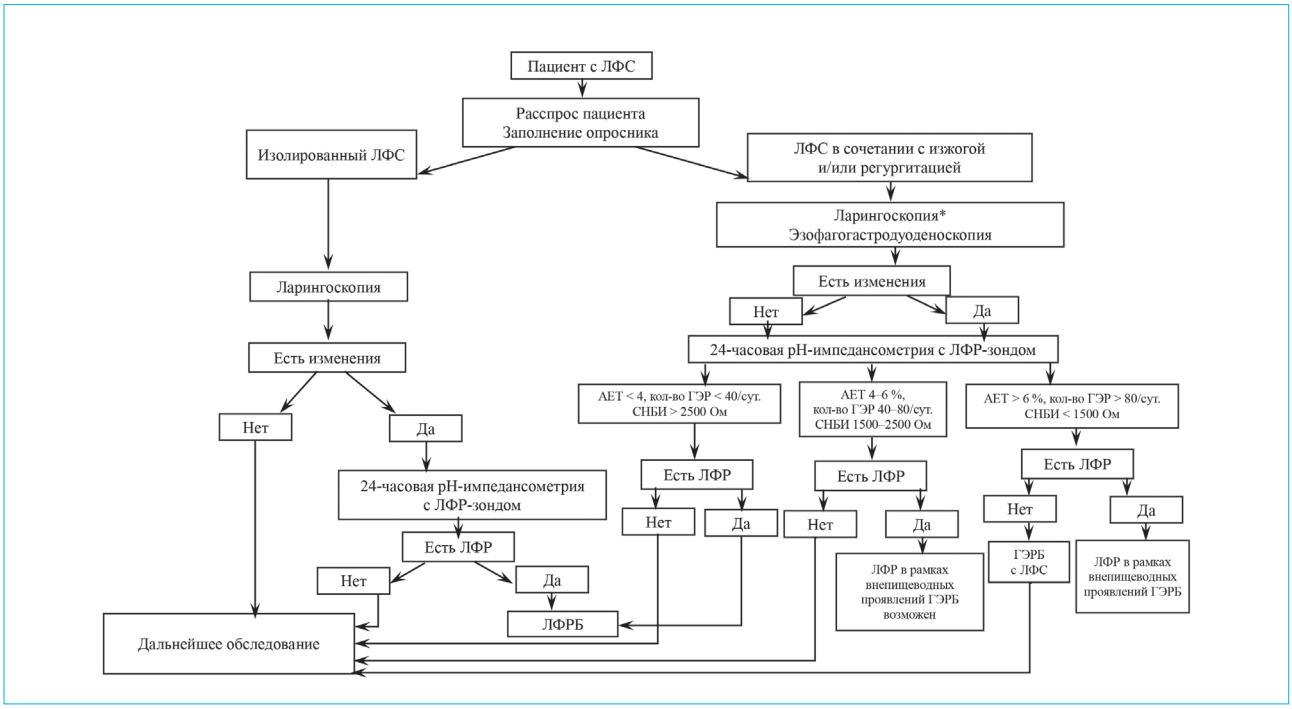


Рисунок 2. Алгоритм обследования пациента с ларингофарингеальными симптомами: ЛФС — ларингофарингеальные симптомы, ЛФР — ларингофарингеальный рефлюкс, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЛФРБ — ларингофарингеальная рефлюксная болезнь, ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс, АЕТ— acid exposure time (процент времени с pH < 4 единиц в пищеводе), СНБИ — средний ночной базальный импеданс; * — проведение ларингоскопии предусмотрено с целью исключения других возможных причин ларингофарингеальных симптомов, в том числе злокачественных новообразований

Figure 2. The algorithm for examining a patient with laryngopharyngeal symptoms: ЛФС — laryngopharyngeal symptoms, ЛФР — laryngopharyngeal reflux, ГЭРБ — gastroesophageal reflux disease, ЛФРБ — laryngopharyngeal reflux disease, ГЭР — gastroesophageal reflux, АЕТ — acid exposure time (percentage of the time with pH < 4 units in the esophagus), СНБИ — average nocturnal basal impedance; * — laryngoscopy is provided in order to exclude other possible causes of laryngopharyngeal symptoms, including malignant neoplasms

назначение ИПП неэффективно, а длительный прием антисекреторных препаратов без своевременной диагностики непосредственных причин ларингофарингеальных симптомов может лишь отсрочить установку правильного диагноза и назначение соответствующего лечения [22]. Терапия ИПП при лечении ЛФР часто подвергается критике, так как она основана на низком уровне доказательности, в значительном числе рандомизированных клинических исследований авторам не удается убедительно показать существенное преимущество ИПП над плацебо [13]. В работах последних лет все больше обсуждается вопрос о целесообразности назначения пациентам с верифицированным ЛФР препаратов, имеющих в своем составе магалдрат, алгинат [1, 13, 42–44]. Ряд авторов считает, что алгинаты могут быть эффективными даже в качестве монотерапии ЛФР и назначение их в режиме дозирования 4 раза в день (3 раза в день после еды и на ночь) способствует уменьшению ларингофарингеальных жалоб [42, 43].

Заключение

В последние годы клиницисты стали больше встречать в своей практике пациентов, жалующихся на осиплость голоса, першение, сухость и ощущение кома в горле, кашель. В связи с этим вопросы диагностики и лечения ларингофарингеального рефлюкса, возможной причины развития ларингофарингеальных симптомов все чаще обсуждаются среди врачей различных специальностей, включая гастроэнтерологов, оториноларингологов, пульмонологов, аллергологов. Несмотря на то, что ежегодно исследователи публикуют работы, посвященные ларингофарингеальному рефлюксу, в настоящее время сложность в ведении пациентов с ларингофарингеальными симптомами обусловлена отсутствием «золотого стандарта» в диагностике и лечении таких пациентов. Стоит отметить, что больные с ларингофарингеальным рефлюксом требуют комплексного подхода при обследовании с участием врачей смежных специальностей, выполнении ларингоскопии,

эзофагогастродуоденоскопии. Методом диагностики, который позволяет непосредственно визуализировать рефлюкс в гортаноглотку, служит суточная pH-импедансометрия. Новая технология, включающая практический диагностический алгоритм (рис. 2) и впервые в России разработанный и сконструированный ларингофарингеальный зонд, открывает широкие диагностические возможности для проведения качественной и количественной оценки высоких ларингофарингеальных рефлюксов и проведения дифференциальной диагностики между ларингофарингеальной рефлюксной болезнью и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с внепищеводными проявлениями. На сегодняшний день остается открытым вопрос о референсных значениях показателей ларингофарингеального рефлюкса при pH-импедансометрии, что требует дальнейшего проведения исследований.

Литература / References

1. *Cui N., Dai T., Liu Y., Wang Y.Y., Lin J.Y., Zheng Q.F., et al.* Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30(16):2209–19. DOI: 10.3748/wjg.v30.i16.2209
2. *Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y.* Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–5. DOI: 10.1067/mhn.2002.125760
3. *Yadlapati R., Weissbrod P., Walsh E., Carroll T.L., Chan W.W., Gartner-Schmidt J., et al.* The San Diego Consensus for laryngopharyngeal symptoms and laryngopharyngeal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2025. (Online ahead of print). DOI: 10.14309/ajg.0000000000003482
4. *Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., Nacci A., Khoddami S.M., Enver N., et al.* Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i19.2995
5. *Penović S., Roje Ž., Brdar D., Gračan S., Bubić A., Vela J., et al.* Globus pharyngeus: A symptom of increased thyroid or laryngopharyngeal reflux? *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):110–5. DOI: 10.20471/acc.2018.57.01.13
6. *Delahunty J.E., Cherry J.* Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope.* 1968;78(11):1941–7. DOI: 10.1288/00005537-196811000-00008
7. *Donner M.W., Silbiger M.L., Hookman P., Hendrix T.R.* Acid-barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis. *Radiology.* 1966;87(2):220–5. DOI: 10.1148/87.2.220
8. *Lien H.C., Wang C.C., Kao J.Y., Yeh H.Z., Hsu J.Y., Lee S.W., et al.* Distinct physiological characteristics of isolated laryngopharyngeal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1466–74.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.064
9. *Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al.* Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:47–58.
10. *Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И.* Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2019;3:8–16. [*Maev I.V., Selskaya Yu.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I.* Laryngopharyngeal reflux: Clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Medical Council.* 2019;3:8–16. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-8-16
11. *Merea V.S., Pitman M.J.* Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Dysphagia Evaluation and Management in Otolaryngology.* 2019:29–34. DOI: 10.1016/B978-0-323-56930-9.00005-X
12. *Palmer E.D.* Disorders of the cricopharyngeus muscle: A review. *Gastroenterology.* 1976;71(3):510–9.
13. *Lechien J.R., Akst L.M., Hamdan A.L., Schindler A., Karkos P.D., Barillari M.R., et al.* Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: State of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762–82. DOI: 10.1177/0194599819827488
14. *Анготоева И.Б., Айларов А.К., Косяков С.Я., Лоранская И.Д., Румянцева Е.Е.* Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор. *Медицинский совет.* 2021;(15):48–57. [*Angotoeva I.B., Aylarov A.K., Kosyakov S.Ya., Loranskaya I.D., Rumyantseva E.E.* Laryngopharyngeal reflux diagnostics: Review article. *Medical Council.* 2021;(15):48–57. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-15-48-57
15. *Chan W.W., Ahuja N., Fisichella P.M., Gavini S., Rangan V., Vela M.F.* Extraesophageal syndrome of gastroesophageal reflux: relationships with lung disease and transplantation outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):95–105. DOI: 10.1111/nyas.14460
16. *Hom C., Vaezi M.F.* Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Diagnosis and treatment. *Drugs.* 2013;73(12):1281–95. DOI: 10.1007/s40265-013-0101-8
17. *Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., et al.* Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
18. *Jackson C., Jackson C.L.* Contact ulcer of the larynx. *Arch Otolaryngol.* 1935;22(1):1–15. DOI: 10.1001/archotol.1935.00
19. *Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.* Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–7. DOI: 10.1016/s0892-1997(02)00097-8
20. *Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I., Vaezi M.F., Richter J.E.* The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice.* 2002;16(4):564–79. DOI: 10.1016/s0892-1997(02)00132-7
21. *Milstein C.F., Charbel S., Hicks D.M., Abelson T.I., Richter J.E., Vaezi M.F.* Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: Impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope.* 2005;115(12):2256–61. DOI: 10.1097/01.mlg.0000184325.44968.b1
22. *Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J.* ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
23. *Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–7. DOI: 10.1097/00005537-200108000-00001
24. *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
25. *Lechien J.R., Huet K., Khalife M., Fourneau A.F., Delvaux V., Piccaluga M., et al.* Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: A prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):59. DOI: 10.1186/s40463-016-0171-1
26. *Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пирогов С.С., Параскевова А.В., Лапина Т.Л. и др.* Клиническое наблюдение пациентки с множественными эрозиями пищевода и очагами кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии в верхне-, средне- и нижнегрудном отделах пищевода, обсемененными *H. pylori*, в сочетании с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(1):64–9. [*Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Pirogov S.S., Paraskevova A.V., Lapina T.L., et al.* A case report of a patient with multiple erosions of the esophagus and multiple acid-producing gastric heterotopia in the upper, middle and lower esophagus, contaminated by *H. pylori* in combination with chronic *H. pylori*-associated gastritis. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(1):64–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-64-69
27. *Lechien J.R., Chan W.W., Akst L.M., Hoppo T., Jobe B.A., Chiesa-Estomba C.M., et al.* Normative ambulatory reflux monitoring metrics for laryngopharyngeal reflux: A systematic review of 720 healthy individuals. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166(5):802–19. DOI: 10.1177/01945998211029831
28. *Koufman J.A.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78. DOI: 10.1002/lary.1991.101.s53.1
29. *Lechien J.R., Vaezi M.F., Chan W.W., Allen J.E., Karkos P.D., Saussez S., et al.* The Dubai definition and diagnostic criteria of laryngopharyngeal reflux: The IFOS Consensus. *Laryngoscope.* 2024;134(4):1614–24. DOI: 10.1002/lary.31134
30. *Burton L., Falk G.L., Baumgart K., Beattie J., Simpson S., Van der Wall H.* Esophageal clearance in laryngopharyngeal reflux disease: Correlation of reflux scintigraphy and 24-hour impedance/pH in a cohort of refractory symptomatic patients. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29(1):7–16. DOI: 10.4274/mirt.galenos.2019.30085
31. *Li J.R., Wang J.S., Wu M.K., Zhao J., Guo H.G.* Classification of the non-acid laryngopharyngeal reflux. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(8):984–5. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001223
32. *Валитова Э.Р., Баймаканова Г.Е., Чеботарева М.В.* Березина О.И., Бордин Д.С. Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(35):30–40. [*Valitova E.R., Baimakanova G.E., Chebotareva M.V., Berezina O.I., Bordin D.S.* Upper respiratory tract diseases as extra esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Current state of the problem. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023;19(35):30–40. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-35-30-40
33. *Валитова Э.Р., Березина О.И., Чеботарева М.В., Бордин Д.С.* Значение суточной pH-импедансометрии в диагностике ларингофарингеальных рефлюксов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(5):4. [*Valitova E.R., Berezina O.I., Chebotareva M.V., Bordin D.S.* The importance of daily pH-impedansometry in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;5(32):4. (In Russ.)].
34. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group.* The Montreal definition and classification of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
35. *Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al.* Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: An analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
36. *Krause A.J., Yadlapati R.* Review article: Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59(5):616–31. DOI: 10.1111/apt.17858
37. *Salgado S., Borges L.F., Cai J.X., Lo W.K., Carroll T.L., Chan W.W.* Symptoms classically attributed to laryngopharyngeal reflux correlate poorly with pharyngeal reflux events on multichannel intraluminal impedance testing. *Dis Esophagus.* 2022;36(1):doac041. DOI: 10.1093/dote/doac041
38. *Старостина С.В., Назаров К.А., Лоскутова П.А., Тащян О.В., Мнацаканян М.Г.* Неинвазивная диагностика ларингофарингеального рефлюкса как внепищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2024;18(5):280–7. [*Starostina S.V., Nazarov K.A., Loskutova P.A., Tashchyan O.V., Mnatsakanyan M.G.* Noninvasive diagnosis of laryngopharyngeal reflux as an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: A literature review. *Medical Council.* 2024;18(5):280–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-063
39. *Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al.* Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;73(2):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
40. *Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Calvo Henriquez C., Mouawad F., Ristagno C., Barillari M.R., et al.* Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: A systematic review. *PloS One.* 2020;15(8):e0237581. DOI: 10.1371/journal.pone.0237581
41. *Сторонова О.А., Параскевова А.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Характеристики ларингофарингельного рефлюкса, выявленные методом pH-импедансометрии у больных ГЭРБ без внепищеводных проявлений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(5), Приложение № 62:6. [*Storonova O.A., Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Characteristics of laryngopharyngeal reflux revealed by pH-impedancemetry in patients with GERD without extraesophageal manifestations. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(5), Suppl 62:6. (In Russ.)].
42. *McGlashan J.A., Johnstone L.M., Sykes J., Strugala V., Dettmar P.W.* The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):243–51. DOI: 10.1007/s00405-008-0708-7
43. *Krause A.J., Walsh E.H., Weissbrod P.A., Taft T.H., Yadlapati R.* An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci.* 2022;1510(1):5–17. DOI: 10.1111/nyas.14728
44. *Анготоева И.Б., Лоранская И.Д., Косяков С.Я.* Сравнительное рандомизированное неконтролируемое исследование эффективности двух схем лечения клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса без пищеводных симптомов. *Фарматека.* 2022;29(10):68–72. [*Angotoeva I.B., Loranskaya I.D., Kosyakov S.Ya.* A comparative, randomized, uncontrolled study of the effectiveness of two regimens for the treatment of clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux without esophageal symptoms. *Farmateka.* 2022;29(10):68–72. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.68-72

Сведения об авторах

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1662-2352

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

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

Соколова Юлия Александровна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: sokolova_y_a@student.sechenov.ru
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9315-530X

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

Information about the authors

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1662-2352

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University).
Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0960-1166

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

Yulia A. Sokolova — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sokolova_y_a@student.sechenov.ru
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9315-530X

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, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели обзора литературы: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.
Сбор и обработка материалов: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Соколова Ю.А.
Написание текста: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.
Редактирование: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Параскевова А.В., Сторонова О.А.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Paraskevova A.V., Storonova O.A. Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.
Collection and processing of the material: Paraskevova A.V., Storonova O.A., Sokolova Yu.A.
Writing of the text: Paraskevova A.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.
Editing: Paraskevova A.V., Storonova O.A. Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Paraskevova A.V., Storonova O.A.

Поступила: 27.06.2025 Принята: 22.09.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 27.06.2025 Accepted: 22.09.2025 Published: 31.10.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-7-17
UDC 616.22/.321-002:616.329.12-003.233-07/-08

Обзоры / Reviews

CC BY NC ND

New Technology for the Diagnosis and Treatment of Clinical Manifestations of Laryngopharyngeal Reflux

Anna V. Paraskevova, Olga A. Storonova*, Alexander S. Trukhmanov, Yulia A. Sokolova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to present the algorithm for differential diagnosis in patients with laryngopharyngeal symptoms, as well as diagnostic opportunities of the 24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal pH-impedance monitoring using a special multichannel probe catheter for diagnosis of laryngopharyngeal reflux.

Key points. Laryngopharyngeal symptoms are symptoms that can be caused by retrograde reflux of gastric contents to the proximal segment esophagus, pharynx and larynx, the so-called laryngopharyngeal reflux. These symptoms include cough, sore throat, clearing the throat, excessive mucus production, hoarseness/voice change. Patients should report these complaints at least twice a week for more than 8 weeks. Isolated laryngopharyngeal reflux may be the main factor in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux disease — a disease of the pharynx and upper respiratory tract caused by the pathological flow of contents from the stomach into the larynx, which is manifested by laryngopharyngeal symptoms. In addition, laryngopharyngeal symptoms may be based on hypersensitivity of the laryngopharyngeal mucosa. When laryngopharyngeal symptoms are combined with heartburn and regurgitation, the physician should rule out extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. Due to the nonspecific nature of laryngopharyngeal symptoms, the patient's examination includes collecting complaints and medical history, filling out questionnaires, consulting specialists in related specialties, conducting laryngoscopy, esophagogastroduodenoscopy, 24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal pH-impedance monitoring using a multichannel probe catheter, which is the main method in diagnostics of laryngopharyngeal reflux with an assessment of the symptom index, as well as the chemical and physical properties of the refluxate. The staff of the Department and Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology at Sechenov University has developed a new technology that includes a practical diagnostic algorithm and, for the first time in Russia, constructed the special probe catheter for hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring, which is registered as an invention in the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) as "The method for performing pH-impedance monitoring in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux" (state registration number No. 2845916 dated August 27, 2025).

Conclusion. Differentiating between laryngopharyngeal reflux disease and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients with laryngopharyngeal symptoms based solely on clinical manifestations is challenging. To confirm the diagnosis, 24-hour pH-impedance monitoring with a specially designed laryngopharyngeal probe is necessary. This will determine further patient management, thereby improving the quality of medical care for patients with laryngopharyngeal reflux.

Keywords: laryngopharyngeal symptom, laryngopharyngeal reflux, laryngopharyngeal reflux disease, gastroesophageal reflux disease, hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring

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

For citation: Paraskevova A.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Sokolova Yu.A., Ivashkin V.T. New Technology for the Diagnosis and Treatment of Clinical Manifestations of Laryngopharyngeal Reflux. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):7–17. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-7-17

Новая технология диагностики и лечения клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса

А.В. Параскевова, О.А. Сторонова*, А.С. Трухманов, Ю.А. Соколова, 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 алгоритм дифференциального диагноза у пациентов с ларингофарингеальными симптомами, а также диагностические возможности суточной pH-импедансометрии с применением ларингофарингеального зонда в верификации ларингофарингеального рефлюкса.

Основные положения. Ларингофарингеальные симптомы — это симптомы, которые могут быть вызваны ретроградным забросом содержимого желудка в проксимальный отдел пищевода, глотку и гортань, так называемым ларингофарингеальным рефлюксом. К данным симптомам относят кашель, боль/першение в горле, покашливание, избыточное образование слизи, осиплость/изменение голоса. Пациенты должны отмечать эти жалобы не реже двух раз в неделю на протяжении более 8 недель. Изолированный ларингофарингеальный рефлюкс может быть основным фактором патогенеза ларингофарингеальной рефлюксной болезни — заболевания глотки и верхних отделов дыхательных путей, обусловленного патологическим поступлением содержимого из желудка в гортаноглотку, которое проявляется ларингофарингеальными симптомами. Кроме того, в основе ларингофарингеальных симптомов может лежать гиперчувствительность слизистой гортаноглотки. При сочетании ларингофарингеальных симптомов с изжогой и регургитацией врачу следует исключать внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ввиду неспецифичности ларингофарингеальных симптомов обследование пациента включает в себя сбор жалоб и анамнеза, заполнение опросников, консультации специалистов смежных специальностей, проведение ларингоскопии, эзофагогастродуоденоскопии, суточной pH-импедансометрии с применением ларингофарингеального зонда, которая является основным методом верификации ларингофарингеального рефлюкса, с оценкой индекса симптома, а также химических и физических свойств рефлюктата. Сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета была разработана новая технология, включающая практический диагностический алгоритм и впервые в России сконструированный ларингофарингеальный зонд, который в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) зарегистрирован как изобретение «Способ проведения pH-импедансометрии при диагностике ларингофарингеального рефлюкса» (номер государственной регистрации № 2845916 от 27 августа 2025 г.).
Заключение. Проведение дифференциального диагноза у пациентов с ларингофарингеальными симптомами между ларингофарингеальной рефлюксной болезнью и внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни только на основании клинических проявлений представляет сложности. Для уточнения диагноза необходимо проведение суточной pH-импедансометрии со специально разработанным ларингофарингеальным зондом. Это определит дальнейшую тактику ведения пациента, тем самым улучшив качество оказания медицинской помощи пациентам с ларингофарингеальным рефлюксом.
Ключевые слова: ларингофарингеальный симптом, ларингофарингеальный рефлюкс, ларингофарингеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, суточная pH-импедансометрия, ларингофарингеальный зонд
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Соколова Ю.А., Ивашкин В.Т. Новая технология диагностики и лечения клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):7–17. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-7-17

Recently, there has been an increase in the number of patients seeking medical help with complaints of hoarseness, throat pain, globus sensation, and cough. These symptoms significantly reduce the quality of life of patients and lead to frequent visits to doctors of various specialties. This group of patients often lacks the effect of long-term therapy [1]. Most often, they turn to either otorhinolaryngologists or gastroenterologists [2], accounting for 4 to 10 % of outpatient visits, respectively [3, 4].

Laryngopharyngeal symptoms (LPS) are symptoms that may be caused by retrograde reflux of gastric contents into the proximal esophagus, pharynx, and larynx, known as laryngopharyngeal reflux (LPR) [3].

The pathological effect of laryngopharyngeal refluxate not only leads to the formation of laryngopharyngeal symptoms, but also contributes to the development of inflammatory and dystrophic changes in the multi-row ciliated epithelium of the laryngeal mucosa, and in some cases may cause complications such as the formation of laryngeal granulomas. In April 2025, an International Interdisciplinary Working Group of specialists in the field of otorhinolaryngology and gastroenterology published a consensus according to which cough, throat pain, throat crearing, excessive mucus production, hoarseness/voice change can be distinguished among the LPS. Patients should report these complaints at least twice a week for more than 8 weeks [3].

The most common LPS are semicough (98 %), persistent cough (97 %), globus sensation (95 %) and hoarseness of voice (95 %) [5]. It is believed that the direct role of laryngopharyngeal reflux in the development of complaints of a globus sensation is unlikely. In addition, experts also do not recommend considering burning of the tongue, burning sensation in the nose, postnasal congestion, and bad breath as part of laryngopharyngeal symptoms [3]. LPS are nonspecific in nature, and

this leads to frequent repeated referrals of patients with such symptoms to both otorhinolaryngologists and gastroenterologists.

Some patients have isolated laryngopharyngeal symptoms without proven presence of LPR, which in some cases can be regarded as a manifestation of hypersensitivity of the laryngopharyngeal mucosa. If, upon further examination, a connection is established between laryngopharyngeal symptoms and LPR, then the clinician is faced with the question of making a differential diagnosis between laryngopharyngeal reflux disease and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) [3].

Given the multifactorial etiology of the development of laryngopharyngeal symptoms, patients with their manifestation require a thorough examination in order to establish a diagnosis and subsequent selection of therapy.

Laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) refers to a disease of the pharynx and upper respiratory tract caused by pathological reflux of contents from the stomach into the larynx and manifested by laryngopharyngeal symptoms [1, 6, 7]. It is worth noting that the presence of laryngopharyngeal reflux in the patient in the absence of objective evidence confirming the association of laryngopharyngeal symptoms with LPR does not allow us to talk about LPRD [3].

The basis of LPRD is the presence of pathological laryngopharyngeal reflux in the patient. According to some modern data, the presence of even three occurrences of pathological LPR per week can lead to damage to the mucous membrane of the larynx. The presence of hydrochloric acid, as well as pepsin and bile acids in laryngopharyngeal reflux explains the lack of effect of proton pump inhibitors (PPIs) therapy in 40 % of cases [1, 8]. Pepsin and hydrochloric acid affect the expression of protective stress proteins (squamous epithelial proteins: Sep70 and Sep53) and carbonic anhydrase III in the epithelium of the laryngeal mucosa in patients with LPR, reducing their production [9]. Pepsin not only damages the laryngeal mucosa but can also cause chronic inflammation of the surrounding tissues, leading to the formation of polyps of the vocal cords, hypertrophy of the tonsils, the development of otitis media and the growth of malignant neoplasms of the larynx [1].

To date, there are two main pathogenetic theories of the effect of LPR on the laryngopharyngeal mucosa: “reflux” and “reflex”.

The “reflux” theory is based on the proximal spread of reflux from the stomach and its reaching the oropharynx, which leads to local pathological effects or to further aspiration of laryngopharyngeal reflux and damage to the upper and lower respiratory tract.

The protective anti-reflux mechanism that prevents reflux into the mucous membrane of the larynx includes the upper esophageal sphincter (UES), lower esophageal sphincter (LES) and crura of the diaphragm, effective peristalsis of the thoracic esophagus and esophageal clearance [1, 10]. Low pressure in UES or its reflex opening is a prerequisite for the occurrence of laryngopharyngeal reflux [11]. The upper esophageal sphincter is a high-pressure zone located between the pharynx and the cervical esophagus, is a musculocartilaginous structure. Its anterior wall is completely formed by the posterior surface of the cricoid cartilage, the upper part is represented by *m. constrictor pharyngis inferior* and *m. cricopharyngeus*, the posterior and lateral walls — by *m. cricopharyngeus*. The physiological function of the sphincter is to pass food and liquid from the pharynx into the esophagus, protect the respiratory tract from food ingress, and prevent air from entering the esophagus [12, 13]. The number of LPR that are pathological for the laryngeal mucosa remains the subject of lively discussion among specialists in this field [14].

Reflex theory considers esophageal-bronchial reflex as the basis of an indirect mechanism for the development of LPRD. Because the esophagus and bronchial tree share the same embryonic origin, the reflex theory proposes that the presence of abnormal reflux in the distal esophagus may stimulate chemical or mechanical receptors that trigger a vagus-mediated esophageal-bronchial reflex, resulting in bronchospasm, mucus accumulation and cough. This may explain why, when LPR occurs, patients often cough and need to “clear” their throat to relieve the feeling of discomfort. These actions further increase the swelling of the laryngopharyngeal mucosa, leading to its damage and sensory disorders, which in turn leads to the development of a vicious circle of chronic cough [1, 15, 16].

It is important to emphasize that the presence of LPRD in a patient can be discussed when laryngopharyngeal reflux is diagnosed and its connection with the development of symptoms is proven.

Patients with LPRD complain mainly during the daytime, unlike patients with GERD, who complain mainly at night when moving to a horizontal position, which may be due to impaired esophageal clearance, low pressure in the lower esophageal sphincter, and the presence of hernia of the esophageal in hiatus in patients with GERD. In addition, patients with LPRD complain of heartburn much less often than patients with GERD [17].

Due to the non-specific nature of the symptoms, it is difficult to make an accurate diagnosis based

on clinical manifestations alone, therefore, the patient needs to undergo an extended examination, which should include the implementation of instrumental research methods in order to identify signs of pathological effects of LPR on the mucous membrane of the larynx and the association of symptoms with reflux.

To identify a possible association of laryngopharyngeal symptoms with laryngopharyngeal reflux, patients should be provided to complete the questionnaire of the reflux symptom index (Reflux Symptom Index, RSI). The questionnaire contains 9 questions that require a quantitative assessment from 0 (no complains) to 5 points (severe complains). When filling it out the maximum total score can be 45. If a patient's total score exceeds 13 points, this allows a physician to suspect that patient has an LPR. The questionnaire includes the questions regarding the presence and severity of hoarseness or a problem with a patient's voice; the need to clear a throat; excess throat mucus or postnasal drip; difficulty swallowing food, liquids, or pills; coughing after food consumption or taking horizontal position; breathing difficulties or choking episodes; troublesome or annoying cough; sensations of a lump in your throat; heartburn, and chest pain. Thus, most of the questions are aimed at identifying laryngopharyngeal symptoms, but in addition, the presence of a symptom of heartburn is assessed, indicating the presence of GERD [18, 19].

Laryngoscopy should be performed to diagnose changes in the laryngopharynx in patients with laryngopharyngeal symptoms. First, laryngoscopy allows to exclude otolaryngological changes not associated with reflux, including malignant neoplasms [3]. Such laryngoscopic signs from the laryngopharynx organs as hyperemia and swelling of the mucous membrane when examined in white light are nonspecific and can be diagnosed even in healthy individuals [3]. In the study of D.M. Hicks et al., when examining 105 healthy individuals according to laryngoscopy, some of the signs of LPR were detected in 86 % of cases, and certain signs reached a prevalence of 70 % [20]. Another study also examined healthy volunteers and showed that signs characteristic of laryngopharyngeal reflux (swelling, redness of the mucous membrane) are present in many people without any complaints from the larynx [21]. When performing laryngoscopy in patients with suspected LPR, otorhinolaryngologists use the Reflux Finding Score (RFS). This scale is based on the physician's subjective assessment of such signs as subglottic edema, ventricular obliteration, erythema or hyperemia of the mucous membrane, swelling of the vocal cords, diffuse swelling of the larynx, hypertrophy of the posterior commissure, granulomas or granulations, thickening of the endolaryngeal mucosa [22, 23].

Changes in the laryngeal mucosa detected by laryngoscopic examination have low specificity for LPR, and their validation is difficult due to the lack of a gold standard for diagnosis [22]. In this regard, laryngoscopy should not be used as the main method in the diagnosis of LPRD [3].

It is worth noting that patients with a complaint of hoarseness of voice in the absence of changes according to laryngoscopy in white light, it is advisable to recommend stroboscopy. This diagnostic method allows to assess the condition of the vocal cords by determining the symmetry, amplitude of movement of the vocal cords, and closure of the glottis. Stroboscopy is necessary to rule out other possible causes of dysphonia, a feeling of lump in the throat, and semicough [3].

Patients with laryngopharyngeal symptoms should undergo esophagogastroduodenoscopy (EGDS) in order to exclude changes characteristic of GERD [24]. EGDS is the main diagnostic method for gastroesophageal reflux disease, but its significance in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux is less clear [22]. During the examination, the physician evaluates the integrity of the esophageal epithelium. In patients with LPRD, in contrast to patients with extraesophageal manifestations of GERD, erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the esophagus occur only in 25 % of cases [25].

EGDS also allows to visualize possible heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus, which may explain the patient's complaints such as a sour taste in the mouth and a lump in the throat, due to the ability of the heterotopic focus to produce hydrochloric acid, pepsin and mucus. However, today this postulate requires further study [3, 26].

Patients with laryngopharyngeal symptoms in the absence of complaints of heartburn and regurgitation, needed the 24-hour pH-impedance monitoring to diagnose LPR to confirm LPRD.

An important criterion proving the association of laryngopharyngeal symptoms with reflux is the calculated index of the symptom, which is positive at a value of more than 50 % [22]. It should be noted that the results obtained during the 24-hour pH-impedance monitoring should be analyzed together with the patient's complaints, medical history data and the results of other instrumental research methods.

Due to the increasing number of visits to otorhinolaryngologists and gastroenterologists of patients with laryngopharyngeal symptoms, it became necessary to modify the design of the probe for the 24-hour pH-impedance monitoring for

accurate verification of high refluxes reaching the level of the pharynx.

To diagnose laryngopharyngeal reflux, the staff of the Department and Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko (Sechenov University), under the supervision of Professor A.S. Trukhmanov (Head of the Department and Director of the Clinic – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.T. Ivashkin), and Research and Production Enterprise ZAO Istok-Sistema developed a new technology, including a practical diagnostic algorithm and the first-ever laryngopharyngeal probe. The installation of this probe is controlled by high-resolution esophageal manometry based on the length of the esophagus of a particular patient, depending on which one of the three types of probe designs is selected (20–22 cm, 23–25 cm and 26–28 cm). The use of special probes makes it possible to position the proximal pH sensor and the probe's impedance channel directly 1 cm above the upper esophageal sphincter, providing fundamentally new opportunities for qualitative and quantitative assessment of high laryngopharyngeal reflux (Fig. 1).

During the course of the research, the new technology was thoroughly studied, validated, and put into practical use. The patent for the invention "The method for performing pH-impedance measurement in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux" was granted by the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) (State Registration Number No. 2845916, dated August 27, 2025).

It is worth noting that in 60 % of patients with an established diagnosis of LPRD only on the basis of laryngoscopy data, no laryngopharyngeal reflux

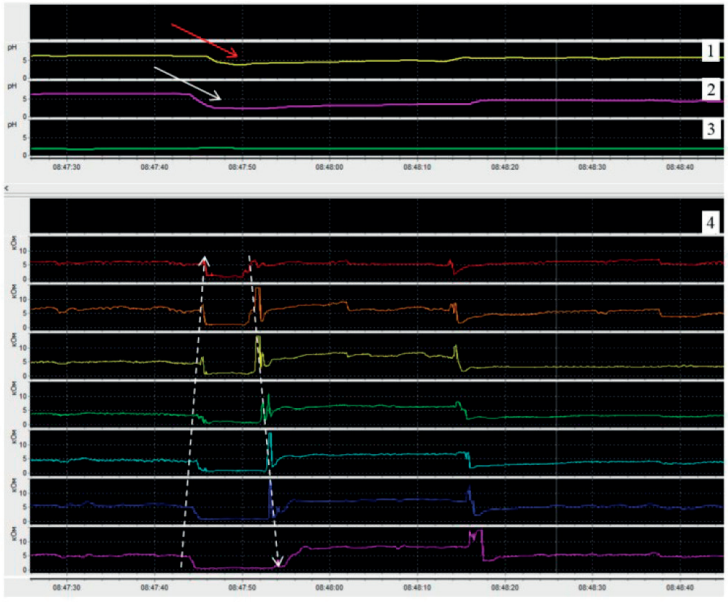


Figure 1. Data from 24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal pH-impedance monitoring using a special multichannel probe catheter in a patient with laryngopharyngeal reflux (own data of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology): 1 – pH graph in the pharynx, 2 – pH graph in the esophagus, 3 – pH graph in the stomach, 4 – impedance graphs in the esophagus; liquid reflux is indicated on the impedance graphs by dotted white lines: retrograde and then antegrade movement of the bolus; the upper impedance sensor is located 1 cm above the upper esophageal sphincter; acidic pH values of 2 units are recorded in the esophagus (solid white arrow), and acidic pH values of 3.9 are also recorded in the pharynx (solid red arrow)

Рисунок 1. Данные суточной pH-импедансометрии с ларингофарингеальным зондом у пациента с ларингофарингеальным рефлюксом (собственные данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко): 1 – график pH в глотке, 2 – график pH в пищеводе, 3 – график pH в желудке, 4 – графики импеданса в пищеводе; жидкий рефлюкс обозначен на графиках импеданса пунктирными белыми линиями: ретроградное, а затем антероградное движение болюса; верхний импедансный датчик расположен на 1 см выше верхнего пищеводного сфинктера; в пищеводе регистрируются кислые значения pH – 2 единицы (сплошная белая стрелка), в глотке регистрируются также кислые значения pH – 3,9 (сплошная красная стрелка)

is detected during 24-hour pH-impedance monitoring. Such overdiagnosis of laryngopharyngeal reflux is due to the untimely implementation of 24-hour pH-impedance monitoring for the objective diagnosis of reflux from the stomach to the larynx [3].

To date, a significant number of studies have been conducted to determine the normal values for 24-hour pH-impedance monitoring of reflux and pH of the pharynx. In one study, it was demonstrated that LPR in the average amount of 8 episodes is not accompanied by laryngopharyngeal complaints in GERD patients [45]. In another study, the authors admit the presence of up to 5 asymptomatic LPR per day on average in healthy volunteers, which is confirmed by a large systematic review, including the results pH-impedance monitoring of 720 healthy volunteers [27]. However, a number of researchers believe that chronic damage to the laryngeal mucosa can develop as early as three laryngopharyngeal refluxes occur within a week [28]. According to a recent consensus, reflux reaching the pharynx, regardless of its nature, can lead to laryngopharyngeal symptoms [29]. Depending on the pH values, according to pH impedance, acid (pH < 4), weakly acid (pH 4–7), non-acid (pH > 7) laryngopharyngeal reflux can be distinguished in the pharynx. In laryngopharyngeal reflux disease, reflux is usually mixed, has a weakly acid and non-acid character [30].

It is necessary to separate the concept of true non-acid (weakly acid, non-acid) reflux, when the pH values in the distal part of the esophagus and larynx are the same, and "false" non-acid reflux, when acid gastroesophageal reflux in the distal part of the esophagus, reaching the larynx, becomes non-acid due to the ability of the carbonic anhydrase III enzyme to lead to the hydration of carbon dioxide to bicarbonate, which helps neutralize hydrochloric acid [31–33]. The definition of true and "false" LPR can further influence the selection of therapy and patient management tactics [31].

Thus, there is still a need to conduct further research in order to determine the reference values for LPR, which can cause manifestations of LPRD. In clinical practice, 24-hour pH-impedance monitoring is currently recognized as the only method that can reliably diagnose LPR in patients with laryngopharyngeal symptoms.

In patients with laryngopharyngeal symptoms combined with complaints of heartburn and regurgitation, the presence of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease should be excluded. According to the Montreal Classification, extraesophageal manifestations of GERD include those whose association with reflux esophagitis is based on convincing evidence (chronic cough, chronic laryngitis, bronchial asthma, dental erosion), and those whose association with GERD is only suspected (pharyngitis, sinusitis, pulmonary fibrosis, chronic otitis media) [34].

The results of a 5-year prospective multicenter open cohort study of ProGERD, which included 6215 patients, demonstrated a significant prevalence of extraesophageal manifestations in GERD patients. Extraesophageal manifestations of GERD were diagnosed in 32.8 % of cases, and the prevalence was significantly higher in the group of patients with erosive form of the disease (34.9 % vs. 30.5 %; $p = 0.0002$, OR = 1.22, 95% CI: 1.09–1.35). Laryngeal symptoms were detected in 10.4 % of patients and were also more common in the group with erosive form ($p = 0.0234$, OR = 1,21, 95% CI: 1,03–1,42) [35].

A feature of the course of extraesophageal manifestations of GERD is the presence of such complaints characteristic of this pathology, as heartburn and regurgitation, and not only the laryngopharyngeal symptoms described above. In addition, as noted earlier, complaints in patients with GERD are more often noted at night and are associated with the transition to a horizontal position, as well as in the postprandial period. According to the literature, cough complaints can bother from 21 to 41 % of patients with GERD [22], hoarseness of voice occurs in 14.8 % of cases [17].

Although laryngopharyngeal symptoms are widely considered in the literature as extraesophageal manifestations of GERD, there is no consensus among the authors on the diagnostic criteria of the disease.

If extraesophageal manifestations of GERD are suspected, it is advisable to use questionnaires, for example, the Reflux Symptom Score (RSS), which allows one to assess symptoms from both the upper gastrointestinal tract and symptoms related to complaints from the ear, throat, nose, respiratory tract and chest pain unrelated to diseases of the esophagus. It is also possible to re-interview the patient against the background of ongoing therapy in order to assess its effectiveness [36]. Once again, it should be emphasized that when analyzing the results of the survey, one should not forget that clinical symptoms alone are not enough to establish a diagnosis due to their nonspecificity [3, 37].

The detection of erosive and ulcerative changes or intestinal metaplasia of the esophageal epithelium during EGDS in patients with laryngopharyngeal complaints makes it more likely to be considered as a component of the extraesophageal manifestations of GERD in the case of a diagnosis of LPR [2]. In patients with extraesophageal symptoms of GERD, the incidence of

erosive esophagitis, according to available data, ranges from 18 to 52 % [3]. The presence of Los Angeles Grade C/D esophagitis or Barret's esophagus justifies the trial therapy of PPIs in patients with laryngopharyngeal reflux as part of the extraesophageal manifestations of GERD [36].

Patients with LPR and complaints of heartburn and regurgitation also need 24-hour pH-impedance monitoring [24, 38]. This technique is recognized as the gold standard for the diagnosis of GERD and allows for a differential diagnosis with functional heartburn and hypersensitive esophagus. According to the Lyon Consensus 2.0, additional evidence of the presence of GERD was identified according to 24-hour pH-impedance monitoring, such as percent of time with a pH of less than 4 units in the esophagus during the day > 6 % and the number of gastroesophageal reflux > 80, the value of the mean basal night impedance < 1500 ohms. In turn, the percentage of the time with a pH < 4 units in the esophagus during the day < 4 %, the number of refluxes up to 40 per day, mean basal night impedance > 2500 ohms indicate the absence of the disease. Intermediate values were accepted as doubtful in establishing the diagnosis of GERD [39]. However, in a patient with laryngopharyngeal symptoms, heartburn and regurgitation, it is necessary to confirm, in addition to pathological gastroesophageal reflux, high laryngopharyngeal reflux, which together will allow the patient to establish the diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD.

According to the pH-impedance monitoring, patients with proven GERD are more likely to have an acid reflux than patients with LPRD [40].

There is a large group of patients with laryngopharyngeal symptoms, complaints of heartburn, regurgitation, in whom, according to the results of EGDS and pH-impedance monitoring, there is no data for the presence of GERD, but LPR is confirmed. In this case, the physician can diagnose this patient with LPRD. It should be noted that the absence of pathological acid gastroesophageal refluxes casts great doubt on the expediency of prescribing antisecretory therapy to patients with LPRD in the absence of proven GERD.

Currently, in patients with extraesophageal manifestations of GERD, as well as in patients with LPRD, the reference values of the number of laryngopharyngeal reflux, diagnosed by hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring, are only being established. In addition, laryngopharyngeal reflux should not always be regarded as pathological, in some cases they can be detected in people without laryngopharyngeal symptoms. This statement is confirmed in the work performed at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology (Sechenov University).

The study included 30 patients with GERD without extraesophageal manifestations. Under high-resolution manometry control, the pH sensors were located at a level of 5 cm above the lower esophageal sphincter and 1 cm above the upper esophageal sphincter and 7 impedance channels (the proximal one is 1 cm above the upper esophageal sphincter). The authors demonstrated that in GERD patients without extraesophageal manifestations, LPR in the amount of 8 [1; 16] episodes with a minimum pH value of 4.6 [2.1; 6.5] units and a pH in the range of 5 to 6 units during 2.2 [0; 64.8] % of the study time did not cause laryngopharyngeal complaints in patients. Mixed LPR significantly prevailed over liquid ones ($t = 2.782$; $p = 0.027$) and reached the oropharynx due to the gas component in the reflux [41].

Therefore, there is still a need for further research to determine the reference values for laryngopharyngeal reflux, which can cause laryngopharyngeal symptoms.

Figure 2 shows an algorithm for examining a patient with laryngopharyngeal symptoms. As a result of the examination in a patient with isolated LPS after collecting complaints, laryngoscopy, hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring using a special probe catheter, and with objective confirmation of the presence of laryngopharyngeal reflux, one can think of the presence of LPRD. In the absence of pathological reflux, the patient should be referred for further follow-up to rule out other possible causes of laryngopharyngeal symptoms.

A patient with LPS in combination with heartburn and regurgitation should complete a questionnaire to assess the symptom index, perform laryngoscopy, esophagogastroduodenoscopy, and hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring for differential diagnosis. In the absence of data in favor of GERD and confirmation of LPR, the physician establishes the diagnosis of LPRD, and in the absence of laryngopharyngeal reflux, the patient should be recommended for further follow-up to exclude other possible causes of complaints. In a patient complaining of heartburn and regurgitation in combination with laryngopharyngeal symptoms, laryngopharyngeal symptoms will be considered within the framework of extraesophageal manifestations of GERD. The absence of LPR and reflux esophagitis according to the results of the examination requires further follow-up to clarify the diagnosis.

The difficulty of treating patients with laryngopharyngeal symptoms is due to the lack of uniform clinical recommendations to date.

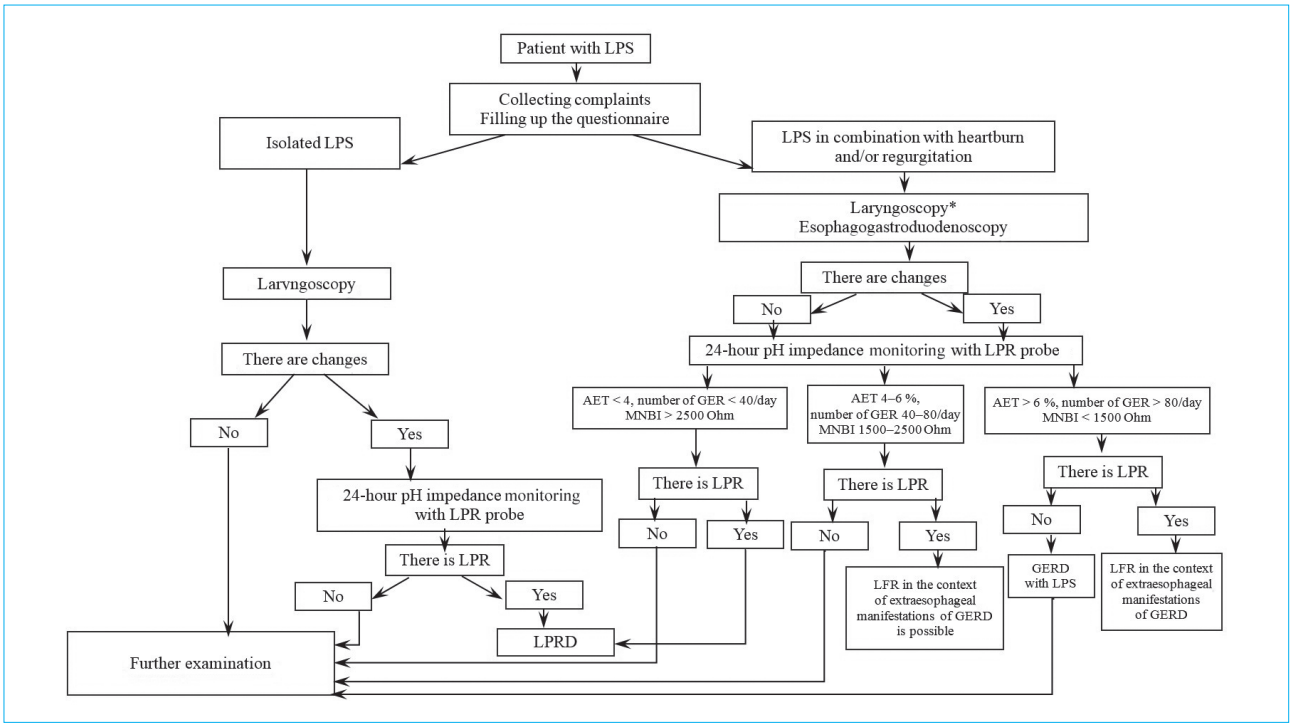


Figure 2. The algorithm for examining a patient with laryngopharyngeal symptoms: ЛФС — laryngopharyngeal symptoms, ЛФР — laryngopharyngeal reflux, ГЭРБ — gastroesophageal reflux disease, ЛФРБ — laryngopharyngeal reflux disease, ГЭР — gastroesophageal reflux, АЕТ — acid exposure time (percentage of the time with pH < 4 units in the esophagus), СНБИ — average nocturnal basal impedance; * — laryngoscopy is provided in order to exclude other possible causes of laryngopharyngeal symptoms, including malignant neoplasms

Рисунок 2. Алгоритм обследования пациента с ларингофарингеальными симптомами: ЛФС — ларингофарингеальные симптомы, ЛФР — ларингофарингеальный рефлюкс, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЛФРБ — ларингофарингеальная рефлюксная болезнь, ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс, АЕТ— acid exposure time (процент времени с pH < 4 единиц в пищеводе), СНБИ — средний ночной базальный импеданс; * — проведение ларингоскопии предусмотрено с целью исключения других возможных причин ларингофарингеальных симптомов, в том числе злокачественных новообразований

One of the groups of medications prescribed to patients with extraesophageal manifestations of GERD are PPIs. The American College of Gastroenterology suggested that the clinical response to PPIs therapy should be considered as a method for diagnosing and treating extraesophageal manifestations of GERD before conducting an in-depth examination. In this case, the course of PPIs therapy is up to 12 weeks [22]. However, the appointment of PPIs is often ineffective, and prolonged use of antisecretory drugs can only delay the establishment of a correct diagnosis and the appointment of appropriate treatment [22]. PPIs therapy in the treatment of LPR is often criticized, as it is based on a low level of evidence, and in a significant number of randomized clinical trials, the authors fail to convincingly demonstrate the significant advantage of PPIs over placebo [13]. In recent years, the issue of the expediency of prescribing drugs containing magaldrate and alginate to patients with verified physical therapy has been increasingly discussed [1, 13, 42–44]. A number of authors believe that alginates can be effective even as monotherapy for physical therapy and their administration in a dosage regimen of 4 times a day (3 times a day after meals and at night) helps to reduce laryngopharyngeal complaints [42, 43].

Conclusion

In recent years, clinicians have begun to encounter more patients in their practice complaining of hoarseness, throat pain, dryness in the throat, globus sensation and cough. In this regard, the issues of diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux, a possible cause of laryngopharyngeal symptoms, are increasingly discussed among doctors of various specialties, including gastroenterologists, otorhinolaryngologists, pulmonologists, and allergists. Although researchers publish papers on laryngopharyngeal reflux every year, the current difficulty in managing patients with laryngopharyngeal symptoms is

due to the lack of a gold standard for diagnosing and treating such patients. It is worth noting that patients with laryngopharyngeal reflux require an integrated approach when examining with the participation of physicians in related specialties, performing laryngoscopy, esophagogastroduodenoscopy. The diagnostic method that allows one to directly visualize reflux into the larynx is the hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal 24-hour pH-impedance monitoring using a special probe catheter.. The new technology, which includes a practical diagnostic algorithm (Fig. 2) and, for the first time in Russia, a developed and constructed laryngopharyngeal probe, opens up wide diagnostic possibilities for qualitative and quantitative assessment of high laryngopharyngeal reflux and differential diagnosis between laryngopharyngeal reflux disease and gastroesophageal reflux disease with extraesophageal manifestations. To date, the question of the reference values of laryngopharyngeal reflux in pH-impedance monitoring remains open, which requires further research.

Литература / References

1. *Cui N., Dai T., Liu Y., Wang Y.Y., Lin J.Y., Zheng Q.F., et al.* Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30(16):2209–19. DOI: 10.3748/wjg.v30.i16.2209
2. *Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y.* Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–5. DOI: 10.1067/mhn.2002.125760
3. *Yadlapati R., Weissbrod P., Walsh E., Carroll T.L., Chan W.W., Gartner-Schmidt J., et al.* The San Diego Consensus for laryngopharyngeal symptoms and laryngopharyngeal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2025. (Online ahead of print). DOI: 10.14309/ajg.0000000000003482
4. *Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., Nacci A., Khoddami S.M., Enver N., et al.* Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i19.2995
5. *Penović S., Roje Ž., Brdar D., Gračan S., Bubić A., Vela J., et al.* Globus pharyngeus: A symptom of increased thyroid or laryngopharyngeal reflux? *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):110–5. DOI: 10.20471/acc.2018.57.01.13
6. *Delahunty J.E., Cherry J.* Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope.* 1968;78(11):1941–7. DOI: 10.1288/00005537-196811000-00008
7. *Donner M.W., Silbiger M.L., Hookman P., Hendrix T.R.* Acid-barium swallows in the radiographic evaluation of clinical esophagitis. *Radiology.* 1966;87(2):220–5. DOI: 10.1148/87.2.220
8. *Lien H.C., Wang C.C., Kao J.Y., Yeh H.Z., Hsu J.Y., Lee S.W., et al.* Distinct physiological characteristics of isolated laryngopharyngeal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1466–74.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.064
9. *Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al.* Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:47–58.
10. *Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И.* Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2019;3:8–16. [*Maev I.V., Selskaya Yu.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I.* Laryngopharyngeal reflux: Clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Medical Council.* 2019;3:8–16. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-8-16
11. *Merea V.S., Pitman M.J.* Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Dysphagia Evaluation and Management in Otolaryngology.* 2019:29–34. DOI: 10.1016/B978-0-323-56930-9.00005-X
12. *Palmer E.D.* Disorders of the cricopharyngeus muscle: A review. *Gastroenterology.* 1976;71(3):510–9.
13. *Lechien J.R., Akst L.M., Hamdan A.L., Schindler A., Karkos P.D., Barillari M.R., et al.* Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: State of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762–82. DOI: 10.1177/0194599819827488
14. *Анготоева И.Б., Айларов А.К., Косяков С.Я., Лоранская И.Д., Румянцева Е.Е.* Диагностика ларингофарингеального рефлюкса: обзор. *Медицинский совет.* 2021;(15):48–57. [*Angotoeva I.B., Aylarov A.K., Kosyakov S.Ya., Loranskaya I.D., Rumyantseva E.E.* Laryngopharyngeal reflux diagnostics: Review article. *Medical Council.* 2021;(15):48–57. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-15-48-57
15. *Chan W.W., Ahuja N., Fisichella P.M., Gavini S., Rangan V., Vela M.F.* Extraesophageal syndrome of gastroesophageal reflux: relationships with lung disease and transplantation outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):95–105. DOI: 10.1111/nyas.14460
16. *Hom C., Vaezi M.F.* Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Diagnosis and treatment. *Drugs.* 2013;73(12):1281–95. DOI: 10.1007/s40265-013-0101-8
17. *Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G., et al.* Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. DOI: 10.3390/jcm9082559
18. *Jackson C., Jackson C.L.* Contact ulcer of the larynx. *Arch Otolaryngol.* 1935;22(1):1–15. DOI: 10.1001/archotol.1935.00
19. *Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.* Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002;16(2):274–7. DOI: 10.1016/s0892-1997(02)00097-8
20. *Hicks D.M., Ours T.M., Abelson T.I., Vaezi M.F., Richter J.E.* The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice.* 2002;16(4):564–79. DOI: 10.1016/s0892-1997(02)00132-7
21. *Milstein C.F., Charbel S., Hicks D.M., Abelson T.I., Richter J.E., Vaezi M.F.* Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: Impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope.* 2005;115(12):2256–61. DOI: 10.1097/01.mlg.0000184325.44968.b1
22. *Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J.* ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
23. *Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.* The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313–7. DOI: 10.1097/00005537-200108000-00001
24. *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., Trukhman-*

ov 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

25. *Lechien J.R., Huet K., Khalife M., Fourneau A.F., Delvaux V., Piccaluga M., et al.* Impact of laryngopharyngeal reflux on subjective and objective voice assessments: A prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):59. DOI: 10.1186/s40463-016-0171-1
26. *Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Пирогов С.С., Параскевова А.В., Лапина Т.Л. и др.* Клиническое наблюдение пациентки с множественными эрозиями пищевода и очагами кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии в верхне-, средне- и нижнегрудном отделах пищевода, обсемененными *H. pylori*, в сочетании с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(1):64–9. [*Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Pirogov S.S., Paraskevova A.V., Lapina T.L., et al.* A case report of a patient with multiple erosions of the esophagus and multiple acid-producing gastric heterotopia in the upper, middle and lower esophagus, contaminated by *H. pylori* in combination with chronic *H. pylori*-associated gastritis. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(1):64–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-64-69
27. *Lechien J.R., Chan W.W., Akst L.M., Hoppo T., Jobe B.A., Chiesa-Estomba C.M., et al.* Normative ambulatory reflux monitoring metrics for laryngopharyngeal reflux: A systematic review of 720 healthy individuals. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166(5):802–19. DOI: 10.1177/01945998211029831
28. *Koufman J.A.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78. DOI: 10.1002/lary.1991.101.s53.1
29. *Lechien J.R., Vaezi M.F., Chan W.W., Allen J.E., Karkos P.D., Saussez S., et al.* The Dubai definition and diagnostic criteria of laryngopharyngeal reflux: The IFOS Consensus. *Laryngoscope.* 2024;134(4):1614–24. DOI: 10.1002/lary.31134
30. *Burton L., Falk G.L., Baumgart K., Beattie J., Simpson S., Van der Wall H.* Esophageal clearance in laryngopharyngeal reflux disease: Correlation of reflux scintigraphy and 24-hour impedance/pH in a cohort of refractory symptomatic patients. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29(1):7–16. DOI: 10.4274/mirt.galenos.2019.30085
31. *Li J.R., Wang J.S., Wu M.K., Zhao J., Guo H.G.* Classification of the non-acid laryngopharyngeal reflux. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(8):984–5. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001223
32. *Валитова Э.Р., Баймаканова Г.Е., Чеботарева М.В.* Березина О.И., Бордин Д.С. Заболевания верхних дыхательных путей как внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(35):30–40. [*Valitova E.R., Baimakanova G.E., Chebotareva M.V., Berezina O.I., Bordin D.S.* Upper respiratory tract diseases as extra esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: Current state of the problem. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023;19(35):30–40. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-35-30-40
33. *Валитова Э.Р., Березина О.И., Чеботарева М.В., Бордин Д.С.* Значение суточной pH-импедансометрии в диагностике ларингофарингеальных рефлюксов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(5):4. [*Valitova E.R., Berezina O.I., Chebotareva M.V., Bordin D.S.* The importance of daily pH-impedansometry in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;5(32):4. (In Russ.)].
34. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group.* The Montreal definition and classification of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
35. *Jaspersen D., Kulig M., Labenz J., Leodolter A., Lind T., Meyer-Sabellek W., et al.* Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: An analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
36. *Krause A.J., Yadlapati R.* Review article: Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59(5):616–31. DOI: 10.1111/apt.17858
37. *Salgado S., Borges L.F., Cai J.X., Lo W.K., Carroll T.L., Chan W.W.* Symptoms classically attributed to laryngopharyngeal reflux correlate poorly with pharyngeal reflux events on multichannel intraluminal impedance testing. *Dis Esophagus.* 2022;36(1):doac041. DOI: 10.1093/dote/doac041
38. *Старостина С.В., Назаров К.А., Лоскутова П.А., Тащян О.В., Мнацаканян М.Г.* Неинвазивная диагностика ларингофарингеального рефлюкса как внепищеводного проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2024;18(5):280–7. [*Starostina S.V., Nazarov K.A., Loskutova P.A., Tashchyan O.V., Mnatsakanyan M.G.* Noninvasive diagnosis of laryngopharyngeal reflux as an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease: A literature review. *Medical Council.* 2024;18(5):280–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-063
39. *Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al.* Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;73(2):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
40. *Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Calvo Henriquez C., Mouawad F., Ristagno C., Barillari M.R., et al.* Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: A systematic review. *PloS One.* 2020;15(8):e0237581. DOI: 10.1371/journal.pone.0237581
41. *Сторонова О.А., Параскевова А.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Характеристики ларингофарингельного рефлюкса, выявленные методом pH-импедансометрии у больных ГЭРБ без внепищеводных проявлений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(5), Приложение № 62:6. [*Storonova O.A., Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Characteristics of laryngopharyngeal reflux revealed by pH-impedancemetry in patients with GERD without extraesophageal manifestations. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(5), Suppl 62:6. (In Russ.)].
42. *McGlashan J.A., Johnstone L.M., Sykes J., Strugala V., Dettmar P.W.* The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):243–51. DOI: 10.1007/s00405-008-0708-7
43. *Krause A.J., Walsh E.H., Weissbrod P.A., Taft T.H., Yadlapati R.* An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci.* 2022;1510(1):5–17. DOI: 10.1111/nyas.14728
44. *Анготоева И.Б., Лоранская И.Д., Косяков С.Я.* Сравнительное рандомизированное неконтролируемое исследование эффективности двух схем лечения клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса без пищеводных симптомов. *Фарматека.* 2022;29(10):68–72. [*Angotoeva I.B., Loranskaya I.D., Kosyakov S.Ya.* A comparative, randomized, uncontrolled study of the effectiveness of two regimens for the treatment of clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux without esophageal symptoms. *Farmateka.* 2022;29(10):68–72. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.68-72

Information about the authors

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1662-2352

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University).
Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0960-1166

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

Yulia A. Sokolova — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sokolova_y_a@student.sechenov.ru
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9315-530X

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, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Сведения об авторах

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1662-2352

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

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

Соколова Юлия Александровна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: sokolova_y_a@student.sechenov.ru
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-9315-530X

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

Authors' contributions

Concept and design of the study: Paraskevova A.V., Storonova O.A. Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.
Collection and processing of the material: Paraskevova A.V., Storonova O.A., Sokolova Yu.A.
Writing of the text: Paraskevova A.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.
Editing: Paraskevova A.V., Storonova O.A. Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Paraskevova A.V., Storonova O.A.

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели обзора литературы: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.
Сбор и обработка материалов: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Соколова Ю.А.
Написание текста: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.
Редактирование: Параскевова А.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Параскевова А.В., Сторонова О.А.

Submitted: 27.06.2025 Accepted: 22.09.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 27.06.2025 Принята: 22.09.2025 Опубликована: 31.10.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-18-27
UDC 616.366-002 + 616.98:578.833.25

CC BY NC ND

Dengue and Cholecystitis: An Association to Consider in Epidemic Outbreak

Ernesto Ruiz-Rojas[1], José Caballero-Alvarado[1,2], Carlos Zavaleta-Corvera[3]*, Gino Vasquez-Paredes[1,4], Katherine Lozano-Peralta[1]

[1] *Antenor Orrego Private University, Trujillo, Peru*
[2] *Regional Hospital of Trujillo, Trujillo, Peru*
[3] *Universidad Cientifica del Sur, Lima, Peru*
[4] *Belen Hospital of Trujillo, Trujillo, Peru*

Aim: to examine the association between dengue infection and cholecystitis, particularly acute acalculous cholecystitis.
Key points. Evidence from 34 studies, including case reports, series, and observational cohorts, shows that acute acalculous cholecystitis is the most frequent gallbladder manifestation linked to dengue infection. This complication is characterized by gallbladder wall thickening on ultrasonography and is frequently accompanied by systemic alterations such as vascular leak, ascites, pleural effusion, and hepatic dysfunction. Pathophysiologically, mechanisms such as viral-induced endothelial dysfunction, immune-mediated inflammation, and capillary hyperpermeability are believed to contribute to gallbladder wall edema. These changes can mimic surgical acute abdomen, complicating clinical decisions in endemic areas. Management in most cases is conservative, with supportive measures including hydration, electrolyte monitoring, and careful clinical observation. However, surgical intervention — such as cholecystectomy or percutaneous drainage — is indicated when complications arise, including perforation, gangrene, or persistent sepsis unresponsive to conservative treatment. Multidisciplinary collaboration between infectious disease specialists, gastroenterologists, and surgeons is essential, especially in severe dengue or when diagnostic uncertainty exists. Importantly, early ultrasonography is a valuable tool to confirm the diagnosis and avoid unnecessary invasive procedures.
Conclusion. Dengue-associated acute acalculous cholecystitis represents a clinically significant but often reversible complication during epidemic outbreaks. Recognizing this association is crucial, as it allows timely diagnosis, tailored management, and the prevention of unnecessary surgeries. While supportive care is sufficient in the majority of cases, careful monitoring is required to promptly identify complications that warrant surgical intervention. Future prospective studies should focus on determining the incidence, identifying predictors of adverse outcomes, and establishing standardized protocols for the management of dengue-related acute acalculous cholecystitis.
Keywords: dengue virus, acute acalculous cholecystitis, acute abdomen, dengue hemorrhagic fever, gallbladder inflammation, endothelial dysfunction, capillary leakage, viral infection, epidemic outbreak
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ruiz-Rojas E., Caballero-Alvarado J., Zavaleta-Corvera C., Vasquez-Paredes G., Lozano-Peralta K. Dengue and Cholecystitis: An Association to Consider in Epidemic Outbreak. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5): 18–27. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-18-27

Лихорадка денге и холецистит: взаимосвязь, которую следует учитывать при эпидемии

Э. Руис-Рохас[1], Х. Кабальеро-Альварадо[1,2], К. Завалета-Корвера[3]*, Д. Васкес-Паредес[1,4], К. Лосано-Перальта[1]
[1] *Частный университет Антенор Оррего, Трухильо, Перу*
[2] *Региональная больница Трухильо, Трухильо, Перу*
[3] *Южный научный университет, Лима, Перу*
[4] *Больница Белен г. Трухильо, Трухильо, Перу*

Цель обзора: изучить связь между лихорадкой денге и холециститом, в частности острым некалькулезным холециститом.
Ключевые положения. Данные 34 исследований, включающих описания как единичных клинических случаев, так и серии случаев, а также анализ результатов когортных исследований, показывают, что острый некалькулезный холецистит является наиболее частым проявлением заболевания желчного пузыря, связанным с лихорадкой денге. Это осложнение характеризуется утолщением стенки желчного пузыря, выявляемым при ультразвуковом исследовании, и часто сопровождается системными изменениями, такими как пропотевание кровеносных сосудов, асцит, плевральный выпот и нарушение функции печени. С патофизиологической точки зрения считается, что такие механизмы, как вирусная дисфункция эндотелия, иммуноопосредованное воспаление и повышенная проницаемость капилляров, способствуют отеку стенки желчного пузыря.

Эти изменения могут имитировать симптомы острого живота, усложняя принятие клинических решений в эндемичных районах. В большинстве случаев лечение консервативное, с применением поддерживающих мер, включая гидратацию, мониторинг электролитов и тщательное клиническое наблюдение. Однако хирургическое вмешательство — например холецистэктомия или чрескожное дренирование — показано при возникновении осложнений, включая перфорацию, гангрену или стойкий сепсис, не поддающийся консервативному лечению. Крайне важным является междисциплинарное сотрудничество между инфекционистами, гастроэнтерологами и хирургами, особенно при тяжелой форме лихорадки денге или в случаях диагностической неопределенности. Важно отметить, что раннее УЗИ является ценным инструментом для подтверждения диагноза и предотвращения ненужных инвазивных процедур.

Заключение. Во время эпидемических вспышек острый некалькулезный холецистит, связанный с лихорадкой денге, представляет собой клинически значимое, но часто обратимое осложнение. Понимание этой связи имеет решающее значение, поскольку позволяет своевременно диагностировать заболевание, назначать индивидуальное лечение и предотвращать ненужные хирургические вмешательства. Хотя в большинстве случаев достаточно поддерживающей терапии; для своевременного выявления осложнений, требующих хирургического вмешательства, необходим тщательный мониторинг. Дальнейшие проспективные исследования должны быть направлены на определение частоты возникновения, выявление предикторов неблагоприятных исходов и разработку стандартизированных протоколов лечения острого некалькулезного холецистита, связанного с лихорадкой денге.

Ключевые слова: вирус денге, острый некалькулезный холецистит, острый живот, геморрагическая лихорадка денге, воспаление желчного пузыря, эндотелиальная дисфункция, капиллярная проницаемость, вирусная инфекция, эпидемическая вспышка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Руис-Рохас Э., Кабальеро-Альварадо Х., Завалета-Корвера К., Васкес-Паредес Д., Лосано-Перальта К. Лихорадка денге и холецистит: взаимосвязь, которую следует учитывать при эпидемии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):18–27. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-18-27

Introduction

Dengue, a viral disease, represents a significant challenge in the field of public health. It is spread through the bite of mosquitoes belonging to the genus *Aedes*, predominantly *Aedes aegypti* [1]. Its endemicity covers multiple tropical and subtropical regions, with an annual global incidence that ranges between 100 and 400 million infected cases [2]. The causative agent is the dengue virus (DENV), of the Flaviviridae family. This virus exhibits four serotypes, with unique antigenic properties (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), which correlates with the variability of clinical manifestations that it can cause, from mild febrile symptoms to severe symptoms such as dengue haemorrhagic fever [3]. According to the World Health Organization classification, dengue is categorized into three levels: probable dengue, dengue with warning signs and severe dengue [4].

Cholecystitis, on the other hand, is an acute inflammation of the gallbladder, an organ that stores bile produced by the liver. This condition can be triggered by various causes, such as gallstones, bacterial infections or ischemia [5]. It presents clinically as severe abdominal pain in the upper right part of the abdomen, fever, and signs of peritoneal irritation.

It is known that dengue was mainly associated with febrile symptoms and hemorrhagic syndromes, however, there are observational studies that have reported a possible connection between dengue and abdominal complications, such as cholecystitis [6–8].

The aim of this review is to analyse whether there is a causal association between dengue and cholecystitis, identifying possible underlying mechanisms that may explain this relationship. Furthermore, we aim to clarify whether cholecystitis in patients with dengue is a direct manifestation of the viral infection or if there is a complex interaction between the host's immune response and the virus.

Methods

An exhaustive bibliographic search was carried out following the orderly and systematized approach recommended by the PRISMA 2020 guide. In the first instance, a precise search expression was developed: ("dengue virus infection" OR "dengue" OR "dengue infection" OR "dengue fever" OR "dengue hemorrhagic fever") AND ("acute acalculous cholecystitis" OR "acalculous cholecystitis" OR "cholecystitis" OR "acute abdomen"). This expression was used to identify articles in the PubMed, Scopus and Web of Science databases. The execution of this search was carried out on May 11, 2024, with the purpose of thoroughly exploring the scientific literature that addresses the relationship between dengue and cholecystitis, as well as their concomitant complications.

The selected articles from each database were imported into Rayyan software, which was employed in several stages. First, the identification and elimination of duplicates was carried out. Subsequently, a preliminary review was carried out based on the titles and abstracts of the articles. Finally, a more detailed full-text evaluation of the selected articles was

carried out. The inclusion criteria were established based on the nature of the studies and the language, prioritizing observational research such as case reports, case series, cross-sectional and cohort studies, all in English. On the contrary, systematic reviews, narrative reviews, editorial opinions, conference abstracts and letters to the editor were excluded.

In total, 248 articles were obtained during the search process. After completing the screening process, 34 articles were identified that met the established inclusion criteria. These 34 articles are presented in detail in the Table [2, 7–39].

Discussion

The association between dengue and acute acalculous cholecystitis has been documented in several regions and types of studies. A notable distribution of the included studies was found, described in countries such as Asia, India, Pakistan and Sri Lanka [2, 7–9, 12, 13, 15–18, 20–23, 25, 27–31, 33], as well as countries in South America such as Colombia, Peru and Brazil [10, 11, 24, 32, 34]. Additionally, there are cases reported in the USA, Germany and Poland [14, 19, 26]. This wide demographic spread highlights the relevance between dengue and acute acalculous cholecystitis.

Dengue

It belongs to the Flaviviridae family, sharing a lineage with other notable pathogens such as Japanese encephalitis virus, West Nile virus, and yellow fever virus [40]. The virus comprises four established serotypes (1–4), with the recent identification of a fifth serotype (DENV-5) in Malaysia [41].

It has a mortality rate of around 20 % among patients with severe dengue [42]. Five percent of cases culminate in a severe form of the disease attributed to sequential infection by different DENV serotypes [43].

The primary and secondary vectors of dengue virus are the *Aedes* aegypti and *Aedes albopictus* mosquitoes, respectively [44]. *Aedes aegypti*, characterized by being endophilic and preferring life indoors, are mosquitoes that reproduce in containers with water and feed on human blood mainly during the day, inhabiting tropical and subtropical areas with a geographical distribution that covers almost all continents. On the other hand, *Aedes albopictus*, more aggressive in its feeding during the day, prefers to live outdoors, but continues to feed almost exclusively on human blood. The transmission of the four DENV serotypes is maintained in two cycles: wild (transmission in wild animals) and human [45].

Dengue infection triggers a spectrum of clinical presentations, ranging from mild fevers to severe dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Lifelong immunity is conferred against the infecting serotype, but cross-protection is temporary and partial, predisposing individuals to severe manifestations in subsequent infections, a phenomenon exacerbated by antibody-dependent enhancement, emphasizing the intricate pathogenesis of severe dengue [46].

Dengue and acute abdomen

Dengue is frequently associated with abdominal symptoms. About 15 % of patients show abdominal pain and 26 % have tenderness in the right upper quadrant [47]. Although dengue-related “acute abdomen” has been documented, these reports tend to come from individual centers and affect a minority of dengue patients as shown in the Table. In general, treatment is nonsurgical, although it may lead to prolonged hospital stays with complications. Reaching the diagnosis of “acute abdomen” in critically ill dengue patients is challenging, due to similar symptoms caused by fluid leakage. In situations of uncertainty, a multidisciplinary team can determine the need for invasive interventions, always weighing the risks and benefits.

Dengue and cholecystitis

The Table presents a compilation of studies and clinical cases examining the connection between dengue and cholecystitis. Key aspects of these works are analysed and compared. The studies cover various designs, such as retrospective, prospective, descriptive and case reports, carried out in different countries. Patient samples vary in size and demographic characteristics, with different types of dengue and ages. Cases mostly involve acute acalculous cholecystitis and reveal various complications, such as ascites and hepatitis. The real and clinically significant association between dengue and cholecystitis is evident, showing diversity in clinical manifestations and complexities. The reported complications range from surgical procedures to severe neurological and hepatic manifestations, and events such as blood transfusions and deaths stand out. This set of evidence highlights the importance of considering acute acalculous cholecystitis as a potentially serious complication in patients with dengue, which underlines the relevance of close clinical surveillance and timely management in these cases.

Pathophysiology of dengue cholecystitis

A decrease in platelet count has been observed in patients with dengue hemorrhagic fever. Thrombocytopenia is assumed due to bone marrow suppression, destruction and lengthening of the platelet life cycle, and is correlated with dengue infection and the occurrence of hemorrhage. Binding of the DENV NS1 protein to TLR4 on platelets is postulated to contribute to thrombocytopenia and bleeding. Additionally, due to increased capillary permeability, fluid shift can lead to hemoconcentration, cavitary effusions, and hypoproteinemia in patients with dengue hemorrhagic fever [39].

The exact mechanism of dengue virus cholecystitis pathology is not fully understood; it has been proposed that direct viral incursion may cause edema and exudation [48]. Cholecystitis in patients with dengue may be difficult to diagnose due to atypical presentations, highlighting the importance of

Table. Relationship between dengue and cholecystitis: a comparative analysis of clinical studies and case reports
Таблица. Связь между лихорадкой Денге и холециститом: сравнительный анализ клинических исследований и описаний случаев

No.	Author(s), Year	Country	Type of the study	Sample	Type of dengue	Type of cholecystitis	Complications
1.	Wu K.L. et al., 2003 [9]	Taiwan	Number of cases	n = 10 (4 men, 6 women; average age — 48 ± 15 years)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	cholecystectomy — n = 2; percutaneous drainage — n = 1
2.	Méndez A., González G., 2003 [10]	Colombia	Descriptive	n = 763 (659 — with immunological confirmation; 639 — positive for IgM, 20 — positive for HI; 104 — probable due to epidemiological link, 12 — with acalculous cholecystitis)	severe dengue	acute acalculous cholecystitis	acute abdomen — n = 20; exploratory laparotomy (gelatinous ascites associated with postoperative thrombocytopenia) — n = 4
3.	Torres J. et al., 2004 [11]	Venezuela	Observational retrospective	n = 112 (64 men, 48 women)	dengue with warning signs and severe dengue	acute acalculous cholecystitis	vascular leak — 33 %; moderate to severe bleeding — 22.3 %; pleural effusion — 12.5 %; acalculous cholecystitis — 12.5 %
4.	Tan Y.M. et al., 2005 [12]	Singapore	Case report	n = 1 (female, 45 years old)	severe dengue	acute acalculous cholecystitis	none
5.	Sharma N. et al., 2006 [7]	India	Observational retrospective	n = 27 (14 — with a diagnosis of acalculous cholecystitis)	dengue with warning signs and severe dengue	acute acalculous cholecystitis	death — n = 1; blood transfusion — n = 3
6.	Khor B.S. et al., 2006 [13]	Taiwan	Number of cases	14 patients with acute abdomen (4 men, 10 women; mean age — 44 (15–68) years; 2 patients with cholecystitis (1 — with *C. litiasica*, 1 — with *C. allitiasis*)	dengue with alarm signs	acute calculous and acalculous cholecystitis	cholecystectomy — n = 1
7.	Berrington W.R. et al., 2007 [14]	USA	Case report	n = 1 (female, pregnant, 29 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
8.	Bhatty S. et al., 2009 [8]	Pakistan	Observational retrospective	n = 40 (11 (27.5 %) — with acute acalculous cholecystitis: 8 men, 3 women)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	ascites — n = 3; pleural effusion — n = 1
9.	Nasim A., 2009 [15]	Pakistan	Case report	n = 1 (female, 50 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
10.	Weerakoon K. et al., 2009 [2]	Sri Lanka	Observational retrospective	14 patients (10 — with Dengue with warning signs, 4 — with severe Dengue, mean age — 28 (12–47) years; 5 patients with acalculous cholecystitis (42 %)	dengue with warning signs and severe dengue	acute acalculous cholecystitis	ascites — 100 %; acute hepatitis — 11 (79 %); renal involvement — 3 (25 %); renal parenchymal changes — 3 (25 %)

Continuation of the Table. Relationship between dengue and cholecystitis: a comparative analysis of clinical studies and case reports
Продолжение таблицы. Связь между лихорадкой Денге и холециститом: сравнительный анализ клинических исследований и описаний случаев

No.	Author(s), Year	Country	Type of the study	Sample	Type of dengue	Type of cholecystitis	Complications
11.	Shamim M., 2010 [16]	Pakistan	Descriptive prospective	357 patients with confirmed dengue, of which 43 (12.04 %) presented with acute abdomen	dengue with warning signs and severe dengue	acute acalculous cholecystitis	appendectomy — n = 5; open cholecystectomy — n = 3; death — n = 2 (acute pancreatitis associated with dengue); substantial transfusion of blood and components — n = 8
12.	Marasinghe J.P. et al., 2011 [17]	Sri Lanka	Case report	n = 1 (female, pregnant, 29 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	admission to ICU
13.	Koh F.H. et al., 2011 [18]	Brunei	Case report	n = 1 (female, 18 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
14.	Schmidt-Chanasit J. et al., 2012 [19]	Germany	Case report	n = 1 (female, 21 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	cholecystectomy, severe spontaneous hemorrhage and subsequent death
15.	Majumdar R. et al., 2012 [20]	India	Observational retrospective	n = 300 (largest age range affected, 15 and 40 years; more cases in women than men — 3:2); 25 % diagnosis of acalculous cholecystitis (75 patients)	dengue with warning signs and severe dengue	acute acalculous cholecystitis	complications — 210 (70 %): - thrombocytopenia and other hemorrhagic manifestations — 204 (68 %); - serositis — 165 (55 %); - myocarditis — 60 (20 %); - pancreatitis — 45 (15 %); - CNS involvement — 15 (5 %); - rhabdomyolysis and myositis — 2 (0.66 %); - secondary vasculitis — 1 (0.33 %); - death — 9 (3 %).
16.	Mukherjee S. et al., 2012 [21]	India	Observational prospective	n = 50: - 34 men (20 — with Dengue with warning signs, 10 —with Dengue hemorrhagic fever, 4 — with Dengue shock); - 16 women (4 — with Dengue with warning signs, 8 — with Dengue hemorrhagic fever, 4 — with Dengue shock)	dengue with warning signs and severe dengue	acute and chronic cholecystitis	sensory alteration, neck stiffness, fulminant hepatitis, gangrenous cholecystitis and splenomegaly
17.	Alvi H. et al., 2015 [22]	India	Descriptive prospective	n = 113 patients (62 (55 %) men, 51 (45 %) women; mean age — 27 (18–36) years); 57 cases (50 %) of acalculous cholecystitis	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
18.	Das T. et al., 2013 [23]	India	Case report	n = 1 (female, 22 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
19.	Marín J. et al., 2013 [24]	Peru	Case report	n = 1 (female, 22 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	moderate acute hepatitis

Continuation of the Table. Relationship between dengue and cholecystitis: a comparative analysis of clinical studies and case reports
Продолжение таблицы. Связь между лихорадкой Денге и холециститом: сравнительный анализ клинических исследований и описаний случаев

No.	Author(s), Year	Country	Type of the study	Sample	Type of dengue	Type of cholecystitis	Complications
20.	Nimmagadda S.S. et al., 2014 [25]	India	Observational prospective	150 confirmed cases of dengue by ELISA IgM	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	acute pancreatitis, myopathy/rhabdomyolysis, heart rhythm disorders, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, neurological manifestations and hepatitis
21.	Kuna A. et al., 2016 [26]	Poland	Case report	n = 1 (female, 58 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	exploratory laparotomy
22.	Pothapregada S. et al., 2016 [27]	India	Observational retrospective	n = 254 (62.6 % — non-severe dengue, 37.4 % — severe dengue; most affected age group — 6–12 years; male : female ratio — 1.2 : 1)	dengue with warning signs and severe dengue	acute acalculous cholecystitis	Neurological manifestations: - altered consciousness on admission (Glasgow Coma Scale <8) — 7 (2.7 %); - seizures — 17 (6.7 %); - intracranial hemorrhage — 2 (0.8 %); - aseptic meningitis — 2 (0.8 %); - pyogenic meningitis — 1 (0.4 %). Liver dysfunction: - hepatitis — 29 (11.4 %); - fulminant liver failure — 2 (0.8 %); - acalculous cholecystitis — 2 (0.8 %); - acute pancreatitis — 1 (0.4 %). Respiratory complications: - pneumonia — 31 (12.2 %); acute respiratory distress syndrome — 4 (2.4 %). Hemorrhagic lesions: - spontaneous bleeding (melena) — 51 (20.1 %); - positive tourniquet test — 33 (12.9 %); - disseminated intravascular coagulopathy — 4 (1.6 %)
23.	Anam A.M. et al., 2017 [28]	Bangladesh	Case report	n = 1 (male, 44 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	acute pancreatitis, hemophagocytic syndrome
24.	Jayasundara B. et al., 2017 [29]	Sri Lanka	Number of cases	17 patients wrongly diagnosed in emergency	dengue with warning signs and severe dengue	acute calculous and acalculous cholecystitis	- blood transfusions — n = 1; - unnecessary surgeries: cholecystectomy — n = 10; percutaneous drainage of the gallbladder — n = 1; appendectomy —n = 1); - admission to the ICU — n = 4; - death — n = 1

End of Table. Relationship between dengue and cholecystitis: a comparative analysis of clinical studies and case reports
Окончание таблицы. Связь между лихорадкой Денге и холециститом: сравнительный анализ клинических исследований и описаний случаев

No.	Author(s), Year	Country	Type of the study	Sample	Type of dengue	Type of cholecystitis	Complications
25.	Ahlawat R. et al., 2017 [30]	India	Observational retrospective	n = 141 (61 patients with a positive diagnosis; 40 men, 21 women); 20 (32.7 %) cases of acalculous cholecystitis	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
26.	Mohanty B. et al., 2019 [31]	India	Observational prospective	520 cases with expanded dengue syndrome (301 men, 219 women, age range at presentation — 12–76 years, average — 47.5 years; age range of greatest presentation — 31–60 years (69 %)	expanded dengue syndrome	acute calculous and acalculous cholecystitis	- subacute intestinal subocclusion — n = 2; - acute viral encephalitis — n = 15; - intracranial hemorrhage — n = 5; - cerebral infarction — n = 1; - meningitis — n = 5; - hypokalemic paralysis — n = 2; - death — n = 8
27.	Tavares M.D.A. et al., 2019 [32]	Brazil	Observational retrospective	118 hospitalized patients (54 confirmed cases and 64 presumptive cases of infection; age range at presentation — 13–84 years)	dengue with and without warning signs	acute cholecystitis	none
28.	Mohan K. et al., 2020 [33]	India	Observational retrospective	464 confirmed cases (57 % men, 42 % women); 4 cases of acalculous cholecystitis	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
29.	Lai Y.T. et al. 2024 [34]	Singapore	Observational retrospective	12 patients with a diagnosis of acalculous cholecystitis	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
30.	Freise N.F. et al., 2021 [35]	Germany	Case report	n = 1 (female, 23 years old)	severe dengue	acute acalculous cholecystitis	pleural effusion
31.	Cunha M.D.P. et al., 2021 [36]	Brazil	Case report	n = 1 (male, 58 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	septic shock, acute renal failure, liver failure, gastrointestinal bleeding, encephalopathy and subsequent death
32.	Gurung S. et al., 2022 [37]	Nepal	Case report	n = 1 (female, 29 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
33.	Kashif Rasool F. et al., 2022 [38]	Pakistan	Cross-sectional descriptive	248 patients diagnosed with dengue (54 % men, 46 % women; mean age of diagnosis — 28.7 (18–60) year); 49.6 % with acalculous cholecystitis	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none
34.	Setyawati A.N. et al., 2022 [39]	Indonesia	Case report	n = 1 (female, 11 years old)	dengue with alarm signs	acute acalculous cholecystitis	none

Note: *IgM — immunoglobulin M; HI — hemagglutination inhibition; ICU — intensive care unit; CNS — central nervous system.*

clinical suspicion and early serological evaluation to avoid unnecessary surgical morbidities. For this reason, it is recommended to perform ultrasonography and laboratory tests, which can help confirm the diagnosis, and in this case conservative treatment is recommended, which is usually effective in cases of viral acute acalculous cholecystitis.

In epidemic outbreaks of dengue, patients can be observed with atypical phenomena such as the appearance of acute acalculous cholecystitis, characterized by inflammation of the gallbladder in the absence of gallstones. This condition is suspected in patients who present with fever, right upper quadrant pain, abnormal liver function tests, and gallbladder wall thickening without stones on abdominal ultrasonography. It is postulated that acute acalculous cholecystitis in dengue patients may be attributed to increased vascular permeability, leading to edematous thickening of the gallbladder wall. Although dengue is a self-limiting viral infection, gallbladder wall thickening may be reversible, suggesting that surgical management of acute acalculous cholecystitis in dengue patients may not be necessary initially, unless complicated by diffuse peritonitis [37].

Complications in acute acalculous cholecystitis associated with dengue

Complications in patients with acute acalculous cholecystitis associated with dengue are diverse and often severe, reflecting the systemic impact of the infection. Common complications include vascular leak, bleeding, and pleural effusion. For example, J. Torres et al. (2004) in Venezuela reported a significant incidence of vascular leak (33 %) and moderate to severe hemorrhage (22.3 %) among patients with acute acalculous cholecystitis [11]. Furthermore, N. Sharma et al. (2006) in India highlighted cases where serious complications, such as liver failure and major bleeding, required blood transfusions [7]. In another study, K. Weerakoon et al. (2009) in Sri Lanka found that all patients with acute acalculous cholecystitis had ascites and many also experienced acute hepatitis (79 %) and renal complications (25 %) [2]. These findings underscore the critical need for careful follow-up and comprehensive treatment to address the multiorgan involvement observed in dengue-associated acute acalculous cholecystitis. The wide range of complications, including hepatic, renal, and respiratory complications, requires a multidisciplinary approach to optimize patient outcomes.

Recommendations for decision-making and management of acute acalculous cholecystitis in dengue patients

Early diagnosis and monitoring

• Implement regular screening: Given a high incidence of acute acalculous cholecystitis among dengue patients, especially those with severe dengue or warning signs, regular screening for abdominal symptoms and early ultrasound examination are recommended [10].

• Monitor high risk groups: Patients presenting with severe dengue or expanded dengue syndrome should be closely monitored for signs of acute acalculous cholecystitis [31].

Clinical management

• Use of imaging studies: Abdominal ultrasound should be the first line imaging modality to diagnose acute acalculous cholecystitis in suspected cases [9].

• Supportive care: Initial management should include supportive care measures such as hydration, electrolyte balance and careful monitoring of hepatic and renal functions [7].

Surgical interventions

• Criteria for surgery: Surgical intervention, such as cholecystectomy should be considered in cases where there is evidence of gallbladder perforation, gangrene or persistent symptoms despite conservative management [9, 12].

• Minimally invasive options: In critically ill patients minimally invasive techniques are preferable. Percutaneous cholecystectomy should consider managing acute acalculous cholecystitis.

Multidisciplinary approach

• A multidisciplinary team including infectious disease specialists, gastroenterologists, and surgeons should be involved in the care of these patients to ensure comprehensive management.

Conclusion

It is suggested that viral infection and host immune responses could contribute to gallbladder inflammation. Additionally, a decrease in platelet count has been observed in patients with dengue, which could predispose them to bleeding and additional complications. The occurrence of acute acalculous cholecystitis during epidemic outbreaks of dengue suggests a possible connection between viral infection and gallbladder inflammation in the absence of gallstones.

Литература / References

1. *Yi C., Vajdi A., Ferdousi T., Cohnstaedt L.W., Scoglio C.* PICTUREE-Aedes: A Web application for Dengue data visualization and case prediction. *Pathogens.* 2023;12(6):771. DOI: 10.3390/pathogens12060771
2. *Weerakoon K.G.A.D., Chandrasekaram S., Jayabahu J.P.S.N.K., Gunasena S., Kularatne S.A.M.* Acute abdominal pain in dengue haemorrhagic fever: A study in Sri Lanka, 2009. *Denge Bull.* 2009;33:70–4.
3. *Kok B.H., Lim H.T., Lim C.P., Lai N.S., Leow C.Y., Leow C.H.* Dengue virus infection — a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res.* 2022;324:199018. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.199018
4. *Tayal A., Kabra S.K., Lodha R.* Management of Dengue: An updated review. *Indian J Pediatr.* 2023;90(2):168–77. DOI: 10.1007/s12098-022-04394-8

5. *Jones M.W., Santos G., Patel P.G., O'Rourke M.C.* Acute cholecystitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459171/
6. *Umakanth M., Suganthan N.* Unusual manifestations of Dengue fever: A review on expanded Dengue syndrome. *Cureus*. 2020;12(9):e10678. DOI: 10.7759/cureus.10678
7. *Sharma N., Mahi S., Bhalla A., Singh V., Varma S., Ratho R.K.* Dengue fever related acalculous cholecystitis in a North Indian tertiary care hospital. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(4):664–7. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04295.x
8. *Bhatty S., Shaikh N.A., Fatima M., Sumbhuani A.K.* Acute acalculous cholecystitis in dengue fever. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2009;59(8):519–21.
9. *Wu K.L., Changchien C.S., Kuo C.M., Chuah S.K., Lu S.N., Eng H.L., et al.* Dengue fever with acute acalculous cholecystitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(6):657–60.
10. *Méndez A., González G.* Dengue haemorrhagic fever in children: Ten years of clinical experience. *Biomedica*. 2003;23(2):180–93.
11. *Torres J.R., Torres-Viera J.M., García H., Silva J.R., Baddour Y., Bajares A., et al.* Prognostic factors of clinical outcome in non-paediatric patients with dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Dengue Bull*. 2004;28:68–76.
12. *Tan Y.M., Ong C.C., Chung A.Y.F.* Dengue Shock syndrome presenting as acute cholecystitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50(5):874–5. DOI: 10.1007/s10620-005-2656-z
13. *Khor B.S., Liu J.W., Lee I.K., Yang K.D.* Dengue hemorrhagic fever patients with acute abdomen: Clinical experience of 14 cases. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(5):901–4.
14. *Berrington W.R., Hitti J., Casper C.* A case report of dengue virus infection and acalculous cholecystitis in a pregnant returning traveller. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(4):251–3. DOI: 10.1016/j.tmaid.2007.03.004
15. *Nasim A.* Dengue fever presenting as acute acalculous cholecystitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(8):531–3.
16. *Shamim M.* Frequency, pattern and management of acute abdomen in dengue fever in Karachi, Pakistan. *Asian J Surg*. 2010;33(3):107–13. DOI: 10.1016/S1015-9584(10)60019-X
17. *Marasinghe J.P., Sriyasinghe R.Y., Wijewantha V.I., Gunaratne K.A.R.C.W., Wijeyaratne C.N.* Acute acalculous cholecystitis due to dengue hemorrhagic fever during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1489–92. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01537.x
18. *Koh F.H., Misli H., Chong V.H.* Acute acalculous cholecystitis secondary to dengue fever. *Brunei Int Med J*. 2011;7(1):45–9.
19. *Schmidt-Chanasit J., Tenner-Racz K., Poppert D., Emmerich P., Frank C., Dinges C., et al.* Fatal dengue hemorrhagic fever imported into Germany. *Infection*. 2012;40(4):441–3. DOI: 10.1007/s15010-011-0208-3
20. *Majumdar R., Jana C.K., Ghosh S., Biswas U.* Clinical spectrum of dengue fever in a tertiary care centre with particular reference to atypical presentation in the 2012 outbreak in Kolkata. *J Indian Med Assoc*. 2012;110(12):904–6.
21. *Mukherjee S., Mitra S., Samanta M., Roy P., Sarkar M., Chatterjee S.* Changing clinical profile of Dengue infection: A newer perspective in the pediatric population. *J Pediatr Infect Dis*. 2012;7(1):1–7. DOI: 10.3233/JPI-2012-0339
22. *Alvi H., Rehan M., Talib A.* Evaluation of upper right abdominal pain in patients of dengue fever. *Medical Forum Monthly*. 2015;26(12):3–6.
23. *Das T., Kundu A.K., Maity A., Manna S.* Acute acalculous cholecystitis in dengue fever. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(10):750–2.
24. *Marín J., Vilcarromero S., Forshey B.M., Celis-Salinas J.C., Ramal-Asayag C., Morrison A.C., et al.* Acute gastrointestinal involvement in dengue disease by serotype 4: A case report and literature review. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(5):541–7. DOI: 10.4067/S0716-10182013000500012
25. *Nimmagadda S.S., Mahabala C., Boloor A., Raghuram P.M., Nayak U.A.* Atypical manifestations of dengue fever – where do we stand today? *J Clin Diagn Res*. 2014;8(1):71–3. DOI: 10.7860/JCDR/2014/6885.3960
26. *Kuna A., Wroczyńska A., Gajewski M., Felczak-Korzybska I., Nahorski W.L.* A case of acalculous cholecystitis in the course of dengue fever in a traveller returned from Brazil. *Int Marit Health*. 2016;67(1):38–41. DOI: 10.5603/IMH.2016.0008
27. *Pothapregada S., Kamalakannan B., Thulasingam M.* Clinical profile of atypical manifestations of dengue fever. *Indian J Pediatr*. 2016;83(6):493–9. DOI: 10.1007/s12098-015-1942-9
28. *Anam A.M., Rabbani R., Shumy F.* Expanded dengue syndrome: Three concomitant uncommon presentations in the same patient. *Trop Doct*. 2017;47(2):167–70. DOI: 10.1177/0049475517696638
29. *Jayasundara B., Perera L., de Silva A.* Dengue fever may mislead the surgeons when it presents as an acute abdomen. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(1):15–9. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.12.010
30. *Ahlawat R., Kalra T.* Atypical manifestations of dengue fever in a recent dengue outbreak. *Ann Trop Med Public Health*. 2017;10(6):1448. DOI: 10.4103/ATMPH.ATMPH_18_17
31. *Mohanty B., Sunder A., Pathak S.* Clinicolaboratory profile of expanded dengue syndrome – Our experience in a teaching hospital. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(3):1022–7. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_12_19
32. *Tavares M.D.A., João G.A.P., Bastos M.S., Gimaque J.B.L., Almeida A.C.G., Ngo T.T., et al.* Clinical relevance of gallbladder wall thickening for dengue severity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0218939. DOI: 10.1371/journal.pone.0218939
33. *Mohan K., Malaiyan J., Nasimuddin S., Devasir R.S., Meenakshi-Sundaram P., Selvaraj S., et al.* Clinical profile and atypical manifestation of dengue fever cases between 2011 and 2018 in Chennai, India. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(2):1119–23. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_926_19
34. *Lai Y.T., Kalimuddin S., Ng H.J.H., Tay G.C.A.* Acute acalculous cholecystitis in dengue fever: A case series. *Singapore Med J*. 2024;65(6):364–7. DOI: 10.11622/smedj.2021168
35. *Freise N.F., Jensen B., Keitel V., Luedde T.* Gallbladder wall thickening associated with Dengue shock syndrome in a German traveller – no indication for surgical therapy – a case report. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2021;7(1):23. DOI: 10.1186/s40794-021-00148-0
36. *Cunha M.D.P., Duarte-Neto A.N., Pour S.Z., Hajjar L.A., Frassetto F.P., Dolhnikoff M., et al.* Systemic dengue infection associated with a new dengue virus type 2 introduction in Brazil – a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):311. DOI: 10.1186/s12879-021-05959-2
37. *Gurung S., Karki S., Khadka M., Gurung S., Dhakal S.* Acute acalculous cholecystitis in a patient with dengue fever: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;84:104960. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104960
38. *Kashif Rasool F., Nageen A., Kashif Rasool A., Bashir F.* Acalculous cholecystitis in Dengue. *J Liaq Univ Med Health Sci*. 2022;21(04):270–5.
39. *Setyawati A.N., Tjahjono Dk K., Chionardes M.A., Arkhaesi N.* Acute acalculous cholecystitis in a pediatric dengue hemorrhagic fever patient: A case report, lesson learned from limited resource setting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;81:104437. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104437
40. *Gerold G., Bruening J., Weigel B., Pietschmann T.* Protein interactions during the Flavivirus and Hepacivirus life cycle. *Mol Cell Proteomics*. 2017;16(4 Suppl. 1):S75–91. DOI: 10.1074/mcp.R116.065649
41. *Roy S.K., Bhattacharjee S.* Dengue virus: Epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol*. 2021;67(10):687–702. DOI: 10.1139/cjm-2020-0572

42. *Nanaware N., Banerjee A., Mullick Bagchi S., Bagchi P., Mukherjee A.* Dengue virus infection: A tale of viral exploitations and host responses. *Viruses*. 2021;13(10):1967. DOI: 10.3390/v13101967
43. *Khanam A., Gutiérrez-Barbosa H., Lyke K.E., Chua J.V.* Immune-mediated pathogenesis in Dengue virus infection. *Viruses*. 2022;14(11):2575. DOI: 10.3390/v14112575
44. *Harapan H., Michie A., Sasmono R.T., Imrie A.* Dengue: A minireview. *Viruses*. 2020;12(8):829. DOI: 10.3390/v12080829
45. *Pereira T.N., Carvalho F.D., De Mendonça S.F., Rocha M.N., Moreira L.A.* Vector competence of *Aedes aegypti, Aedes albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes for Mayaro virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4):e0007518. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007518
46. *Ahmad Z., Poh C.L.* The conserved molecular determinants of virulence in Dengue virus. *Int J Med Sci*. 2019;16(3):355–65. DOI: 10.7150/ijms.29938
47. *Jayarajah U., de Silva P.K., Jayawardana P., Dissanayake U., Kulatunga A., Fernando H., et al.* Pattern of Dengue virus infections in adult patients from Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112(3):144–53. DOI: 10.1093/trstmh/try034
48. *De Vita E.* Casi clinici. Intervento sul caso Stella e Alessandra. *Psicoter E Sci Um*. 2021;(3):516–8.

Information about the authors

Ernesto Ruiz-Rojas — MD, Physician in Faculty of Medicine, Antenor Orrego Private University.
Contact information: eruizr5@upao.edu.pe;
13008, Av. América Sur 3145, Trujillo, Peru.
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-8259-2946

José Caballero-Alvarado — MD, PhD, Assistant Professor in Faculty of Medicine, Antenor Orrego Private University; Head of the Department of Surgery, Regional Hospital of Trujillo.
Contact information: jcaballeroalvarado@icloud.com;
13008, Trujillo, Av. América Sur, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8297-6901

Carlos Zavaleta-Corvera* — MD, Assistant Professor in Faculty of Medicine, Universidad Cientifica del Sur.
Contact information: czavaleta@cientifica.edu.pe;
15067, Lima, Antigua Panamericana Sur 19, Villa El Salvador.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5918-8261

Gino Vasquez-Paredes — MD, Assistant Professor in Faculty of Medicine, Antenor Orrego Private University; Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Belen Hospital of Trujillo.
Contact information: gvasquezp1@upao.edu.pe
13008, Trujillo, Av. América Sur, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6192-2218

Katherine Lozano-Peralta — MD, Assistant Professor in Faculty of Medicine, Antenor Orrego Private University.
Contact information: klozanop@upao.edu.pe;
13008, Trujillo, Av. América Sur, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3424-5789

Сведения об авторах

Эрнесто Руис-Рохас — MD, врач медицинского факультета, частный университет Антенор Оррего.
Контактная информация: eruizr5@upao.edu.pe;
13008, Трухильо, просп. Америка Сюр, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-8259-2946

Хосе Кабальеро-Альварадо — MD, PhD, доцент медицинского факультета, частный университет Антенор Оррего; заведующий отделением хирургии, Региональная больница г. Трухильо.
Контактная информация: jcaballeroalvarado@icloud.com;
13008, Трухильо, просп. Америка Сюр, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8297-6901

Карлос Завалета-Корвера* — MD, доцент медицинского факультета, Южный научный университет.
Контактная информация: czavaleta@cientifica.edu.pe;
15067, Лима, Панамерикана Сур 19, Вилла Сальвадор.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5918-8261

Джино Васкес-Паредес — MD, доцент медицинского факультета, частный университет Антенор Оррего; ординатор отделения нейрохирургии, больница Белен г. Трухильо.
Контактная информация: gvasquezp1@upao.edu.pe;
13008, Трухильо, просп. Америка Сюр, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6192-2218

Кэтрин Лосано-Перальта — MD, доцент медицинского факультета, частный университет Антенор Оррего.
Контактная информация: klozanop@upao.edu.pe;
13008, Трухильо, просп. Америка Сюр, 3145.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3424-5789

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 05.04.2025 Accepted: 16.07.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 05.04.2025 Принята: 16.07.2025 Опубликована: 31.10.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40
УДК 616.366-003.7-07

Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

С.Р. Абдулхаков[1,2], Д.С. Бордин[3,4,5], О.С. Васнев[3], Н.Н. Ветшева[6], О.Ю. Зольникова[7], Ю.А. Кучерявый[8], С.Н. Мехтиев[9,10], А.В. Охлобыстин[7], Е.В. Парфенчикова[3], К.Л. Райхельсон[9,11], Д.Е. Румянцева[7], В.И. Симаненков[12], Е.Г. Солоницын[11,13], Е.Н. Широкова[7], Ю.О. Шульпекова[7]*

[1] *ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация*
[2] *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация*
[3] *ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация*
[4] *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[5] *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация*
[6] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[7] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*
[8] *АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация*
[9] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[10] *ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[11] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[12] *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[13] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Введение. 20 мая 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, основной целью которого было обсуждение современных представлений о патогенезе и клиническом значении билиарного сладжа.

Основные положения. Утверждено следующее определение билиарного сладжа — эхогенное содержимое в полости желчного пузыря без четкой акустической тени, смещающееся при перемене положения тела без фрагментации на мелкодисперсные частицы. Отсутствие акустической тени отличает сладж от желчных конкрементов. Международный Консенсус экспертов в области панкреатобилиарных заболеваний (2023 г.) предложил разграничивать билиарный сладж, микролитиаз (эхогенные камни ≤ 5 мм с акустической тенью) и более крупные желчные камни в желчном пузыре и/или протоках. При ведении пациента с билиарным сладжем необходимо вычленять основное заболевание или состояние, предрасполагающее к развитию сладжа. Наиболее важны генетические и демографические факторы, особенности питания, состояния, связанные с быстрым снижением массы тела, медикаментозные воздействия, влияющие на состав желчи или функцию желчного пузыря. Билиарный сладж может протекать бессимптомно, с диспепсическими явлениями, а также приводить к развитию осложнений, характерных для желчнокаменной болезни. Некоторые данные свидетельствуют, что сладж ассоциирован с идиопатическим панкреатитом. Основной метод диагностики сладжа — трансабдоминальное УЗИ. При развитии клинических проявлений, характерных для осложнений желчнокаменной болезни, расширении общего желчного протока, выявлении конкрементов в общем желчном протоке рекомендуется проведение дополнительной диагностики с применением магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и/или эндоскопического УЗИ. Клинические наблюдения также свидетельствуют о возможной трансформации сладжа в желчные камни, однако взгляд на билиарный сладж как на первую стадию желчнокаменной болезни был разделен не всеми участниками Совета в связи с высокой частотой

обратимого сладжа. На данном этапе предложено рассматривать билиарный сладж скорее как фактор риска или особую форму желчнокаменной болезни. Единственным лекарственным препаратом, для которого показана способность вызывать растворение билиарного сладжа, является урсодезоксихолевая кислота.
Заключение. В ходе Совета экспертов была принята резолюция, положения которой подчеркивают необходимость корректной диагностики, индивидуальной оценки факторов риска развития билиарного сладжа, целесообразности разработки балльной системы оценки билиарного сладжа, определения места терапии сладжа урсодезоксихолевой кислотой и необходимости дополнения клинических рекомендаций Минздрава РФ по диагностике и лечению желчнокаменной болезни разделами, посвященными диагностике и лечению билиарного сладжа.
Ключевые слова: билиарный сладж, холестерин, литогенная желчь, урсодезоксихолевая кислота
Конфликт интересов: Совет экспертов проведен при поддержке Биннофарм Групп.

Для цитирования: Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Васнев О.С., Ветшева Н.Н., Зольникова О.Ю., Кучерявый Ю.А., Мехтиев С.Н., Охлобыстин А.В., Парфенчикова Е.В., Райхельсон К.Л., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Солоницын Е.Г., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О. Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):28–40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40

Classification, Diagnosis, and Management of Patients with Biliary Sludge and Early-Stage Cholelithiasis (Literature Review and Expert Council Resolution)

Sayar R. Abdulkhakov[1,2], Dmitry S. Bordin[3,4,5], Oleg S. Vasnev[3], Natalia N. Vetsheva[6], Oksana Yu. Zolnikova[7], Yury A. Kucheryavyy[8], Sabir N. Mekhtiev[9,10], Alexey V. Okhlobystin[7], Elena V. Parfenchikova[3], Karina L. Raikhelson[9,11], Diana E. Rumyantseva[7], Vladimir I. Simanenkov[12], Evgeny G. Solonitsin[11,13], Elena N. Shirokova[7], Yulia O. Shulpekova[7]*

[1] *Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation*
[2] *Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation*
[3] *Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation*
[4] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*
[5] *Tver State Medical University, Tver, Russian Federation*
[6] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*
[7] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[8] *Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation*
[9] *Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[10] *Gastroenterological Centre Expert, Saint Petersburg, Russian Federation*
[11] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[12] *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation*
[13] *V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation*

Background. On May 20, 2025, a Council of Experts was held in Moscow. The aim of the meeting was to discuss current understanding of the pathogenesis and clinical significance of biliary sludge.
Key points. The following definition of biliary sludge has been established: echogenic fluid within the gallbladder cavity without a clear acoustic shadow, which shifts with changes in body position without fragmentation into fine particles. The absence of an acoustic shadow distinguishes sludge from gallstones. The International Consensus of Experts in Pancreatobiliary Diseases (2023) proposed distinguishing between biliary sludge, microlithiasis (echogenic stones ≤ 5 mm with acoustic shadowing), and larger gallstones in the gallbladder and/or ducts. When managing a patient with biliary sludge, it is important to identify the underlying disease or condition predisposing to the development of sludge. The most important factors are genetic and demographic ones, dietary habits, conditions associated with rapid weight loss, and medications that affect bile composition or gallbladder function. Biliary sludge can be asymptomatic, with dyspeptic symptoms, or lead to complications typical of gallstones. Some data suggest that sludge is associated with idiopathic pancreatitis. The primary diagnostic method for sludge is transabdominal ultrasound. If clinical manifestations characteristic of cholelithiasis complications develop, the common bile duct becomes dilated, or stones are detected in the common bile duct, additional diagnostic testing using magnetic resonance cholangiopancreatography and/or endoscopic ultrasound is recommended. Clinical observations also suggest the potential for sludge to transform into gallstones. However, the view that biliary sludge is the first stage of gallstone disease was not shared by all Council members due to the high incidence of reversible sludge. At this stage, it is proposed to consider biliary sludge more as a risk factor or a specific form of gallstone disease. The only medication shown to dissolve biliary sludge is ursodeoxycholic acid.
Conclusion. The Expert Council adopted a resolution, the provisions of which emphasize the need for accurate diagnosis, individual assessment of risk factors for the development of biliary sludge, the feasibility of developing a scoring system for assessing biliary sludge, determining the location of ursodeoxycholic acid therapy for sludge, and the need to supplement the Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health for the diagnosis and treatment of cholelithiasis with sections devoted to the diagnosis and treatment of biliary sludge.

Keywords: biliary sludge, cholesterol, lithogenic bile, ursodeoxycholic acid
Conflict of interest: the Expert Council was held with the support of Binnopharm Group.

For citation: Abdulkhakov S.R., Bordin D.S., Vasnev O.S., Vetsheva N.N., Zolnikova O.Yu., Mekhtiev S.N., Okhlobystin A.V., Parfenchikova E.V., Raikhelson K.L., Rumyantseva D.E., Simanenkov V.I., Solonitsin E.G., Shirokova E.N., Shulpekova Yu.O. Classification, Diagnosis, and Management of Patients with Biliary Sludge and Early-Stage Cholelithiasis (Literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):28–40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40

Введение

20 мая 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение современных представлений о патогенезе и клиническом значении билиарного сладжа. Вопрос о тактике ведения пациентов с билиарным сладжем (от лат. biliaris — «желчный» и англ. sludge — «тина», «ил», «взвесь») и его взаимоотношении с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) остается весьма актуальным. Обобщение накопленного опыта затрудняется тем, что в исследованиях подчас применяются различные определения билиарного сладжа, смешиваются понятия сладжа и микролитиаза, анализируются разные категории пациентов и применяются разные методы диагностики — УЗИ, микроскопия желчи и пр.

Определение билиарного сладжа

Понятие «билиарный сладж» возникло в конце XX в. в связи с внедрением трансабдоминального УЗИ в клиническую практику. Долгое время считалось, что разница между сладжем и микролитиазом заключается только в способе диагностики: билиарный сладж выявляли с помощью ультразвука, а микролитиаз определяли при микроскопическом исследовании желчи. В медицинской литературе эти термины нередко употреблялись как взаимозаменяемые [1, 2]. Однако в последние десятилетия взгляд на билиарный сладж изменился, что связано с активным применением эндосонографии (эндоУЗИ). Иногда под билиарным сладжем понимают любые патологические изменения содержимого желчного пузыря. Анализ литературных данных показывает, что до сих пор отсутствуют единые критерии определения не только билиарного сладжа, но и микролитиаза [1, 2]. Клиническое исследование с участием 41 эксперта по эндоУЗИ показало, что даже среди этих специалистов не было достигнуто согласия в диагностических критериях билиарного сладжа и микролитиаза [3]. Неоднозначность терминов может приводить к разногласиям между врачами, что, в свою очередь, влияет на выбор лечебной стратегии.

Комитетом Российской ассоциации ультразвуковой диагностики в медицине утверждено следующее определение билиарного сладжа — эхогенное содержимое в полости желчного пузыря без четкой акустической тени, смещающееся при перемене положения тела без фрагментации на мелкодисперсные частицы. Отсутствие акустической тени отличает сладж от желчных конкрементов.

Международный Консенсус экспертов в области панкреатобилиарных заболеваний (2023 г.) предложил разграничивать билиарный сладж (дискретное гиперэхогенное содержимое без акустической тени), микролитиаз (эхогенные камни размером ≤ 5 мм с акустической тенью) и более крупные желчные камни в желчном пузыре и/или протоках (размером > 5 мм с акустической тенью) [4].

Профессор Н.Н. Ветшева подчеркнула необходимость трактовки гиперэхогенных структур размером 3–5 мм с акустической тенью как конкрементов. Термины «микролит» и «микролитиаз» не следует применять при описании просвета желчного пузыря при проведении УЗИ. Эти термины появились благодаря работам по эндоскопическим вмешательствам в панкреатологии и не имеют широкого практического применения; при наличии акустической тени при ультразвуковом исследовании картину следует трактовать как соответствующую ЖКБ. От сладжа также следует отличать «взвесь» — наличие мелких эхогенных структур на фоне анэхогенного содержимого желчного пузыря, находящихся во взвешенном состоянии или в виде осадка, рассыпающегося на отдельные взвешенные частицы при изменении положения тела пациента. В отдельных случаях зона сладжа может быть несмещаемой, однако является аваскулярной по данным цветной доплерографии, что отличает ее от опухоли.

Таким образом, экспертами было принято следующее **определение билиарного сладжа** — определяющееся при УЗИ эхогенное содержимое в полости желчного пузыря без четкой акустической тени и смещающееся при перемене положения тела без фрагментации на мелкодисперсные частицы.

Патогенез и факторы риска

Факторы риска развития билиарного сладжа в целом аналогичны таковым для ЖКБ (табл.) [5–7]. Наиболее распространенными причинами билиарного сладжа, как и ЖКБ, служат резкое снижение массы тела, беременность, метаболическая дисфункция с инсулинорезистентностью. У пациентов с метаболической дисфункцией выявляются избыточное развитие висцеральной жировой ткани,

Таблица. Факторы риска развития билиарного сладжа
Table. Risk factors for the development of biliary sludge

Группы факторов ***Groups of factors***	**Заболевания и состояния** ***Diseases and conditions***
Факторы, способствующие нарушению опорожнения желчного пузыря *Factors contributing to impaired gallbladder emptying*	▪ Беременность / *Pregnancy* ▪ Инсулинорезистентность / *Insulin resistance* ▪ Оперативные вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (нарушение продукции холецистокинина) *Surgical interventions on the upper gastrointestinal tract (impaired cholecystokinin production)* ▪ Механические препятствия (стенты, стенозы, опухоли, большая культя пузырного протока) *Mechanical obstructions (stents, stenosis, tumors, large cystic duct stump)* ▪ Дисфункция желчного пузыря / *Gallbladder dysfunction* ▪ Критическое состояние пациента, развитие острого акалькулезного холецистита *The patient's critical condition, development of acute calculous cholecystitis* ▪ Длительное голодание, полное парентеральное питание, очень низкокалорийное питание *Prolonged fasting, total parenteral nutrition, very low calorie diet* ▪ Применение лекарств, замедляющих моторику: агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида октреотид, эстрогены, опиоиды *Use of drugs that slow motility: glugo-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonists, octreotide, estrogens, opioids*
Повышение содержания деконъюгированного билирубина в желчи *Increased levels of deconjugated bilirubin in bile*	▪ Гемолиз / *Hemolysis* ▪ Все состояния, при которых наблюдается инфицирование желчных путей или повышение кишечной проницаемости *All conditions in which there is infection of the bile ducts or increased intestinal permeability*
Повышение секреции холестерина в желчь *Increased secretion of cholesterol into bile*	▪ Инсулинорезистентность / *Insulin resistance* ▪ Носительство генов литогенности (*Lith*) / *Carriage of lithogenic genes (Lith)* ▪ Беременность / *Pregnancy* ▪ Прием эстрогенов, фибратов / *Taking estrogens, fibrates* ▪ «Западный» тип питания / *"Western" type of nutrition* ▪ Быстрое похудание (>10 % за 3 месяца) *Rapid weight loss (>10 % in 3 months)* ▪ Замедление кишечной моторики (повышение всасывания холестерина) *Slowing down of intestinal motility (increased absorption of cholesterol)*
Дефицит желчных кислот и фосфолипидов в желчи *Deficiency of bile acids and phospholipids in bile*	▪ Заболевания печени / *Liver diseases* ▪ Заболевания с поражением терминального отдела тонкой кишки / *Diseases affecting the terminal part of the small intestine* ▪ Инсулинорезистентность / *Insulin resistance* ▪ Носительство мутации гена ABCB4 (MDR3) (клинически может проявляться также образованием внутрипеченочных желчных конкрементов, внутрипеченочным холестазом беременных, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом, доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом, рецидивирующим панкреатитом) *Carriage of the ABCB4 (MDR3) gene mutation (clinically, it may also manifest as intrahepatic biliary stones, intrahepatic cholestasis of pregnancy, progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis, and recurrent pancreatitis)* ▪ Инфекция желчных путей (преобразование первичных желчных кислот во вторичные) *Bile tract infection (conversion of primary bile acids to secondary bile acids)*
Дополнительные нуклеирующие агенты *Additional nucleating agents*	▪ Применение цефтриаксона, цефотаксима и цефтазидима *Use of ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime* ▪ Инфекция желчевыводящих путей (гликокаликс бактерий) *Biliary tract infection (bacterial glycocalyx)*

артериальная гипертензия, признаки жировой болезни печени, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия IIb и IV типа по Фредериксену. Избыточная масса тела до беременности и повышенный уровень лептина — сильные предикторы развития сладжа и желчных камней [8].

Факторы питания и особенности кишечной микробиоты могут существенно повлиять на развитие сладжа. «Западный» стиль питания с высоким содержанием насыщенных жиров, животного белка, простых углеводов способствует формированию «провоспалительного» типа кишечного микробиома, повышению кишечной проницаемости и избыточному поступлению липополисахарида к печени, где он угнетает превращение холестерина в желчные кислоты, что способствует перенасыщению желчи холестерином [9].

В некоторых случаях сладж не имеет отношения к ЖКБ (например, развивающийся на фоне терапии цефтриаксоном и состоящий из солей лекарственного средства). Современные подходы не позволяют разграничивать билиарный сладж, приводящий к камнеобразованию, и его обратимые варианты.

Эпидемиология

По данным публикаций, распространенность билиарного сладжа составляет 1,7–1,8 % среди амбулаторных пациентов, не имеющих специфических жалоб со стороны органов пищеварения, и порядка 6,7 % — среди пациентов с жалобами со стороны органов пищеварения. При быстром снижении массы тела частота сладжа может достигать 25 %, при беременности — 30 %, при введении цефтриаксона — 40 %, на фоне полного парентерального питания — 50 % [10]. В 2011 г. профессор А.А. Ильченко указал, что частота формирования камней в общей популяции составляла 9–12 % за 2–3 года наблюдения [11, 12].

Клинические проявления

Билиарный сладж у большинства пациентов не вызывает клинических симптомов. При развитии обструкции и воспаления могут появляться билиарная или панкреатическая боль, симптомы воспаления. Диспепсические явления (боль и чувство переполнения в эпигастральной области после еды, тошнота, отрыжка, изжога) могут быть связаны с нарушением сократимости желчного пузыря (дисфункция) и/или обусловлены сопутствующими нарушениями моторики верхних отделов пищеварительного тракта.

Эксперты единодушно поддержали положение о том, что при ведении пациента с билиарным сладжем необходимо вычленять основное заболевание или состояние, предрасполагающее к развитию сладжа. Наиболее важными являются генетические и демографические факторы, особенности питания, состояния, связанные с быстрым снижением массы тела, медикаментозные воздействия, влияющие на состав желчи или функцию желчного пузыря [13].

Вызывая обструкцию путей оттока желчи и панкреатического секрета, билиарный сладж может приводить к развитию тяжелых осложнений — острого холецистита, острого холангита и острого панкреатита [14]. При средней продолжительности наблюдения 21 месяц осложнения развились примерно у четверти пациентов со сладжем: острый акалькулезный и калькулезный холецистит — у 13,4 % (в среднем через 93 дня с момента выявления сладжа), острый панкреатит — у 3,8 % (в среднем через 204 дня), холедохолитиаз — у 1 % пациентов [14]. С этими данными в целом согласуются результаты другого исследования, в котором в течение 6,5–37,5 мес. у 7,1 % пациентов развился острый акалькулезный холецистит, а частота формирования камней достигала 12 % [15]. У пациентов со сладжем в желчном пузыре и исходным наличием типичной билиарной боли риск развития осложнений в течение 5 лет повышен в 2,6 раза и составляет 33,9 % vs. 15,8 % в контрольной когорте со сладжем без боли ($p = 0,021$). Пятилетняя кумулятивная частота развития острого холецистита в когорте с болевыми ощущениями составляет 15,6 % (по сравнению с 5,3 % в контрольной когорте), острого холангита — 15,5 % (5,3 % соответственно), острого панкреатита — 18,4 % (11,1 % соответственно) [16]. Это исследование показывает, что сладж с вероятными воспалительными изменениями и болью несет больший риск развития осложнений.

Острый панкреатит, не связанный с употреблением алкоголя или другими известными факторами, обычно обозначают как «идиопатический»; причиной его развития может послужить билиарный сладж. В панкреатологии наряду со «сладжем» широко применяется термин «микролиты», который затрудняет выделение случаев, когда причиной панкреатита служат уже сформированные камни. Острый билиарный панкреатит, вызванный билиарным сладжем, по тяжести не отличался от вызванного желчными камнями ($p = 0,62$). Частота гипербилирубинемии у пациентов со сладжем и панкреатитом не отличалась от таковой у пациентов с панкреатитом, вызванным обтурацией желчными камнями ($p = 0,36$) [17].

Значительная часть экспертов отметила, что до 50 % случаев идиопатического панкреатита может быть связано с билиарным сладжем или наличием мелких конкрементов [4, 18]. В ряде исследований оценивалась роль холецистэктомии при идиопатическом остром панкреатите в отсутствие явных желчных конкрементов. Многоцентровое рандомизированное исследование показало снижение частоты рецидивов идиопатического острого панкреатита после лапароскопической холецистэктомии. В ходе операции в 58 % случаев обнаружены сладж или очень мелкие конкременты [19]. Результаты другого ретроспективного

исследования подтверждают, что выполнение холецистэктомии после первого приступа идиопатического острого панкреатита значительно снижает частоту рецидивов [20]. Методологическим недостатком этих работ было отсутствие включения эндоУЗИ в протокол исследования у всех пациентов и отсутствие данных о возможной гипертриглицеридемии и лекарственном анамнезе. Однако метаанализ 2020 г. подтвердил, что даже при условии проведения эндоУЗИ и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) частота рецидивов идиопатического панкреатита после холецистэктомии снижается [21]. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия показала сходную эффективность в профилактике новых атак идиопатического панкреатита, что, по всей видимости, обусловлено восстановлением оттока панкреатического сока [22]. По мнению экспертов в области панкреатологии, при подтвержденном сладже и наличии ограничений к проведению лапароскопической холецистэктомии и папиллосфинктеротомии с целью профилактики рецидивов идиопатического панкреатита может применяться урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [4]. На фоне приема УДХК частота рецидивов снижалась у 75 % пациентов, у которых не определялось патологических изменений при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ); это свидетельствует, что причиной рецидивирующего острого панкреатита мог быть билиарный сладж [23].

Диагностика билиарного сладжа

Важно отметить, что диагностика билиарного сладжа базируется на данных инструментальных методов диагностики, прежде всего трансабдоминального УЗИ желчевыводящих путей, хотя в качестве «золотого стандарта» продолжает рассматриваться микроскопия желчи, которая в настоящее время практически не применяется в клинической практике и не входит в стандарты оказания медицинской помощи. Первоначальным этапом обследования на сегодня является трансабдоминальное УЗИ с учетом его относительно низкой стоимости, доступности и неинвазивности. Чувствительность метода в диагностике сладжа желчного пузыря варьирует от 55 до 90 %, в среднем составляя 60 %. Если при УЗИ сладж или камень не обнаружен, но имеются веские клинические данные, позволяющие их заподозрить (в частности, рецидивы идиопатического панкреатита или признаки холангита), необходимо рассмотреть возможность проведения дополнительных исследований, обеспечивающих более надежную визуализацию желчных путей (рис.). Чувствительность эндоУЗИ в диагностике сладжа превышает 90 %. Диагностическая точность МРХПГ недостаточно изучена, чувствительность ЭРХПГ составляет 67–76 % [4, 6].

Профессор Н.Н. Ветшева отметила, что термины «микролит» и «микролитиаз» не следует применять в описании изменений в просвете желчного пузыря при трансабдоминальном УЗИ. Наличие

Рисунок. План обследования и тактика ведения при билиарном сладже
Figure. Examination plan and management tactics for biliary sludge

гиперэхогенной структуры 3–5 мм с акустической тенью должно характеризоваться как конкремент.

Трансабдоминальное УЗИ обладает ограниченной чувствительностью (55–59 %) и специфичностью в выявлении билиарного сладжа и мелких конкрементов в общем желчном протоке [3, 24, 25]. В связи с этим, согласно действующим клиническим рекомендациям, при наличии эпизодов билиарной боли, расширения холедоха или недостаточной информативности УЗИ для оценки конкрементов целесообразно выполнение МРХПГ, а в качестве альтернативного или дополнительного метода — эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны [25]. Эти методы характеризуются высокой диагностической ценностью в выявлении холедохолитиаза (включая конкременты до 5 мм) и стриктур желчных протоков (чувствительность достигает 93–98 %, при этом чувствительность эндо УЗИ несколько выше). МРХПГ и эндоУЗИ также обеспечивают точную оценку состояния поджелудочной железы [12]. Д.м.н. Е.В. Парфенчикова и к.м.н. Е.Г. Солоницын отметили, что использование эндоУЗИ значительно снижает риск общих осложнений ЭРХПГ. Биохимические показатели крови не являются надежными предикторами холедохолитиаза [26]. Выполняя эндоУЗИ в первую очередь, можно безопасно избежать ЭРХПГ у двух третей пациентов с подозрением на конкременты в общем желчном протоке [27]. Рекомендации ASGE указывают на необходимость выполнения эндоскопической ультрасонографии или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии пациентам с острым панкреатитом с целью отбора пациентов для проведения лечебной ЭРХПГ [28].

Таким образом, эксперты подчеркивают, что при наличии клинических проявлений, характерных для осложнений ЖКБ, расширении общего желчного протока, выявлении конкрементов в общем желчном протоке рекомендуется проведение дополнительной диагностики с применением МРХПГ и/или эндоскопического УЗИ.

Естественное течение билиарного сладжа и его возможная связь с ЖКБ

В ходе Совета экспертов состоялась дискуссия о связи билиарного сладжа и ЖКБ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой частоте обратимого сладжа; с другой стороны, в части случаев формируются желчные камни. Например, в ретроспективном исследовании (n = 104) со средним периодом наблюдения 21 месяц сладж разрешился в 83 % случаев, камни в желчном пузыре образовались у 8,6 % пациентов [14]. Проспективное исследование (n = 96) с медианным периодом наблюдения 37,8 месяца показало, что сладж разрешался и не рецидивировал у 17,7 %, разрешался и рецидивировал у 60,4 %; камни образовались у 8,3 % участников [29]. Крупное исследование (n = 3254) показало, что у беременных нередко отмечается формирование и обратное развитие сладжа, а также желчных камней; после родоразрешения у 4,2 % женщин продолжали обнаруживаться сладж или камни; 0,8 % женщинам была выполнена холецистэктомия в течение ближайшего года.

На основе предложенной ранее классификации ЖКБ [11] профессор С.Н. Мехтиев предложил создать обновленную классификацию, в которой билиарный сладж будет оставаться первой стадией ЖКБ, а также выделена стадия ЖКБ после холецистэктомии. Правомочность этого можно обосновать тем, что билиарный сладж и ЖКБ имеют практически идентичные факторы риска; в экспериментальных моделях образование желчных камней проходит стадию сладжа, клинические наблюдения также свидетельствуют о возможной трансформации сладжа в желчные камни; ЖКБ и билиарный сладж вызывают сходные осложнения. Однако взгляд на билиарный сладж как на первую стадию ЖКБ был разделен не всеми участниками совета в связи с высокой частотой обратимого сладжа и отсутствием камнеобразования.

На данном этапе предложено рассматривать билиарный сладж скорее как фактор риска или особую форму ЖКБ. Профессор К.Л. Райхельсон поставила вопрос о разработке более полной классификации билиарного сладжа, в которой были бы четко указаны предрасполагающие факторы, особенности течения и развитие осложнений. Исходя из этого, можно было бы вычленять формы сладжа, склонные к прогрессированию в ЖКБ и подлежащие более активному наблюдению. Именно в этой связи экспертами была отмечена необходимость отнесения билиарного сладжа к стадии, предстадии или особой форме ЖКБ. Это предложение имеет также и очевидный риск гипердиагностики ЖКБ.

К.м.н. Ю.А. Кучерявый предложил разработать балльную систему оценки билиарного сладжа исходя из факторов риска и прочих показателей. Такая шкала помогла бы врачам оценивать потенциальную обратимость сладжа и вычленять формы сладжа, которые заслуживают активного лечения и/или динамического наблюдения. Для создания такой валидизированной шкалы необходимо провести особую аналитическую работу.

Тактика ведения

Очень важно выделять потенциально обратимые факторы риска и направить усилия на их устранение, что позволяет добиться разрешения сладжа (табл. 1). Обратное развитие особенно четко прослеживается в отношении сладжа, возникающего при беременности, а также при устранении механического препятствия оттоку желчи [5].

В текущих российских клинических рекомендациях по ЖКБ билиарный сладж упоминается как состояние, которое может предшествовать ЖКБ. При решении вопроса о том, необходимо

ли лечебное вмешательство по поводу билиарного сладжа в конкретной ситуации, важно определить факторы риска и состояния, которые способствовали развитию сладжа, и предпринять попытки их модификации. Модификация факторов риска в ряде случаев может привести к исчезновению сладжа. При развитии осложнений выполняются хирургические вмешательства [30]. При отсутствии у пациента со сладжем клинических симптомов, свидетельствующих о поражении желчевыводящих путей и поджелудочной железы, в ряде стран принято придерживаться тактики наблюдения без лечения; активный скрининг сладжа в отсутствие симптомов также не проводится [31].

Однако обоснован и другой подход — меры по консервативному растворению сладжа с целью профилактики камнеобразования и предотвращения осложнений. Единственным лекарственным препаратом, для которого показана способность вызывать растворение билиарного сладжа, является УДХК. Ее лечебное действие основано на способности к угнетению синтеза холестерина, а также, предположительно, снижению абсорбции холестерина в кишечнике.

Таким образом, УДХК может способствовать снижению концентрации холестерина в желчи. Высокая гидрофильность УДХК может препятствовать осаждению кристаллов холестерина в желчи. При повышении концентрации УДХК в желчи на фазовой диаграмме, отражающей соотношение основных компонентов и реологию желчи, происходит расширение правой двухфазной зоны (содержащей везикулы и мицеллы), что отражает подавление образования твердых кристаллов [32]. УДХК способствует выведению избытка холестерина из мышечных клеток желчного пузыря, что отражается в нормализации их реакции на сократительные стимулы [33].

Кроме того, УДХК умеренно стимулирует холерез за счет улучшения выведения желчных кислот посредством апикального транспортера желчных кислот (bile salt export pump, BSEP) и секреции бикарбонатов билиарным эпителием. Такое действие может оказаться полезным в лечении билирубинового сладжа. Холерез способствует созданию защитного «бикарбонатного зонта» на поверхности билиарного эпителия [34]. Согласно инструкции по медицинскому применению УДХК назначают в дозе 10 мг/кг/сут. на период 6–24 месяцев, дополнительно можно рекомендовать прием спазмолитика с целью улучшения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Через 3–4 месяца от начала лечения проводится промежуточный УЗ-контроль. По данным отечественных авторов, частота разрешения билиарного сладжа через 3 месяца применения УДХК составила от 19 до 49 %, через 6 месяцев — от 60,9 до 82,9 %, через 12 месяцев — от 70,7 до 91,4 % (в зависимости от применяемых препаратов) [35].

Метаанализ 6 исследований (n = 671) показал, что обобщенная частота растворения сладжа в течение 3 месяцев достигает 52 %, в течение 6 месяцев — 78,2 % в случаях применения генерических препаратов УДХК; при применении оригинального препарата из Германии — 88,4 % [36]. В многоцентровом обсервационном наблюдательном исследовании с применением УДХК (Урдокса®) в составе комплексной терапии при билиарном сладже (n = 1056) показана регрессия билиарного сладжа у 89,8 % пациентов через 6 месяцев терапии. К шестому месяцу наблюдения отмечено значительное уменьшение доли пациентов с болезненностью при пальпации в проекции желчного пузыря — с 36,1 до 0,04 %. Отмечено достоверное улучшение показателей качества жизни пациентов по данным опросника SF-36. На протяжении всего периода исследования отмечалась высокая приверженность пациентов к лечению (83,3–90,1 %) [37].

В связи с наличием сопутствующей патологии, преимущественно метаболически ассоциированной жировой болезни печени, у 16,7 % пациентов исходно определялась повышенная активность сывороточных аминотрансфераз, у 7,3 % — уровень общего билирубина, у 3,1 % — активность щелочной фосфатазы, у 16,8 % — активность гамма-глутамилтранспептидазы. У подавляющего большинства пациентов эти показатели нормализовались на фоне терапии УДХК. 16,8 % пациентов с исходно повышенными показателями печеночных ферментов удалось достичь нормализации этих показателей к шестому месяцу терапии препаратом Урдокса®, что, вероятно, объясняется позитивным влиянием УДХК на течение неалкогольной жировой болезни печени, часто сопровождающей билиарный сладж и ЖКБ [37]. Только в 0,003 % случаев зарегистрировано нежелательное явление, отмеченное как связанное с приемом УДХК, — преходящая хологенная диарея [37].

Эксперты высказывали мнение о том, каким конкретно категориям пациентов с билиарным сладжем наиболее обосновано назначение УДХК. В частности, если сладж не разрешается спонтанно и семейный анамнез пациента отягощен по ЖКБ, назначение УДХК, вероятно, обосновано даже в отсутствие клинических симптомов. Разработка балльной системы оценки билиарного сладжа могла бы помочь в отборе кандидатов на лечение.

В пользу обоснованности назначения УДХК при сладже свидетельствует и ее эффективность даже на стадии камнеобразования, но при условии небольшого размера камней и отсутствия заметного содержания кальция в их составе. Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований (n = 819) показал, что монотерапия УДХК в низкой (<7 мг/кг/сут.) и более высокой дозе (≥7 мг/кг/сут.) на протяжении > 6 месяцев позволяет достичь растворения рентген-негативных желчных камней в 37,3 % случаев [38]. В ходе исследований не было отмечено серьезных побочных

эффектов УДХК; единственным нежелательным явлением была диарея, которая развивалась у 2–9 % пациентов [39]. УДХК снижает риск образования желчных конкрементов после бариатрических операций на 73 %, и по современным рекомендациям ее следует назначать в дозе 500–600 мг в сутки в течение 6 месяцев всем пациентам после подобных вмешательств [40]. Высокий риск рецидива камнеобразования (25–64 % по истечении 5 лет и 49–80 % — по истечении 10 лет) служит оправданием для отказа от включения рекомендаций по медикаментозному литолизу с помощью УДХК в ряд национальных руководств по лечению ЖКБ. Однако, вероятно, повторное профилактическое назначение УДХК могло бы способствовать снижению риска рецидива камнеобразования.

На основании литературных данных и практических рекомендаций российских и зарубежных консенсусов, принята следующая резолюция Совета экспертов:

1. Трансабдоминальное УЗИ является основным методом диагностики билиарного сладжа. МРТ, КТ и эндоУЗИ могут быть применены как дополнительные методы.

2. Билиарный сладж при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании — это эхогенное содержимое в полости желчного пузыря без четкой акустической тени, смещаемое при перемене положения тела без фрагментации на мелкодисперсные частицы. *Гиперэхогенная структура с четкой акустической тенью должна трактоваться как конкремент.*

3. Определение билиарного сладжа учитывает только его локализацию в желчном пузыре, любое эхогенное содержимое билиарного тракта иной локализации (вне желчного пузыря) должно расцениваться как показание для дальнейшего обследования (МРХПГ и/или эндоУЗИ) с решением вопроса о хирургическом вмешательстве.

4. Необходимо повышать грамотность врачей УЗ-диагностики, терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, хирургов в отношении правильного описания и интерпретации УЗ-картины билиарного сладжа.

5. Учитывая вероятность развития осложнений и его прогрессирования в ЖКБ, при билиарном сладже целесообразно проводить комплексную оценку риска у каждого конкретного пациента, с обязательным динамическим наблюдением.

6. Необходима модификация классификации билиарного сладжа, ассоциированного и не ассоциированного с ЖКБ, с учетом всех факторов риска.

7. Динамическое наблюдение за пациентом с билиарным сладжем без клинической симптоматики должно осуществляться с учетом совокупности факторов риска прогрессирования ЖКБ с помощью УЗИ с частотой раз в 3–6 месяцев.

8. Частота трансформации билиарного сладжа в ЖКБ, а также риск осложнений диктует не только необходимость динамического наблюдения за пациентами, но и целесообразность применения лекарственной терапии препаратами УДХК, которая должна назначаться с учетом совокупности факторов риска и УЗ-картины.

9. Пациентам с выявленным билиарным сладжем без клинической симптоматики следует рекомендовать диету и динамический УЗИ-контроль каждые 3 месяца, при сохранении сладжа показано назначение литолитической терапии УДХК.

10. Пациентам с билиарным сладжем и наличием клинической симптоматики, но отсутствием желчных колик, рекомендуется лекарственная терапия УДХК в дозе 8–15 мг/кг/сут. с оценкой эффективности через 3–6 месяцев с помощью УЗИ.

11. Данные по безопасности применения УДХК позволяют назначать препарат длительно — до 12 и более месяцев, с УЗ-контролем через 3–6 месяцев. Наличие бессимптомных конкрементов желчного пузыря (в том числе рентген-позитивных) не является ограничением к применению УДХК при наличии других показаний к ее назначению (билиарный сладж, холестатические заболевания, жировая болезнь печени, лекарственное поражение печени и др.).

12. С целью эффективного наблюдения за течением билиарного сладжа, оценки риска камнеобразования и развития осложнений целесообразно разработать балльную шкалу оценки риска прогрессирования билиарного сладжа.

13. Клинические рекомендации Минздрава РФ по ЖКБ следует дополнить разделами, посвященными диагностике и лечению билиарного сладжа.

Литература / References

1. *Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al.* Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
2. *O'Morain N., O'Morain C.* The burden of digestive disease across Europe: Facts and policies. *Dig Liver Dis.* 2019;51(1):1–3. DOI: 10.1016/j.dld.2018.10.001
3. *Quispel R., Schutz H.M., Hallensleben N.D., Bhalla A., Timmer R., van Hooft J.E., et al.* Do endosonographers agree on the presence of bile duct sludge and the subsequent need for intervention? *Endosc Int Open.* 2021;9(6):E911–7. DOI: 10.1055/a-1452-8919
4. *Żorniak M., Sirtl S., Beyer G., Mahajan U.M., Bretthauer K., Schirra J., et al.* Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis. *Gut*. 2023;72(10):1919–26. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327955
5. *Wang H.H., Li T., Portincasa P., Ford D.A., Neuschwander-Tetri B.A., Tso P., et al.* New insights into the role of Lith genes in the formation of cholesterol-supersaturated bile. *Liver Res.* 2017;1(1):42–53. DOI: 10.1016/j.livres.2017.05.005
6. *Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М.* Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):94–103. [*Shulpeko-*

va Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M. Functional disorders of the biliary tract and cholelithiasis: Analysis of a possible relationship. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):94–103. (In Russ.)].DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
7. *Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W., et al.* Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14(7):778–82. DOI: 10.1038/nm1785
8. *Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J., Matsumoto A.M., Lee S.P.* Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology.* 2005;41(2):359–65. DOI: 10.1002/hep.20534
9. *Dikopoulos N., Weidenbach H., Adler G., Schmid R.M.* Lipopolysaccharide represses cholesterol 7-alpha hydroxylase and induces binding activity to the bile acid response element II. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(1):58–64. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01079.x
10. *Jüngst C., Kullak-Ublick G.A., Jüngst D.* Microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1053–62. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.03.007
11. *Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В.* Литолитический и гипохолестеринемический эффекты урсотерапии при холестерин-ассоциированной патологии желчного пузыря. *Consilium Medicum.* 2011;13(8):28–32. [*Ilchenko A.A., Drozhzhina Yu.V.* Litholytic and hypocholesterolemic effects of ursotherapy in cholesterol-associated gallbladder pathology. *Consilium Medicum.* 2011;13(8):28–32. (In Russ.)].
12. *Saglam A., Derwig I., Sezik M., Tuncer S.C., Ozcil M.D., Kasap B., et al.* The incidence of biliary sludge in first trimester pregnancies with hyperemesis gravidarum and its effect on the course of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):1775–81. DOI: 10.1080/01443615.2022.2038106
13. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2024. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Gallstone disease. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1
14. *Hill P.A., Harris R.D.* Clinical importance and natural history of biliary sludge in outpatients. *J Ultrasound Med.* 2016;35(3):605–10. DOI: 10.7863/ultra.15.05026
15. *Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T., Tudyka J., Wechsler J.G.* Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology.* 1994;20(2):291–4.
16. *Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H.* Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(7):594–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000202
17. *Sirtl S., Bretthauer K., Ahmad M., Hohmann E., Schmidt V.F., Allawadhi P., et al.* Severity of gallstone-, sludge-, or microlithiasis-induced pancreatitis — all of the same? *Pancreas.* 2024;53(8):e633–40. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002349
18. *Aronen A., Guilabert L., Hadi A., Kiudelis V., Panaitescu A., Wlodarczyk B., et al.* Idiopathic acute pancreatitis (IAP) — a review of the literature and algorithm proposed for the diagnostic work-up of IAP. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2024;9:71. DOI: 10.21037/tgh-23-125
19. *Räty S., Pulkkinen J., Nordback I., Sand J., Victorzon M., Grönroos J., et al.* Can laparoscopic cholecystectomy prevent recurrent idiopathic acute pancreatitis?: A prospective randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2015;262(5):736–41. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001469
20. *Stevens C.L., Abbas S.M., Watters D.A.* How does cholecystectomy influence recurrence of idiopathic acute pancreatitis? *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):1997–2001. DOI: 10.1007/s11605-016-3269-x
21. *Umans D.S., Hallensleben N.D., Verdonk R.C., Bouwense S.A.W., Fockens P., van Santvoort H.C., et al.* Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: Systematic review and meta-analysis. *Br J Surg.* 2020;107(3):191–9. DOI: 10.1002/bjs.11429
22. *Chebli J.M., Duarte Gaburri P., Meirelles de Souza A.F., de Castro Ferreira L.E., Andrade Chebli L., Ferrari A.P. Jr., et al.* "Idiopathic" acute pancreatitis due to sphincterotomy in high-risk patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):3008–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03232.x
23. *Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F.* Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1702–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02292.x
24. *Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H.* Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(7):594–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000202
25. *Ko C.W., Sekijima J.H., Lee S.P.* Biliary sludge. *Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):301–11. DOI: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016
26. *Anderloni A., Galeazzi M., Ballarè M., Pagliarulo M., Orsello M., Del Piano M., et al.* Early endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis: A prospective pilot study. *World J Gastroenterol.* 2015;21(36):10427–34. DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10427
27. *Liu C.L., Fan S.T., Lo C.M., Tso W.K., Wong Y., Poon R.T., et al.* Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: A prospective randomized study *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1238–44. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00619-1
28. *ASGE Standards of Practice Committee; Maple J.T., Ben-Menachem T., Anderson M.A., Appalaneni V., Banerjee S., Cash B.D., et al.* The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1–9. DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.041
29. *Lee S.P., Maher K., Nicholls J.F.* Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology.* 1988;94(1):170–6. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90626-9
30. *Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q.* Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res.* 2018;2(4):186–99. DOI: 10.1016/j.livres.2018.10.001
31. *Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol.* 2023;58(9):801–33. DOI: 10.1007/s00535-023-02014-6.
32. *Wang D.Q., Carey M.C.* Complete mapping of crystallization pathways during cholesterol precipitation from model bile: Influence of physical-chemical variables of pathophysiologic relevance and identification of a stable liquid crystalline state in cold, dilute and hydrophilic bile salt-containing systems. *J Lipid Res.* 1996;37(3):606–30.
33. *Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007;56(6):815–20. DOI: 10.1136/gut.2006.109934
34. *Решетняк В.И., Маев И.В.* Механизм повреждения мелких холангиоцитов при первичном билиарном холангите. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(2):72–84. [*Reshetnyak V.I., Maev I.V.* Mechanism of damage to small cholangiocytes in primary biliary cholangitis. *Effective Pharmacotherapy.* 2024;20(2):72–84. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-72-84
35. *Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г.* Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач.* 2019;4:80–3. [*Khlynov I.B., Akimenko R.I., Gurikova I.A., Loseva M.E., Marchenko O.G.* Biliary sludge: Experience of therapy in real clinical practice. *Lechaschi Vrach.* 2019;4:80–3. (In Russ.)].
36. *Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В.* Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа. *Consilium Medicum.* 2022;24(12):860–4. [*Kucheryavy Yu.A., Cheremushkin S.V.* Evaluation of the therapeutic efficacy of the reference drug ursode-

oxycholic acid and its analogs in dissolving biliary sludge. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860–4. (In Russ.)].
37. *Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В.* Влияние урсодезоксихолевой кислоты на симптомы и качество жизни пациентов с билиарным сладжем (исследование АУРА). *РМЖ*. 2024;6:26–30. [*Reichelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V.* Ursodeoxycholic acid effect on the symptoms and life quality of patients with biliary sludge (AURA study). *RMJ*. 2024;6:26–30. (In Russ.)].
38. *May G.R., Sutherlandt L.R., Shaffer E.A.* Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: A meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(2):139–48. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x
39. *Hempfling W., Dilger K., Beuers U.* Systematic review: Ursodeoxycholic acid — adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x
40. *Sharma A., Shanti H., Nageswaran H., Best L.M.J., Patel A.G.* Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones formation in bariatric patients — a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Obes Surg*. 2023;33(12):4115–24. DOI: 10.1007/s11695-023-06893-9

Сведения об авторах

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальных основ клинической медицины 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: SRAbdulhakov@kpfu.ru;
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9542-3580

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

Васнев Олег Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: o.vasnev@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9116-9693

Ветшева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: n.vetsheva@mail.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9017-9432

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, 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).

Information about the authors

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Fundamental Basics of Clinical and Internal Medicine, 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: SRAbdulhakov@kpfu.ru;
420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9542-3580

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Bile Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Faculty of Medicine of the Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.
Contact information: dbordin@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov Highway, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

Oleg S. Vasnev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Tech Surgery and Surgical Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: o.vasnev@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov Highway, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9116-9693

Natalia N. Vetsheva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: n.vetsheva@mail.ru;
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9017-9432

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

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

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, научный руководитель отделения гастроэнтерологии, АО «Ильинская больница».
Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., городской округ Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7760-2091

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач, ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт».
Контактная информация: sabirm@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Университетской клинической больницы № 2 по науке и инновационной деятельности, 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

Парфенчикова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: e.bystrovskaya@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6972-8644

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: rumyantseva_d_e@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7048-0538

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

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Docent, Scientific Director of the Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital.
Contact information: proped@mail.ru;
143421, Moscow region, Krasnogorsk urban district, Glukhovo village, Rublevskoye Predmestye str., 2, build. 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7760-2091

Sabir N. Mekhtiev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Chief Physician, Gastroenterology Centre “Expert”.
Contact information: sabirm@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L’va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Science and Innovation in University Clinical Hospital No. 2, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

Elena V. Parfenchikova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: e.bystrovskaya@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov Highway, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6972-8644

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Dietetics, Saint Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L’va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Physician at the De-partment of Gastroenterology of V.Kh. Vasilenko Clinic of Pro-paedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: rumyantseva_d_e@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 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

Солоницын Евгений Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-эндоскопист, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sevgen@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0794-232X

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6819-0889

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, 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: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

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

Evgeny G. Solonitsyn — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Saint Petersburg State University; Endoscopist, V.A. Almazov National Medical Research Center.
Contact information: sevgen@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st line of Vasilievsky Island, 8a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0794-232X

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

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 12.09.2025 Принята: 10.10.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 12.09.2025 Accepted: 10.10.2025 Published: 31.10.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40
UDC 616.366-003.7-07

CC BY NC ND

Classification, Diagnosis, and Management of Patients with Biliary Sludge and Early-Stage Cholelithiasis (Literature Review and Expert Council Resolution)

Sayar R. Abdulkhakov[1,2], Dmitry S. Bordin[3,4,5], Oleg S. Vasnev[3], Natalia N. Vetsheva[6], Oksana Yu. Zolnikova[7], Yury A. Kucheryavyy[8], Sabir N. Mekhtiev[9,10], Alexey V. Okhlobystin[7], Elena V. Parfenchikova[3], Karina L. Raikhelson[9,11], Diana E. Rumyantseva[7], Vladimir I. Simanenkov[12], Evgeny G. Solonitsin[11,13], Elena N. Shirokova[7], Yulia O. Shulpekova[7]*

[1] *Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation*
[2] *Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation*
[3] *Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation*
[4] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*
[5] *Tver State Medical University, Tver, Russian Federation*
[6] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*
[7] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[8] *Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation*
[9] *Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[10] *Gastroenterological Centre Expert, Saint Petersburg, Russian Federation*
[11] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[12] *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation*
[13] *V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation*

Background. On May 20, 2025, a Council of Experts was held in Moscow. The aim of the meeting was to discuss current understanding of the pathogenesis and clinical significance of biliary sludge.

Key points. The following definition of biliary sludge has been established: echogenic fluid within the gallbladder cavity without a clear acoustic shadow, which shifts with changes in body position without fragmentation into fine particles. The absence of an acoustic shadow distinguishes sludge from gallstones. The International Consensus of Experts in Pancreatobiliary Diseases (2023) proposed distinguishing between biliary sludge, microlithiasis (echogenic stones ≤ 5 mm with acoustic shadowing), and larger gallstones in the gallbladder and/or ducts. When managing a patient with biliary sludge, it is important to identify the underlying disease or condition predisposing to the development of sludge. The most important factors are genetic and demographic ones, dietary habits, conditions associated with rapid weight loss, and medications that affect bile composition or gallbladder function. Biliary sludge can be asymptomatic, with dyspeptic symptoms, or lead to complications typical of gallstones. Some data suggest that sludge is associated with idiopathic pancreatitis. The primary diagnostic method for sludge is transabdominal ultrasound. If clinical manifestations characteristic of cholelithiasis complications develop, the common bile duct becomes dilated, or stones are detected in the common bile duct, additional diagnostic testing using magnetic resonance cholangiopancreatography and/or endoscopic ultrasound is recommended. Clinical observations also suggest the potential for sludge to transform into gallstones. However, the view that biliary sludge is the first stage of gallstone disease was not shared by all Council members due to the high incidence of reversible sludge. At this stage, it is proposed to consider biliary sludge more as a risk factor or a specific form of gallstone disease. The only medication shown to dissolve biliary sludge is ursodeoxycholic acid.

Conclusion. The Expert Council adopted a resolution, the provisions of which emphasize the need for accurate diagnosis, individual assessment of risk factors for the development of biliary sludge, the feasibility of developing a scoring system for assessing biliary sludge, determining the location of ursodeoxycholic acid therapy for sludge, and the need to supplement the Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health for the diagnosis and treatment of cholelithiasis with sections devoted to the diagnosis and treatment of biliary sludge.

Keywords: biliary sludge, cholesterol, lithogenic bile, ursodeoxycholic acid

Conflict of interest: the Expert Council was held with the support of Binnopharm Group.

For citation: Abdulkhakov S.R., Bordin D.S., Vasnev O.S., Vetsheva N.N., Zolnikova O.Yu., Mekhtiev S.N., Okhlobystin A.V., Parfenchikova E.V., Raikhelson K.L., Rumyantseva D.E., Simanenkov V.I., Solonitsin E.G., Shirokova E.N., Shulpekova Yu.O.

Classification, Diagnosis, and Management of Patients with Biliary Sludge and Early-Stage Cholelithiasis (Literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):28–40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40

Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

С.Р. Абдулхаков[1,2], Д.С. Бордин[3,4,5], О.С. Васнев[3], Н.Н. Ветшева[6], О.Ю. Зольникова[7], Ю.А. Кучерявый[8], С.Н. Мехтиев[9,10], А.В. Охлобыстин[7], Е.В. Парфенчикова[3], К.Л. Райхельсон[9,11], Д.Е. Румянцева[7], В.И. Симаненков[12], Е.Г. Солоницын[11,13], Е.Н. Широкова[7], Ю.О. Шульпекова[7]*

[1] *ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация*
[2] *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация*
[3] *ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация*
[4] *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[5] *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация*
[6] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[7] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*
[8] *АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация*
[9] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[10] *ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[11] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[12] *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[13] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Введение. 20 мая 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, основной целью которого было обсуждение современных представлений о патогенезе и клиническом значении билиарного сладжа.

Основные положения. Утверждено следующее определение билиарного сладжа — эхогенное содержимое в полости желчного пузыря без четкой акустической тени, смещающееся при перемене положения тела без фрагментации на мелкодисперсные частицы. Отсутствие акустической тени отличает сладж от желчных конкрементов. Международный Консенсус экспертов в области панкреатобилиарных заболеваний (2023 г.) предложил разграничивать билиарный сладж, микролитиаз (эхогенные камни ≤ 5 мм с акустической тенью) и более крупные желчные камни в желчном пузыре и/или протоках. При ведении пациента с билиарным сладжем необходимо вычленять основное заболевание или состояние, предрасполагающее к развитию сладжа. Наиболее важны генетические и демографические факторы, особенности питания, состояния, связанные с быстрым снижением массы тела, медикаментозные воздействия, влияющие на состав желчи или функцию желчного пузыря. Билиарный сладж может протекать бессимптомно, с диспепсическими явлениями, а также приводить к развитию осложнений, характерных для желчнокаменной болезни. Некоторые данные свидетельствуют, что сладж ассоциирован с идиопатическим панкреатитом. Основной метод диагностики сладжа — трансабдоминальное УЗИ. При развитии клинических проявлений, характерных для осложнений желчнокаменной болезни, расширении общего желчного протока, выявлении конкрементов в общем желчном протоке рекомендуется проведение дополнительной диагностики с применением магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и/или эндоскопического УЗИ. Клинические наблюдения также свидетельствуют о возможной трансформации сладжа в желчные камни, однако взгляд на билиарный сладж как на первую стадию желчнокаменной болезни был разделен не всеми участниками Совета в связи с высокой частотой обратимого сладжа. На данном этапе предложено рассматривать билиарный сладж скорее как фактор риска или особую форму желчнокаменной болезни. Единственным лекарственным препаратом, для которого показана способность вызывать растворение билиарного сладжа, является урсодезоксихолевая кислота.

Заключение. В ходе Совета экспертов была принята резолюция, положения которой подчеркивают необходимость корректной диагностики, индивидуальной оценки факторов риска развития билиарного сладжа, целесообразности разработки балльной системы оценки билиарного сладжа, определения места терапии сладжа урсодезоксихолевой кислотой и необходимости дополнения клинических рекомендаций Минздрава РФ по диагностике и лечению желчнокаменной болезни разделами, посвященными диагностике и лечению билиарного сладжа.

Ключевые слова: билиарный сладж, холестерин, литогенная желчь, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: Совет экспертов проведен при поддержке Биннофарм Групп.

Для цитирования: Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Васнев О.С., Ветшева Н.Н., Зольникова О.Ю., Кучерявый Ю.А., Мехтиев С.Н., Охлобыстин А.В., Парфенчикова Е.В., Райхельсон К.Л., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Солоницын Е.Г., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О. Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):28–40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40

Introduction

On May 20, 2025, a Council of Experts was convened in Moscow with the aim of discussing current understandings of the pathogenesis and clinical significance of biliary sludge. The issue of the tactics of managing patients with biliary sludge (from Latin: “biliaris” meaning “bilious”, and from English “sludge” meaning “mud”, “silt” or “suspension”) and its association with cholelithiasis (or gallstone disease, GSD) remains very relevant. The generalisation of accumulated experience is complicated by the fact that studies sometimes define biliary sludge differently, confuse the concepts of sludge and microlithiasis, analyse different categories of patients, and use different diagnostic methods (ultrasound, bile microscopy, etc.).

Definition of biliary sludge

The concept of “biliary sludge” arose at the end of the 20th century in connection with the introduction of transabdominal ultrasound into clinical practice. For a considerable period, it was accepted that the distinction between biliary sludge and microlithiasis resided exclusively in the diagnostic approach employed: the presence of biliary sludge was detected using ultrasound, and the presence of microlithiasis was determined by microscopic examination of bile. In the medical literature, these terms have frequently been used interchangeably [1, 2]. However, in recent decades, the view on biliary sludge has changed, which is associated with the active use of endosonography (endoscopic ultrasound, endoUS). In some cases, the term “biliary sludge” may refer to any pathological changes in the contents of the gallbladder. An analysis of literary data shows that there are still no uniform criteria for defining not only biliary sludge, but also microlithiasis [1, 2]. A clinical study which involved 41 experts in endosonography demonstrated that even among these specialists, no consensus was reached on the diagnostic criteria for biliary sludge and microlithiasis [3]. This terminological ambiguity has the potential to give rise to disagreements between physicians, which in turn affects the choice of treatment strategy by gastroenterologists and surgeons.

The Committee of the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine has approved the following definition of biliary sludge: echogenic contents in the cavity of the gallbladder without a clear acoustic shadowing, shifting with a change in body position without fragmentation into fine particles. The absence of acoustic shadowing distinguishes sludge from biliary calculi.

The International Consensus of Experts in Pancreatobiliary Diseases (2023) proposed to differentiate between biliary sludge (discrete hyperechoic contents without acoustic shadowing), microlithiasis (echogenic stones ≤ 5 mm in size with acoustic shadowing) and larger gallstones in the gallbladder and/or ducts (size > 5 mm with acoustic shadowing) [4].

Professor N.N. Vetsheva emphasised the necessity of interpreting hyperechoic structures measuring 3 to 5 mm with an acoustic shadowing as a calculus. The terms “microlith” and “microlithiasis” should not be used when describing the gallbladder lumen during ultrasound examination. These terms originated from studies on endoscopic interventions in pancreatology and have little practical application; if an acoustic shadowing is present on ultrasound, the image should be interpreted as consistent with cholelithiasis. Sludge should also be distinguished from “suspension” which is characterised by the presence of minute echogenic structures against an anechoic contents within the gallbladder, which appear to be suspended or in the form of sediment that disintegrates into individual suspended particles when the patient’s body position changes. In certain instances, the sludge zone may exhibit immobility, yet be avascular as determined by colour Doppler imaging, which distinguishes it from a tumour.

Consequently, experts adopted the following definition of biliary sludge: echogenic contents in the gallbladder cavity, determined by ultrasound, without a clear acoustic shadow and shifting with a change in body position without fragmentation into fine particles.

Pathogenesis and risk factors

Risk factors for the development of biliary sludge are generally similar to those for cholelithiasis (Table) [5–7]. The most common causes of biliary sludge, like cholelithiasis, are sudden weight loss, pregnancy, and metabolic dysfunction with insulin resistance. Patients with metabolic dysfunction frequently exhibit excessive development of visceral adipose tissue, arterial hypertension, signs of fatty liver disease, impaired glucose tolerance, and Frederiksen type IIb and IV dyslipidaemia.

Table. Risk factors for the development of biliary sludge
Таблица. Факторы риска развития билиарного сладжа

Groups of factors ***Группы факторов***	**Diseases and conditions** ***Заболевания и состояния***
Factors contributing to impaired gallbladder emptying *Факторы, способствующие нарушению опорожнения желчного пузыря*	▪ Pregnancy / *Беременность* ▪ Insulin resistance / *Инсулинорезистентность* ▪ Surgical interventions on the upper gastrointestinal tract (impaired cholecystokinin production) *Оперативные вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (нарушение продукции холецистокинина)* ▪ Mechanical obstructions (stents, stenosis, tumors, large cystic duct stump) *Механические препятствия (стенты, стенозы, опухоли, большая культя пузырного протока)* ▪ Gallbladder dysfunction / *Дисфункция желчного пузыря* ▪ The patient's critical condition, development of acute calculous cholecystitis *Критическое состояние пациента, развитие острого акалькулезного холецистита* ▪ Prolonged fasting, total parenteral nutrition, very low calorie diet *Длительное голодание, полное парентеральное питание, очень низкокалорийное питание* ▪ Use of drugs that slow motility: glugo-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonists, octreotide, estrogens, opioids *Применение лекарств, замедляющих моторику: агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида октреотид, эстрогены, опиоиды*
Increased levels of deconjugated bilirubin in bile *Повышение содержания деконъюгированного билирубина в желчи*	▪ Hemolysis / *Гемолиз* ▪ All conditions in which there is infection of the bile ducts or increased intestinal permeability *Все состояния, при которых наблюдается инфицирование желчных путей или повышение кишечной проницаемости*
Increased secretion of cholesterol into bile *Повышение секреции холестерина в желчь*	▪ Insulin resistance / *Инсулинорезистентность* ▪ Carriage of lithogenic genes (Lith) / *Носительство генов литогенности (Lith)* ▪ Pregnancy / *Беременность* ▪ Taking estrogens, fibrates / *Прием эстрогенов, фибратов* ▪ "Western" type of nutrition / *«Западный» тип питания* ▪ Rapid weight loss (> 10 % in 3 months) *Быстрое похудание (> 10 % за 3 месяца)* ▪ Slowing down of intestinal motility (increased absorption of cholesterol) *Замедление кишечной моторики (повышение всасывания холестерина)*
Deficiency of bile acids and phospholipids in bile *Дефицит желчных кислот и фосфолипидов в желчи*	▪ Liver diseases / *Заболевания печени* ▪ Diseases affecting the terminal part of the small intestine *Заболевания с поражением терминального отдела тонкой кишки* ▪ Insulin resistance / *Инсулинорезистентность* ▪ Carriage of the ABCB4 (MDR3) gene mutation (clinically, it may also manifest as intrahepatic biliary stones, intrahepatic cholestasis of pregnancy, progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis, and recurrent pancreatitis) *Носительство мутации гена ABCB4 (MDR3) (клинически может проявляться также образованием внутрипеченочных желчных камней, внутрипеченочным холестазом беременных, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом, доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом, рецидивирующим панкреатитом)* ▪ Bile tract infection (conversion of primary bile acids to secondary bile acids) *Инфекция желчных путей (преобразование первичных желчных кислот во вторичные)*
Additional nucleating agents *Дополнительные нуклеирующие агенты*	▪ Use of ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime *Применение цефтриаксона, цефотаксима и цефтазидима* ▪ Biliary tract infection (bacterial glycocalyx) *Инфекция желчевыводящих путей (гликокаликс бактерий)*

Pre-pregnancy excess body weight and elevated leptin levels have been shown to be strong predictors of sludge and biliary development [8].

Dietary factors and characteristics of the intestinal microbiota can exert a considerable influence on the development of sludge. Western pattern diet, which is characterised by a high consumption of saturated fats, animal protein and simple carbohydrates, promotes the formation of a "pro-inflammatory" intestinal microbiome, increased intestinal permeability and increased lipopolysaccharide flow to the liver where it can inhibit the conversion of cholesterol into bile acids, which contributes to the oversaturation of bile with cholesterol [9].

In some cases, sludge is not related to cholelithiasis (for example, sludge that develops during therapy with ceftriaxone and consists of salts of the drug). Modern approaches do not allow us to distinguish between biliary sludge leading to stone formation and its reversible variants.

Epidemiology

According to published data, the prevalence of biliary sludge is 1.7 to 1.8 % among outpatients exhibiting no specific digestive complaints and 6.7 % among patients who do experience digestive complaints. With rapid weight loss, the incidence of sludge can reach 25 %, during pregnancy it can raise to 30 %, in ceftriaxone administration - up to 40 %, and with total parenteral nutrition it can be 50 % [10]. In 2011, Professor A.A. Ilchenko indicated that the frequency of stone formation in the general population was 9–12 % over 2–3 years of observation [11, 12].

Clinical manifestations

Biliary sludge does not cause clinical symptoms in most patients. The development of obstruction and inflammation may result in the manifestation of biliary or pancreatic pain and inflammation symptoms. Dyspeptic symptoms (pain and a feeling of fullness in the epigastric region after eating, nausea, belching, heartburn) may be associated with impaired gallbladder contractility (dysfunction) and/or caused by concomitant motility disorders of the upper gastrointestinal tract.

Experts unanimously supported the position that when analysing the clinical presentations, it is necessary to sort out the symptoms of the underlying disease or condition that predisposes to the sludge development. The most common factors that lead to the development of bile duct and cholelithiasis include genetic and demographic factors, nutritional characteristics (including those associated with weight loss), and diseases, conditions and medications that affect the composition of bile or the function of the gallbladder [13].

Biliary sludge can lead to severe complications, such as acute cholecystitis, acute cholangitis and acute pancreatitis, by obstructing the outflow tract of bile and pancreatic secretions [14]. With an average follow-up period of 21 months, complications developed in around a quarter of patients with sludge: acute acalculous and calculous cholecystitis — in 13.4 % of patients (on average, 93 days after sludge was detected), acute pancreatitis — in 3.8 % of patients (on average, 204 days), and choledocholithiasis — in 1 % of patients [14]. These data are generally consistent with the results of another study in which acute acalculous cholecystitis developed in 7.1 % of patients over a period of 6.5 to 37.5 months, with a stone formation frequency of 12 % [15]. In patients with gallbladder sludge and initial history of typical biliary pain, the risk of developing complications within 5 years is 2.6 times higher and is 33.9 % vs. 15.8 % in the control cohort with sludge but no pain (p = 0.021). The 5-year cumulative incidence of acute cholecystitis in the cohort experiencing pain was 15.6 % (compared to 5.3 % in the control cohort); for acute cholangitis it was 15.5 % (compared to 5.3 %), and for acute pancreatitis it was 18.4 % (compared to 11.1 %) [16]. This study shows that sludge associated with probable inflammatory changes and pain is more likely to result in complications.

Acute pancreatitis that is not associated with alcohol consumption or any other known risk factors is usually referred to as "idiopathic" and may be caused by the presence of biliary sludge. In pancreatology, the term "microliths" is widely used alongside "sludge", making it difficult to distinguish cases where pancreatitis is caused by stones that have already formed. The severity of acute biliary pancreatitis caused by biliary sludge did not differ from that caused by biliary stones (p = 0.62). The incidence of hyperbilirubinemia at the time of hospitalisation in patients with sludge and pancreatitis was not statistically different from incidence of pancreatitis caused by biliary stones (p = 0.36) [17].

A significant proportion of experts have noted that up to 50 % of cases of idiopathic pancreatitis may be associated with the presence of biliary sludge or small calculi [4, 18]. Several studies have examined the role of cholecystectomy in cases of idiopathic acute pancreatitis where there is no obvious presence of biliary calculi. A multicentre randomised trial showed that the recurrence rate of idiopathic acute pancreatitis was reduced following laparoscopic cholecystectomy. Sludge or very small calculi were detected during surgery in 58 % of cases [19]. Another retrospective study confirms that performing a cholecystectomy after an initial episode of idiopathic acute pancreatitis significantly reduces the recurrence

rate [20]. These studies had two methodological shortcomings: the study protocol did not include endo-ultrasound for all patients, and there was a lack of data on possible hypertriglyceridemia and drug history. However, a meta-analysis from 2020 confirmed that the recurrence rate of idiopathic pancreatitis after cholecystectomy is reduced even with endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) [21]. Endoscopic papillosphincterotomy has been shown to be equally effective in preventing new episodes of idiopathic pancreatitis, apparently due to restoring pancreatic juice outflow [22]. According to experts in pancreatology, ursodeoxycholic acid (UDCA) can be used to prevent the recurrence of idiopathic pancreatitis in cases of sludge where utilisation of laparoscopic cholecystectomy and papillosphincterotomy is limited [4]. When UDCA was prescribed, a reduction in the recurrence rate was observed in 75 % of patients who showed no pathological changes during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (endoultrasound was not performed); this suggests that biliary sludge might have caused recurrent acute pancreatitis [23].

Diagnosis of biliary sludge

It is important to note that a diagnosis of biliary sludge is based on data from instrumental diagnostic methods, primarily transabdominal ultrasound of the biliary tract, although bile microscopy is still considered the "gold standard", which though is currently not used in clinical practice and is not included in medical care standards. Transabdominal ultrasound, given its relatively low cost, availability and non-invasiveness, is currently the initial stage of examination. The method's sensitivity in diagnosing gallbladder sludge ranges from 55 % to 90 %, with an average of 60 %. If ultrasound does not detect sludge or stones, but there are strong clinical findings that suggest their presence (especially recurrent idiopathic pancreatitis or signs of cholangitis), further imaging studies should be considered (Fig. 1). Endo-ultrasound reaches a sensitivity of over 90 % in diagnosing sludge. The diagnostic accuracy of MRCP has not been well studied, the sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography is between 67 and 76 % [4, 6].

Professor N.N. Vetsheva noted that the terms "microlith" and "microlithiasis" should not be used to describe changes of the lumen of the GB during a transabdominal ultrasound scan. *The presence of a 3–5 mm hyperechoic structure with an acoustic shadowing should be characterised as a calculus.*

Transabdominal ultrasound has limited sensitivity (55–59 %) and specificity in detecting biliary sludge and small calculi in the common bile duct [3, 24, 25]. In this regard, according to current clinical guidelines, in the presence of episodes of biliary

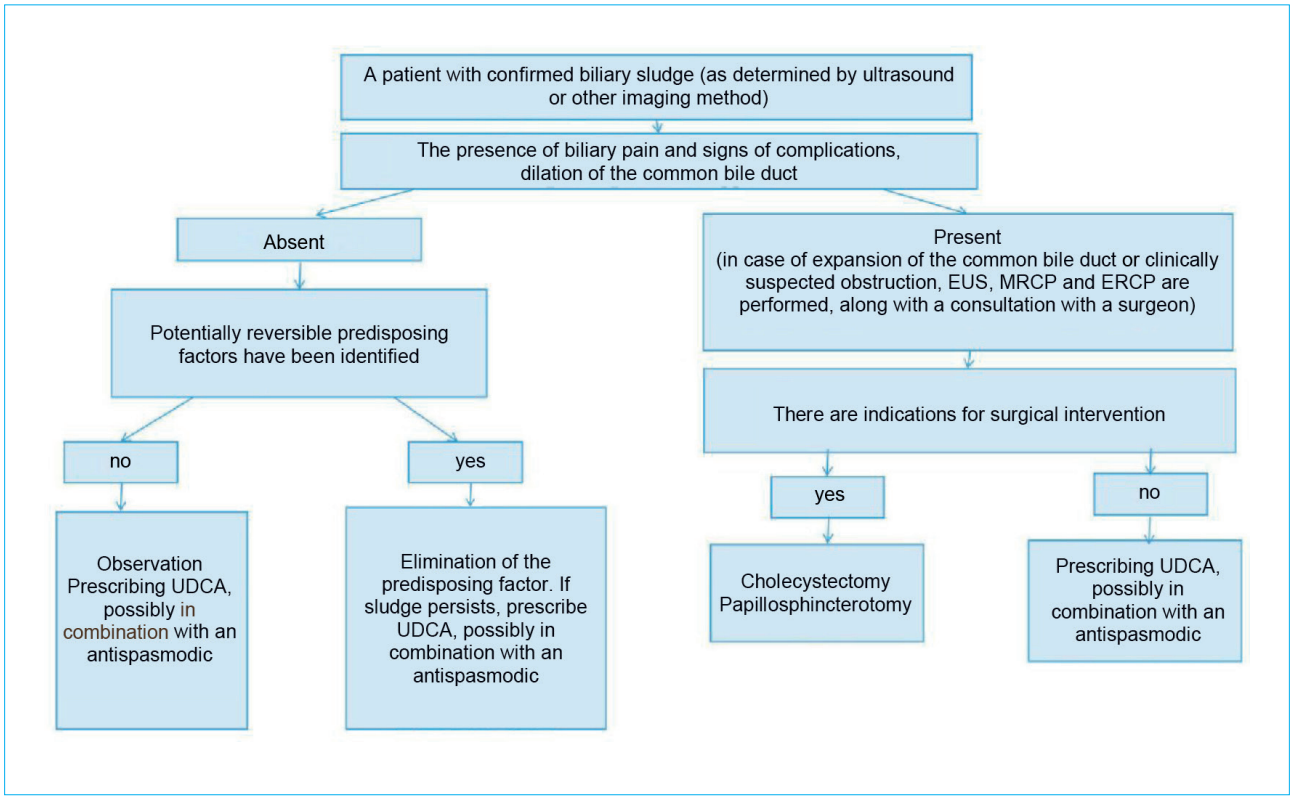


Figure. Examination plan and management tactics for biliary sludge
Рисунок. План обследования и тактика ведения при билиарном сладже

pain, dilation of the common bile duct or insufficient information from ultrasound to assess stones, it is advisable to perform MRCP, and as an alternative or additional method, endoscopic ultrasound (endoUS) of the pancreatobiliary zone [25].

MRCP and endo-ultrasound demonstrate high diagnostic value in detecting choledocholithiasis (including calculi up to 5 mm) and bile duct strictures, with a sensitivity of 97–98 % and 93–95 %, respectively. They can also provide an accurate assessment of the condition of the pancreas. However, endo-ultrasound is more sensitive at detecting small calculi (less than 5 mm) and biliary sludge [12]. E.V. Parfenchikova, Dr. Sci. (Med.), and E.G. Solonitsyn, Cand. Sci. (Med.), both noted that using endoUS can significantly reduce the risk of general complications arising from endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Biochemical criteria are unreliable predictors of choledocholithiasis [26]. By performing endoUS first, ERCP can be safely avoided in two-thirds of patients with suspected common bile duct calculi [27]. The ASGE Guidelines recommend using endoscopic ultrasonography or magnetic resonance cholangiopancreatography to select patients for therapeutic ERCP in cases of acute pancreatitis [28].

Thus, the experts have reached a consensus that in the presence of clinical manifestations characteristic of cholelithiasis, dilation of the common bile duct, and detection of stones in the common bile duct, it is recommended to perform additional diagnostics using MRCP and/or endoscopic ultrasound.

The natural course of biliary sludge and its possible connection with cholelithiasis

The relationship between biliary sludge and cholelithiasis was discussed during the Expert Council meeting.

A plethora of studies have indicated a high incidence of reversible sludge; conversely, in certain cases, biliary stones have been observed to develop. For instance, in a retrospective study encompassing 104 patients with a mean follow-up period of 21 months, sludge was resolved in 83 % of cases, and biliary stones were observed in 8.6 % of patients [14]. A prospective study of 96 patients, followed for an average of 37.8 months, showed that sludge resolved without recurrence in 17.7 % of cases, resolved with recurrence in 60.4 % of cases, and formation of asymptomatic stones was noted in 8.3 % of cases [29]. A large-scale study of 3,254 women found that pregnant women frequently experience the formation and recurrence of sludge and biliary stones; however, overall, 4.2 % of women continued to have sludge or gallstones after delivery, and 0.8 % of women underwent cholecystectomy within the next year.

Referring to the previous classification of cholelithiasis [11], Professor S.N. Mekhtiev suggested creating an updated classification, where biliary sludge would remain the first stage of cholelithiasis and the cholelithiasis stage after cholecystectomy would also be recognised. The validity of this assertion is substantiated by the observation that biliary sludge and cholelithiasis share virtually identical risk factors; in experimental models, biliary stones formation occurs through a sludge stage, and clinical observations indicate that sludge can also transform into stones. Cholelithiasis and biliary sludge can cause similar complications. However, not all members of the Council shared this point of view due to the frequent occurrence of sludge reversal and the lack of stone formation.

At this stage, it has been proposed to consider biliary sludge to be either a risk factor or a specific type of cholelithiasis. Professor K.L. Raikhelson raised the issue of developing a more comprehensive classification of biliary sludge that would clearly indicate predisposing factors and the characteristics of the course of the disease and development of complications. Based on this, it would be possible to identify forms of sludge that are more likely to progress to cholelithiasis and that require more active monitoring. It is in this regard that experts noted the need to classify biliary sludge as a stage, a pre-stage, or a special form of cholelithiasis. This proposal also carries the obvious risk of overdiagnosing cholelithiasis.

Yu.A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), proposed the idea of creating a scoring system for assessing biliary sludge based on risk factors and other indicators. A rating scale of this kind would help clinicians to assess the potential reversibility of sludge, and to identify forms of sludge that require active treatment and/or dynamic monitoring. Creating such a validated scale requires special analytical work.

Management tactics

It is crucial to identify reversible risk factors and eliminate them, which enables sludge to be resolved (Table 1). This reverse development is particularly evident in cases of sludge formation during pregnancy and when the mechanical obstruction to bile flow is removed [5].

In the current Russian Clinical Guidelines on cholelithiasis, biliary sludge is mentioned as a concept and condition that may precede cholelithiasis. When deciding whether treatment for biliary sludge is necessary, it is important to identify and attempt to modify the risk factors and conditions that contributed to its development. In some cases, modifying risk factors can lead to sludge disappearing. If complications develop, surgical interventions are performed [30]. In the absence of

clinical symptoms indicating damage to the biliary tract and pancreas in a patient with sludge, it is customary in a number of countries to adopt an observational approach without treatment; active screening for sludge is also not carried out in the absence of symptoms [31].

However, another approach is also justified: taking measures to conservatively dissolve sludge in order to prevent stone formation and complications. UDCA is the only drug that has been shown to cause the dissolution of biliary sludge. The healing action of UDCA is based on its ability to inhibit the enzyme responsible for synthesising cholesterol, and to reduce cholesterol absorption in the intestine.

Therefore, UDCA may help to reduce the concentration of cholesterol in bile. UDCA's high hydrophilicity promotes the dispersion of cholesterol crystals. An increase in the UDCA concentration in bile is reflected in the ternary phase diagram, which shows the ratio of the main components and the rheology of bile: there is an expansion of the right two-phase zone (containing vesicles and micelles), which indicates a reduction in the formation of solid crystals [32]. UDCA promotes the removal of excess cholesterol from the muscle cells of a gallbladder, which is reflected in a normalised response to contractile stimuli [33].

Additionally, UDCA stimulates choleresis to a moderate extent by improving the excretion of bile acids through the apical membrane of the hepatocyte via the bile acid transporter (bile salt export pump, BSEP), and by stimulating the secretion of bicarbonates by the biliary epithelium. This action could be useful for treating bilirubin sludge. Choleresis promotes the formation of a protective "bicarbonate umbrella" on the epithelial surface [34]. According to Product Information Letter, UDCA is prescribed at a dose of 10 mg/kg/day for 6–24 months, and its administration can be combined with that of an antispasmodic to improve bile outflow into the duodenum. An intermediate ultrasound control is carried out 3–4 months after the start of treatment. According to domestic authors, the frequency with which biliary sludge was resolved after 3 months of UDCA use ranged from 19 to 49 %; after 6 months — from 60.9 to 82.9 %; and after 12 months — from 70.7 to 91.4 % (depending on the drugs used) [35]. A meta-analysis of 6 studies involving a total of 671 patients showed that the overall frequency of sludge dissolution reached 52 % within 3 months and 78.2 % within 6 months when generic UDCA drugs were used; when the original drug from Germany was used, the frequency was 88.4 % [36]. A multicentre observational study using UDCA (Urdoxa®) as part of a combination therapy for biliary sludge (with 1,056 participants) showed that 89.8 % of patients experienced regression of their sludge after 6 months of treatment. By the sixth month of observation, a significant decrease was noted in the proportion of patients experiencing pain on palpation in the gallbladder area, falling from 36.1 to 0.04 %. According to the SF-36 questionnaire, a significant improvement in patients' quality of life indicators was noted. High patient adherence to treatment was observed throughout the study period (83.3–90.1 %) [37]. Due to the presence of concomitant pathologies, primarily metabolically associated fatty liver disease, 16.7 % of patients initially demonstrated elevated serum aminotransferase activity, 7.3 % showed elevated total bilirubin levels, 3.1 % displayed elevated alkaline phosphatase activity, and 16.8 % manifested elevated gamma glutamyl transpeptidase activity. In the vast majority of patients, these indicators normalised during UDCA therapy. In 16.8 % of patients with initially elevated liver enzyme levels, normalisation of these indicators was achieved by the 6th month of Urdoxa® therapy, probably due to UDCA's positive effect on NAFLD, which often accompanies biliary sludge and cholelithiasis [37]. An adverse event was reported as being associated with UDCA use in only 0.003 % of cases which is chologenic diarrhoea, that resolved on its own [37].

Experts shared their views on which categories of patients with biliary sludge are most likely to benefit from UDCA prescription. In particular, UDCA is probably warranted even in the absence of symptoms if sludge does not resolve spontaneously and the patient has a family history of cholelithiasis. Developing a scoring system for biliary sludge could help to select candidates for treatment.

The justification for prescribing UDCA for sludge is also supported by its effectiveness at the stage of stone formation; however, this is true only for the cases when the stones are small and do not contain any significant amount of calcium. A meta-analysis of 16 randomised controlled trials (n = 819) demonstrated that UDCA monotherapy at low (less than 7 mg/kg/day) and higher doses (at least 7 mg/kg/day) for a period of more than 6 months, achieves dissolution of radiolucent biliary stones in 37.3 % of cases [38]. No serious side effects were observed during studies of UDCA therapy; the only adverse event was diarrhoea, which developed in 2 to 9 % of patients [39]. UDCA reduces the risk of biliary calculi formation after bariatric surgery by 73 %. According to the current guidelines, UDCA should be prescribed at a dose of 500–600 mg per day for 6 months following bariatric surgery [40]. The high risk of recurrence of stone formation (25–64 % after 5 years and 49–80 % after 10 years) is a reason given in a number of national guidelines for refusing to perform drug-induced litholysis with UDCA for the treatment of cholelithiasis. However, the risk of recurrence could probably be reduced

by carrying out repeated courses of prophylactic treatment.

Based on literary data and practical recommendations of Russian and foreign consensuses, the Expert Council adopted the following resolution:

1. Transabdominal ultrasound is the primary method of diagnosing biliary sludge. MRI, CT and endo-ultrasound can be employed as additional methods.

2. In a transabdominal ultrasound examination, biliary sludge is defined as echogenic content in the gallbladder cavity that does not produce a clear acoustic shadow and is displaced when the body position is changed but does not fragment into fine particles. A hyperechoic structure with a clear acoustic shadowing should be interpreted as a calculus.

3. The definition of biliary sludge considers only its location in the gallbladder, so any echogenic content in the biliary tract outside the gallbladder should be considered an indication for further examination, such as MRCP and/or endo-ultrasound, with decision made in relation to surgical approach to patient management.

4. It is necessary to improve the awareness of ultrasound diagnostic physicians, therapists, gastroenterologists, general practitioners and surgeons so they are able to correctly describe and interpret the ultrasound presentation of biliary sludge.

5. Given the high risk of pancreatobiliary complications in patients with biliary sludge, it is advisable to conduct a comprehensive clinical assessment of the risks of progression and development of complications in a particular patient, with mandatory dynamic observation.

6. It is necessary to modify the classification of biliary sludge, associated and not associated with cholelithiasis, to introduce all risk factors.

7. Patients with biliary sludge and no clinical symptoms should undergo dynamic monitoring, considering the combination of risk factors for cholelithiasis progression by performing ultrasound once every 3 to 6 months.

8. The frequency with which biliary sludge transforms into cholelithiasis, as well as the risk of complications, dictates the need for dynamic patient monitoring as well as supports the appropriateness of using drug therapy with UDCA preparations, which should be prescribed based on the combination of risk factors and ultrasound presentations.

9. Patients diagnosed with biliary sludge who are not showing any clinical symptoms should be recommended a diet and undergo dynamic ultrasound monitoring every 3 months; if biliary sludge persists, litholytic therapy with UDCA is indicated.

10. For patients with biliary sludge with clinical symptoms manifestation, except for the biliary colic, drug therapy with UDCA at a dose of 8–15 mg/kg/day is recommended, with an assessment of the effectiveness using ultrasound after 3 to 6 months.

11. Data on the safety of using UDCA allow the drug to be prescribed for a long period of up to 12 months or more, with ultrasound monitoring after 3 to 6 months. The presence of asymptomatic gallbladder calculi (including radiopaque ones) does not limit the use of UDCA when there are other indications to use it, such as biliary sludge, cholestatic diseases, fatty liver disease and drug-induced liver injury.

12. To effectively monitor the progression of biliary sludge and assess the risk of stone formation and complications, it is advisable to develop a scoring system to evaluate this risk.

13. The clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on cholelithiasis should be supplemented with sections devoted to the diagnosis and treatment of biliary sludge.

References / Литература

1. *Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al.* Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063
2. *O'Morain N., O'Morain C.* The burden of digestive disease across Europe: Facts and policies. *Dig Liver Dis.* 2019;51(1):1–3. DOI: 10.1016/j.dld.2018.10.001
3. *Quispel R., Schutz H.M., Hallensleben N.D., Bhalla A., Timmer R., van Hooft J.E., et al.* Do endosonographers agree on the presence of bile duct sludge and the subsequent need for intervention? *Endosc Int Open.* 2021;9(6):E911–7. DOI: 10.1055/a-1452-8919
4. *Żorniak M., Sirtl S., Beyer G., Mahajan U.M., Bretthauer K., Schirra J., et al.* Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis. *Gut*. 2023;72(10):1919–26. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327955
5. *Wang H.H., Li T., Portincasa P., Ford D.A., Neuschwander-Tetri B.A., Tso P., et al.* New insights into the role of Lith genes in the formation of cholesterol-supersaturated bile. *Liver Res.* 2017;1(1):42–53. DOI: 10.1016/j.livres.2017.05.005
6. *Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М.* Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):94–103. [*Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M.* Functional disorders of the biliary tract and cholelithiasis: Analysis of a possible relationship. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):94–103. (In Russ.)].DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
7. *Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W., et al.* Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14(7):778–82. DOI: 10.1038/nm1785
8. *Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J., Matsumoto A.M., Lee S.P.* Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology.* 2005;41(2):359–65. DOI: 10.1002/hep.20534

9. *Dikopoulos N., Weidenbach H., Adler G., Schmid R.M.* Lipopolysaccharide represses cholesterol 7-alpha hydroxylase and induces binding activity to the bile acid response element II. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(1):58–64. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01079.x
10. *Jüngst C., Kullak-Ublick G.A., Jüngst D.* Microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1053–62. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.03.007
11. *Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В.* Литолитический и гипохолестеринемический эффекты урсотерапии при холестерин-ассоциированной патологии желчного пузыря. *Consilium Medicum*. 2011;13(8):28–32. [*Ilchenko A.A., Drozhzhina Yu.V.* Litholytic and hypocholesterolemic effects of ursotherapy in cholesterol-associated gallbladder pathology. *Consilium Medicum*. 2011;13(8):28–32. (In Russ.)].
12. *Saglam A., Derwig I., Sezik M., Tuncer S.C., Ozcil M.D., Kasap B., et al.* The incidence of biliary sludge in first trimester pregnancies with hyperemesis gravidarum and its effect on the course of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):1775–81. DOI: 10.1080/01443615.2022.2038106
13. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2024. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Gallstone disease. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1
14. *Hill P.A., Harris R.D.* Clinical importance and natural history of biliary sludge in outpatients. *J Ultrasound Med.* 2016;35(3):605–10. DOI: 10.7863/ultra.15.05026
15. *Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T., Tudyka J., Wechsler J.G.* Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. *Hepatology*. 1994;20(2):291–4.
16. *Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H.* Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):594–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000202
17. *Sirtl S., Bretthauer K., Ahmad M., Hohmann E., Schmidt V.F., Allawadhi P., et al.* Severity of gallstone-, sludge-, or microlithiasis-induced pancreatitis — all of the same? *Pancreas*. 2024;53(8):e633–40. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002349
18. *Aronen A., Guilabert L., Hadi A., Kiudelis V., Panaitescu A., Wlodarczyk B., et al.* Idiopathic acute pancreatitis (IAP) — a review of the literature and algorithm proposed for the diagnostic work-up of IAP. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2024;9:71. DOI: 10.21037/tgh-23-125
19. *Räty S., Pulkkinen J., Nordback I., Sand J., Victorzon M., Grönroos J., et al.* Can laparoscopic cholecystectomy prevent recurrent idiopathic acute pancreatitis?: A prospective randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2015;262(5):736–41. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001469
20. *Stevens C.L., Abbas S.M., Watters D.A.* How does cholecystectomy influence recurrence of idiopathic acute pancreatitis? *J Gastrointest Surg*. 2016;20(12):1997–2001. DOI: 10.1007/s11605-016-3269-x
21. *Umans D.S., Hallensleben N.D., Verdonk R.C., Bouwense S.A.W., Fockens P., van Santvoort H.C., et al.* Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: Systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2020;107(3):191–9. DOI: 10.1002/bjs.11429
22. *Chebli J.M., Duarte Gaburri P., Meirelles de Souza A.F., de Castro Ferreira L.E., Andrade Chebli L., Ferrari A.P. Jr., et al.* "Idiopathic" acute pancreatitis due to sphincterotomy in high-risk patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):3008–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03232.x
23. *Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F.* Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1702–7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02292.x
24. *Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H.* Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):594–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000202
25. *Ko C.W., Sekijima J.H., Lee S.P.* Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999;130(4 Pt 1):301–11. DOI: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016
26. *Anderloni A., Galeazzi M., Ballarè M., Pagliarulo M., Orsello M., Del Piano M., et al.* Early endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis: A prospective pilot study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10427–34. DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10427
27. *Liu C.L., Fan S.T., Lo C.M., Tso W.K., Wong Y., Poon R.T., et al.* Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: A prospective randomized study *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1238–44. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00619-1
28. *ASGE Standards of Practice Committee; Maple J.T., Ben-Menachem T., Anderson M.A., Appalaneni V., Banerjee S., Cash B.D., et al.* The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1–9. DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.041
29. *Lee S.P., Maher K., Nicholls J.F.* Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology.* 1988;94(1):170–6. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90626-9
30. *Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q.* Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res.* 2018;2(4):186–99. DOI: 10.1016/j.livres.2018.10.001
31. *Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol.* 2023;58(9):801–33. DOI: 10.1007/s00535-023-02014-6.
32. *Wang D.Q., Carey M.C.* Complete mapping of crystallization pathways during cholesterol precipitation from model bile: Influence of physical-chemical variables of pathophysiologic relevance and identification of a stable liquid crystalline state in cold, dilute and hydrophilic bile salt-containing systems. *J Lipid Res.* 1996;37(3):606–30.
33. *Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007;56(6):815–20. DOI: 10.1136/gut.2006.109934
34. *Решетняк В.И., Маев И.В.* Механизм повреждения мелких холангиоцитов при первичном билиарном холангите. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(2):72–84. [*Reshetnyak V.I., Maev I.V.* Mechanism of damage to small cholangiocytes in primary biliary cholangitis. *Effective Pharmacotherapy.* 2024;20(2):72–84. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-72-84
35. *Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г.* Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач.* 2019;4:80–3. [*Khlynov I.B., Akimenko R.I., Gurikova I.A., Loseva M.E., Marchenko O.G.* Biliary sludge: Experience of therapy in real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80–3. (In Russ.)].
36. *Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В.* Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа. *Consilium Medicum.* 2022;24(12):860–4. [*Kucheryavy Yu.A., Cheremushkin S.V.* Evaluation of the therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogs in dissolving biliary sludge. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860–4. (In Russ.)].
37. *Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В.* Влияние урсодезоксихолевой кислоты на симптомы и качество жизни пациентов с билиарным сладжем (исследование АУРА). *РМЖ*. 2024;6:26–30. [*Reichelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V.* Ursodeoxycholic acid effect on the symptoms and life quality of patients with biliary sludge (AURA study). *RMJ*. 2024;6:26–30. (In Russ.)].
38. *May G.R., Sutherlandt L.R., Shaffer E.A.* Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: A meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol*

Ther. 1993;7(2):139–48. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x
39. *Hempfling W., Dilger K., Beuers U.* Systematic review: Ursodeoxycholic acid — adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x
40. *Sharma A., Shanti H., Nageswaran H., Best L.M.J., Patel A.G.* Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones formation in bariatric patients — a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Obes Surg.* 2023;33(12):4115–24. DOI: 10.1007/s11695-023-06893-9

Information about the authors

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Fundamental Basics of Clinical and Internal Medicine, 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: SRAbdulhakov@kpfu.ru;
420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9542-3580

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Bile Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Faculty of Medicine of the Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.
Contact information: dbordin@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov Highway, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

Oleg S. Vasnev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Tech Surgery and Surgical Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: o.vasnev@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov Highway, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9116-9693

Natalia N. Vetsheva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: n.vetsheva@mail.ru;
125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9017-9432

Oksana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6701-789X

Сведения об авторах

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальных основ клинической медицины 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: SRAbdulhakov@kpfu.ru;
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9542-3580

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

Васнев Олег Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: o.vasnev@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9116-9693

Ветшева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: n.vetsheva@mail.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9017-9432

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, 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: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6701-789X

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Docent, Scientific Director of the Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital.
Contact information: proped@mail.ru;
143421, Moscow region, Krasnogorsk urban district, Glukhovo village, Rublevskoye Predmestye str., 2, build. 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7760-2091

Sabir N. Mekhtiev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Chief Physician, Gastroenterology Centre "Expert".
Contact information: sabirm@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Science and Innovation in University Clinical Hospital No. 2, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

Elena V. Parfenchikova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: e.bystrovskaya@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov Highway, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6972-8644

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Dietetics, Saint Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Physician at the De-partment of Gastroenterology of V.Kh. Vasilenko Clinic of Pro-paedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: rumyantseva_d_e@staff.sechenov.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 and Clinical Pharmacology with the Course of Pharmaceutics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, научный руководитель отделения гастроэнтерологии, АО «Ильинская больница».
Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., городской округ Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7760-2091

Мехтиев Сабир Насрединович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач, ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт».
Контактная информация: sabirm@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7367-9219

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Университетской клинической больницы № 2 по науке и инновационной деятельности, 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

Парфенчикова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: e.bystrovskaya@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6972-8644

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: rumyantseva_d_e@staff.sechenov.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.

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

Evgeny G. Solonitsyn — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Saint Petersburg State University; Endoscopist, V.A. Almazov National Medical Research Center.
Contact information: sevgen@mail.ru;
199106, St. Petersburg, 21st line of Vasilievsky Island, 8a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0794-232X

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

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

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

Солоницын Евгений Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-эндоскопист, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sevgen@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0794-232X

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6819-0889

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, 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: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 12.09.2025 Accepted: 10.10.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 12.09.2025 Принята: 10.10.2025 Опубликована: 31.10.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48
УДК 616.366-003.7-07/-08

Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни

В.В. Цуканов*, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

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

Цель: проанализировать актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни.

Основные положения. Распространенность желчнокаменной болезни в Российской Федерации остается достаточно высокой. Холелитиаз ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с высоким риском онкологических заболеваний, в том числе рака желудка, печени, почек и рака желчного пузыря. Ряд исследований подчеркивает ассоциацию наличия и размеров полипов в желчном пузыре с раком желчного пузыря. Современная парадигма билиарной патологии постулирует, что сочетанное действие полиморфизма *Lith*-генов, нарушений моторики, хронического воспаления и метаболических факторов инициируют холелитогенез, в свою очередь, стимулирующий развитие хронического холецистита, что способно приводить к канцерогенезу в желчном пузыре. Абдоминальная боль с преимущественной локализацией в правом подреберье служит ведущим проявлением дискинезии желчевыводящих путей, хронического холецистита и холелитиаза. Для купирования билиарной боли целесообразно назначение спазмолитиков. В клинических исследованиях было показано, что применение селективного спазмолитика мебеверина у больных с заболеваниями желчевыводящих путей эффективно купирует боль в правом подреберье, улучшает функциональное состояние билиарного тракта и, опосредованно, приводит к элиминации билиарного сладжа.

Заключение. Желчнокаменная болезнь служит ключевой нозологической формой билиарного континуума, с последовательным развитием патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Лечение заболеваний билиарной системы должно быть направлено на купирование билиарной боли, восстановление моторики желчевыводящих путей и нормализацию физико-химических свойств желчи.

Ключевые слова: холелитиаз, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, рак желчного пузыря, спазмолитики, мебеверин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):41–48. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48

Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis, and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease

Vladislav V. Tsukanov*, Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin

Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to analyze current aspects of prognosis, differential diagnosis, and spasmolytic therapy in gallstone disease.

Key points. The prevalence of gallstone disease in the Russian Federation remains considerably high. Cholelithiasis is associated with cardiovascular disorders and an increased risk of malignancies, including gastric, hepatic, renal, and gallbladder cancer. Several studies emphasize the correlation between the presence and size of gallbladder polyps and the development of gallbladder carcinoma. The current paradigm of biliary pathology postulates that the combined influence of *Lith* gene polymorphisms, motility disorders, chronic inflammation, and metabolic factors initiates lithogenesis, which in turn promotes chronic cholecystitis and may contribute to gallbladder carcinogenesis. Abdominal pain predominantly localized in the right upper quadrant is the leading clinical manifestation of biliary dyskinesia, chronic cholecystitis, and cholelithiasis. Spasmolytic therapy is considered appropriate for the relief of biliary pain. Clinical studies have demonstrated that the use of the selective spasmolytic agent mebeverine in patients

with biliary tract disorders effectively alleviates right upper quadrant pain, improves functional status of the biliary tract, and indirectly facilitates the elimination of biliary sludge.
Conclusion. Gallstone disease represents a key nosological entity within the biliary continuum, characterized by the sequential development of pathogenetically related disorders of the biliary tract. Management of biliary system disorders should focus on relieving biliary pain, restoring motility of the biliary tract, and normalizing the physicochemical properties of bile.
Keywords: cholelithiasis, gallstone disease, gallbladder polyps, gallbladder cancer, spasmolytics, mebeverine
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tsukanov V.V., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V. Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis, and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):41–48. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48

Введение

Представления о прогнозе желчнокаменной болезни (ЖКБ) претерпели существенные изменения, что, с одной стороны, связано с развитием осложнений этого заболевания, особенно в определенных группах пациентов, а с другой стороны, обусловлено данными об увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований различной локализации [1]. Наблюдение за 86 тыс. женщин и 44 тыс. мужчин в течение 32 лет показало увеличение общей смертности от рака различной локализации и сердечно-сосудистых заболеваний в группе лиц с билиарной патологией [2]. При длительном наблюдении за когортой, включавшей 239 799 участников, оказалось, что наличие желчных камней ассоциировано с высоким риском рака желудка (отношение шансов (ОШ) — 2,54), рака печени и желчных путей (ОШ — 2,46), рака почек (ОШ — 2,04) и рака желчного пузыря (ОШ — 2,23) [3]. В метаанализе 51 исследования, объединившего 13 млн пациентов, у пациентов с холелитиазом продемонстрировано достоверное увеличение риска рака различной локализации (ОШ — 1,43), рака желудка и колоректального рака (ОШ — 1,28), рака печени, поджелудочной железы и желчных путей (ОШ — 1,84) [4].

Пожилые и коморбидные пациенты с заболеваниями желчевыводящих путей представляют особую группу. Выбор тактики ведения осложнений ЖКБ у этих пациентов до сих пор является сложной проблемой [5–7].

Распространенность желчнокаменной болезни

Частота ЖКБ в Западной Европе и Северной Америке составляет около 15–20 % [8, 9]. В метаанализе 2024 г., посвященном изучению глобальной эпидемиологии холелитиаза, было проанализировано 115 исследований, включавших более 32 млн пациентов. Глобальная распространенность желчных камней составила 6,1 % (у женщин — 7,6 %, у мужчин — 5,4 %). Частота ЖКБ повсеместно выше у лиц старшего возраста [10]. В наших исследованиях, выполнявшихся с соблюдением эпидемиологических критериев, распространенность холелитиаза у европеоидов Эвенкии и Хакасии оказалась на уровне 8,8 и 7,2 %, а у коренных жителей эти показатели составляли в Эвенкии 1,5 %, в Хакасии — 3,4 %, в Тыве — 7,3 %. Мы сделали вывод о выраженном влиянии генетических факторов на частоту заболевания [11–13].

Желчнокаменная болезнь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

В последнее время в ряде работ исследуется ассоциация холелитиаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Высокие показатели кардиометаболического индекса значимо ассоциированы с высокой частотой холелитиаза [14]. В метаанализ 2025 г. были отобраны 22 исследования, в которых изучено около 7,5 млн пациентов. Сделан вывод о том, что ЖКБ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,001$) [15]. Еще один метаанализ 2025 г. (21 исследование и более 2 млн участников) продемонстрировал, что при ЖКБ относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний составляет 1,46 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,32–1,63; $p < 0,001$) [16].

Желчнокаменная болезнь как фактор риска рака желчного пузыря

Значительное внимание привлекает исследование взаимосвязи между холелитиазом и раком желчных путей. В метаанализе 23 когортных исследований, выполненных в Азии, Европе и Америке, наличие желчных камней увеличивало риск рака желчного пузыря в 7,3 раза. Размер камней более 1 см и количество желчных камней прямо ассоциированы с раком желчных путей [17]. Метаанализ 10 исследований показал, что рак желчного пузыря выявляется как неожиданная находка после холецистэктомии, выполненной по поводу доброкачественного заболевания желчных путей, при 0,19–1,6 % лапароскопических холецистэктомий (в среднем — в 0,365 % случаев операций). Чаще рак желчного пузыря обнаруживается у лиц с солитарными и большими конкрементами и при утолщении стенки (особенно локальном) этого органа. Эти данные нацеливают на более тщательное предоперационное обследование пациентов [18].

Ряд исследований подчеркивает ассоциацию наличия и размеров полипов в желчном пузыре с раком желчного пузыря [19, 20].

Рак желчного пузыря не является частым злокачественным новообразованием: по первичной заболеваемости он занимает 22-е ранговое место в мире с показателем 2,1 на 100 тыс. населения (https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf). По данным онкологических регистров из 68 стран мира, наиболее значительные показатели заболеваемости раком желчного пузыря регистрируются среди коренного населения Америки (в Чили — 27 на 100 тыс. населения) [21], в Северной Индии (21,5 на 100 тыс.) [22] и южном Пакистане (11,3 на 100 тыс.) [23]. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость раком желчного пузыря в 2019 г. составила среди мужчин 1,4 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 2,5 на 100 тыс. женского населения [24]. Изучение вклада ЖКБ в заболеваемость раком желчного пузыря в России служит актуальным направлением исследований.

Патогенез желчнокаменной болезни

Наиболее разработанной патогенетической концепцией ЖКБ является модель развития холестеринового холелитиаза. Этапной работой в этой области является исследование W.H. Admirand и D.M. Small, предложивших физико-химическую концепцию, согласно которой при избытке в желчи холестерина и недостатке желчных кислот и фосфолипидов образуются желчные конкременты [25]. В середине 1990-х годов стало очевидно, что объяснять инициацию холелитогенеза только метаболическими процессами невозможно. Было показано, что первым этапом камнеобразования является белковая преципитация, в большинстве случаев детерминированная воспалением в желчном пузыре и нарушением двигательной активности желчевыводящих путей. К концу 1990-х годов было достигнуто сближение метаболической и инфекционных теорий патогенеза холелитиаза [26].

В 2005 г. было опубликовано исследование 43 141 пары близнецов, которое показало, что генетические факторы вносят существенный вклад в развитие холелитиаза в сравнении с фенотипическим влиянием [27]. В этом же году F. Lammert и D.Q. Wang предложили парадигму патогенеза при холестериновом холелитиазе: сочетанное действие полиморфизма определенных генов (*Lith*-генов), изменений функциональной активности желчевыводящих путей, хронического воспаления и метаболических факторов инициируют литогенез, в свою очередь стимулирующий развитие хронического холецистита, что способно приводить к канцерогенезу в желчном пузыре [28]. Примерно в этот период времени в России стала популярной концепция, предложенная Х.Х. Мансуровым, которая постулирует, что развитие холелитиаза идет через стадии дискинезии желчевыводящих путей (желчного пузыря и сфинктера Одди), развития хронического холецистита, предкаменной стадии образования литогенной желчи и формирования желчных камней [29]. С нашей точки зрения, вышеперечисленные взгляды не носят противоречивый характер и взаимно дополняют друг друга.

Существенную роль в патогенезе заболеваний желчевыводящих путей имеет микробиота желчи и кишечная микробиота. Исследования показывают ключевое значение нарушения кишечной проницаемости, изменения микробной представленности и биоразнообразия при ЖКБ и других билиарных заболеваниях, включая рак желчного пузыря и холангиокарциному [30, 31]. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с бессимптомной ЖКБ фекальная микробиота преобладала количественно, но разнообразие ее было обеднено. Зарегистрировано относительное преобладание *Firmicutes* со снижением представленности *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. У пациентов с желчными камнями, гипертонией, неалкогольной жировой болезнью печени и ИМТ ≥ 24 по сравнению с контрольной группой, не отличавшейся по показателям ИМТ, были выявлены разные показатели по 15 видам микроорганизмов, в том числе сниженная представленность неклассифицируемых *Lactobacillales* [32]. Наряду со снижением *Bacteroidetes* у пациентов с ЖКБ установлено увеличение представленности *Desulfovibrionales*. Лабораторным мышам была произведена фекальная трансплантация *Desulfovibrionales* от пациентов с холелитиазом, и у 73 % лабораторных животных сформировались камни желчного пузыря. Продемонстрировано, что высокие показатели *Desulfovibrionales* связаны с усилением продукции вторичных желчных кислот в слепой кишке и повышением их гидрофобности, что способствует реабсорбции холестерина в кишечнике. Продукт метаболизма *Desulfovibrionales* (H_2S) индуцирует печеночные фарнезоидные рецепторы (FXR) и ингибирует экспрессию CYP7A1, что приводит к повышению синтеза желчных кислот, перенасыщению холестерином и формированию камней желчного пузыря. У мышей, носителей *Desulfovibrionales*, наблюдалась индукция печеночной экспрессии транспортеров холестерина Abcg5/g8, что также способствует желчной секреции холестерина [33].

Диагноз и дифференциальный диагноз желчнокаменной болезни

Современные принципы диагностики заболеваний желчевыводящих путей изложены в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по ведению пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей [34], ЖКБ [35] и холециститу [36], опубликованных в 2024 г. под эгидой РГА, Российского общества хирургов и ассоциации «Эндоскопическое общество “РЭндО”».

Диагностика заболеваний желчевыводящих путей определяется комплексом клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Типичным клиническим проявлением заболеваний желчевыводящих путей является билиарная боль, локализующаяся чаще всего в правом подреберье. Ключевыми признаками билиарной боли при функциональной дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди служат интенсивность, превышающая 5 баллов по визуально-аналоговой шкале; локализация в эпигастральной области и правом подреберье; возникновение независимо от положения тела и дефекации; неэффективность антацидов и антисекреторных препаратов; отсутствие непосредственной связи с приемом пищи; частое возникновение в ночные часы; появление сопутствующих тошноты и рвоты, не облегчающих боль; иррадиация в правое плечо и правую руку [37]. При функциональных билиарных расстройствах не развивается классическая билиарная колика. Высказывается предположение, что дискинезия желчного пузыря может служить фоном для развития ЖКБ. Сходство факторов риска, патофизиологических механизмов (значение литогенной желчи) и симптомов делает такую возможность вероятной, хотя объективных клинических исследований, доказывающих эту гипотезу, нет [38].

Дифференциальный диагноз, при котором функциональный характер боли может быть установлен лишь при исключении органических причин, имеет принципиальное значение [35–38]. Присоединение воспаления у лиц с некалькулезным или калькулезным холециститом сопровождается изменением интенсивности и времени приступа боли, ее ассоциацией с патоморфологическими изменениями желчного пузыря, наличием осложнений.

Таким образом, важно определить наличие воспаления в билиарной системе. Его лабораторным подтверждением в клиническом анализе крови служат повышенная скорость оседания эритроцитов и лейкоцитоз. Маркером воспаления в биохимическом анализе крови служит увеличение уровня С-реактивного белка. Обструкция желчных путей проявляется выраженным холестатическим синдромом с желтухой, гипербилирубинемией, подъемом щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Признаками воспаления при ультразвуковом сканировании органов брюшной полости (УЗИ) при холецистите являются утолщение стенки желчного пузыря выше нормативных значений (более 3–4 мм), ее неравномерное увеличение, отек, расслоение или уплотнение, а также изменение функциональной способности желчного пузыря к сокращению [35, 36]. По данным метаанализа 40 исследований, включавших 8652 пациента, УЗИ служит надежным методом диагностики острого холецистита с чувствительностью 71 % (95% ДИ: 69–72 %) и специфичностью 85 % (95% ДИ: 84–86 %) [39].

Мы считаем рациональным обратить внимание на особенности диагностики рака и полипов желчного пузыря.

В 2021 г. Японское общество гепато-билиарно-панкреатической хирургии (Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, JSHBPS) опубликовало рекомендации по ведению больных с раком билиарного тракта. Мы приводим некоторые положения этого консенсуса [40]. Симптомы при раке желчного пузыря не являются специфичными и включают боль в правом подреберье, желтуху, тошноту, рвоту и потерю веса. У значительного числа пациентов рак обнаруживают случайно при УЗИ органов брюшной полости или во время холецистэктомии по поводу ЖКБ. УЗИ обладает высокой специфичностью и чувствительностью и должно быть выполнено в качестве первого шага у пациентов с подозрением на рак желчевыводящих путей. В качестве второго шага в диагностике рака желчного пузыря полезна компьютерная томография (КТ) для оценки локализации и распространения опухоли. Однако чувствительность КТ-исследования при опухолях Т1 относительно низкая. Магнитно-резонансная томография, включая магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, также помогает оценить распространение опухоли на пузырный проток и общий желчный проток. В качестве третьего шага предлагается эндоскопическая сонография (эндоУЗИ) с более высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, чем УЗИ брюшной полости и КТ. ЭндоУЗИ повышает качество диагностики, позволяя более точно оценить местоположение и степень распространения опухоли. Прямая холангиография с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и пероральная холангиоскопия помогают оценить распространение опухоли на пузырный проток и общий желчный проток. Позитронная эмиссионная томография и позитронная эмиссионная компьютерная томография полезны для обнаружения лимфатических узлов, отдаленных метастазов и рецидивов [40].

С учетом того, что одним из предикторов рака желчного пузыря являются полипы желчного пузыря, мы сочли возможным представить в рамках данной статьи некоторые положения рекомендаций по ведению пациентов с полипами желчного пузыря, разработанные Европейским обществом желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, ESGAR), Европейской ассоциацией эндоскопической хирургии и других интервенционных методов (European Association for Endoscopic Surgery, EAES), Международным обществом пищеварения Европейской федерации хирургии (European Federation — International Society for Digestive Surgery, EFISDS) и Европейского общества эндоскопистов по желудочно-кишечным заболеваниям (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), опубликованные в 2022 г. [41].

Первичное исследование полипов желчного пузыря должно проводиться с помощью УЗИ органов брюшной полости. Рутинное использование других методов визуализации в настоящее время не рекомендуется. В центрах с соответствующим опытом и ресурсами альтернативные методы визуализации (например, контрастное и эндоскопическое ультразвуковое исследование) могут быть полезны для облегчения принятия решений в сложных случаях [41].

Спазмолитики в ведении пациентов с желчнокаменной болезнью и функциональными билиарными расстройствами

Назначение спазмолитиков для купирования билиарной боли служит обоснованной стратегией при ведении пациентов с ЖКБ и функциональными билиарными расстройствами [34–37].

Мебеверин — препарат с селективным действием, который нормализует моторику желудочно-кишечного тракта и желчевыводящей системы благодаря двойному механизму действия. С одной стороны, это миотропный спазмолитик, блокирующий натриевые каналы гладкомышечных клеток, с другой — умеренный прокинетик, что осуществляется через блокирование депо Ca^{2+}, ограничение выхода K^{+} из клетки и предотвращение развития гипотонии гладких мышц. Мебеверин избирательно действует на билиарный тракт и кишечник, не влияя на холинергическую систему, что исключает системный эффект при его применении. Это в свою очередь дает возможность длительно применять мебеверин у различных категорий больных.

Эффективность и безопасность мебеверина при ведении пациентов с ЖКБ продемонстрирована в отечественных клинических исследованиях. У пациентов с холелитиазом билиарная боль после курса Дюспаталина полностью исчезла у 85 % и значительно уменьшилась по продолжительности и интенсивности у 15 %. Одновременно исчезли или уменьшились такие симптомы, как тошнота и горечь во рту. У двух третей обследованных пациентов дуоденогастральный рефлюкс был верифицирован при проведении 24-часовой pH-метрии, и при контрольном исследовании после курса мебеверина его проявления уменьшились у половины из них [42]. Сочетанная терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) с мебеверином в течение 8 недель лечения продемонстрировала лучший эффект по сравнению с монотерапией УДХК у пациентов с билиарным сладжем и нарушением двигательной функции желчного пузыря, так как привела к купированию билиарной боли у всех пациентов по сравнению с 70 % пролеченных монотерапией (УДХК) и к элиминации билиарного сладжа у 95 % пациентов по сравнению с 80 % [43]. В смешанной группе пациентов с холелитиазом, холецистэктомией в анамнезе и функциональными билиарными расстройствами, треть которых составляли пациенты с желчнокаменной болезнью, билиарную боль по интенсивности оценивали по четырехбалльной шкале. Курс Дюспаталина привел к купированию боли у всех пациентов, причем сроки купирования высокоинтенсивной боли были в два раза короче при назначении мебеверина по сравнению с дротаверином. Положительные функциональные изменения были зафиксированы на фоне мебеверина и при гепатобилиосцинтиграфии [44].

Одной из проблем ведения пациентов с ЖКБ служит возможность развития симптомов, связанных с проведением холецистэктомии. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни неоднозначно сказывается на персистировании дооперационных гастроинтестинальных абдоминальных симптомов (в том числе симптомов синдрома раздраженного кишечника) после оперативного вмешательства, а также возможно их появление *de novo* после холецистэктомии. Следует выделить результаты мультицентрового исследования «Одиссей», в ходе которого в 14 городах России были обследованы 218 пациентов с абдоминальной спастической болью в рамках «постхолецистэктомического синдрома». Изучали клинический ответ на терапию мебеверином в дозе 200 мг 2 раза в сутки через 2 и 6 недель лечения на основании оценки пациентом своего самочувствия как «симптомы отсутствуют» или «заметное улучшение» при использовании 5-балльной шкалы Лайкерта. Через 2 недели приема Дюспаталина полный ответ на терапию был получен у 50,5 % пациентов, через 6 недель терапии — у 79 % больных. Через 6 недель лечения регистрировалось значительное улучшение динамики показателей частоты стула, формы стула по Бристольской шкале и качества жизни [45].

Предложена концепция «билиарного континуума» — последовательного развития патогенетически связанных заболеваний желчевыводящих путей. Моторные функциональные нарушения и изменения физико-химических свойств желчи могут создавать условия для развития воспалительного процесса в желчном пузыре и потенцировать образование сладжа и/или формирование конкрементов в желчном пузыре. В этой связи одним из направлений современной терапии заболеваний билиарной системы является восстановление моторики желчевыводящих путей, для которого целесообразно применение спазмолитиков, подтвердивших высокую клиническую эффективность. Терапия мебеверином патогенетически обоснована, так как препарат нормализует моторику билиарного тракта и опосредованно улучшает физико-химические свойства желчи. Оптимальная длительность терапии билиарных заболеваний мебеверином составляет не менее 8 недель [46].

Литература / References

1. *Krupa Ł., Portincasa P., Lammert F., Krawczyk M.* Gallstones in the 21st century. *Pol Arch Intern Med*. 2025;135(1):16937. DOI: 10.20452/pamw.16937
2. *Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., et al.* Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925–31. DOI: 10.1111/jgh.14264
3. *Zhu Y., Shen L., Huo Y., Wan Q., Qin Y., Hu R., et al.* Gallstones, cholecystectomy, and cancer risk: An observational and Mendelian randomization study. *Front Med*. 2025;19(1):79–89. DOI: 10.1007/s11684-024-1111-5
4. *Yu W., Zhou J., Luo J., Xia J., Li S., Xie L., et al.* The associations between gallstone disease and pan-cancer incidence risk based on over 13 million participants. *Cancer Med*. 2025;14(9):e70857. DOI: 10.1002/cam4.70857
5. *Nassar Y., Richter S.* Management of complicated gallstones in the elderly: Comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):205–11. DOI: 10.1093/gastro/goy046
6. *Mencarini L., Vestito A., Zagari R.M., Montagnani M.* The diagnosis and treatment of acute cholecystitis: A comprehensive narrative review for a practical approach. *J Clin Med*. 2024;13(9):2695. DOI: 10.3390/jcm13092695
7. *Pesce A., Ramírez-Giraldo C., Arkoudis N.A., Ramsay G., Popivanov G., Gurusamy K., et al.* Management of high-surgical-risk patients with acute cholecystitis following percutaneous cholecystostomy: Results of an international Delphi consensus study. *Int J Surg*. 2025;111(5):3185–92. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002325
8. *European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu.* EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
9. *Lammert F.* Gallstones: The thing in itself. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;20(Suppl 1):57–72. DOI: 10.1002/cld.1269
10. *Wang X., Yu W., Jiang G., Li H., Li S., Xie L., et al.* Global epidemiology of gallstones in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(8):1586–95. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
11. *Цуканов В.В.* Распространенность и структура заболеваний желчевыводящих путей у сельского населения северных регионов Сибири. *Терапевтический архив.* 1997;69(2):30–2. [*Tsukanov V.V.* The prevalence and structure of biliary tract diseases in the rural population of northern regions of Siberia. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;69(2):30–2. (In Russ.)].
12. *Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгашева О.В.* Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;118(3):89–91. [*Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V., Bronnikova E.P., Shtygasheva O.V.* Prevalence and risk factors of biliary tract diseases in native and alien residents of Khakassia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013;118(3):89–91. (In Russ.)].
13. *Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Цуканов В.В.* Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных жителей Тывы. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014;58(5):42–5. [*Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P., Tsukanov V.V.* Prevalence and risk factors of biliary tract diseases in the aborigines of Tuva. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2014;58(5):42–5. (In Russ.)].
14. *Li J., Bai S.J.* Cardiometabolic index as a predictor of gallstone incidence in U.S. adults: Insights from NHANES 2017–2020. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):45. DOI: 10.1186/s12876-025-03642-3
15. *Hasan R., Allahbakhshi F., Shlyk A.D., Allahbakhshi K.* Gallstones as a predictor of elevated cardiovascular disease risk: A meta-analysis and meta-regression of over 7.4 million participants. *PLoS One*. 2025;20(3):e0314661. DOI: 10.1371/journal.pone.0314661
16. *Rahimi R., Heidari-Soureshjani S., Sherwin C.M., Kasiri K., Rahimian G.* The association between gallstone disease and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2025;20(2):142–52. DOI: 10.2174/0115748871326450240926072451
17. *Huang D., Joo H., Song N., Cho S., Kim W., Shin A.* Association between gallstones and the risk of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021011. DOI: 10.4178/epih.e2021011
18. *Kellil T., Chaouch M.A., Aloui E., Tormane M.A., Taieb S.K., Noomen F., et al.* Incidence and preoperative predictor factors of gallbladder cancer before laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):68–72. DOI: 10.1007/s12029-020-00524-7
19. *Riddell Z.C., Corallo C., Albazaz R., Foley K.G.* Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol*. 2023;96(1142):20220115. DOI: 10.1259/bjr.20220115
20. *Pavlidis E.T., Galanis I.N., Pavlidis T.E.* New trends in diagnosis and management of gallbladder carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(1):13–29. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i1.13
21. *Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., et al.* Cancer incidence in five continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060–71. DOI: 10.1002/ijc.29670
22. *Mathur P., Sathishkumar K., Chaturvedi M., Das P., Sudarshan K.L., Santhappan S., et al.* Cancer statistics, 2020: Report from National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1063–75. DOI: 10.1200/GO.20.00122
23. *Randi G., Franceschi S., La Vecchia C.* Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
24. *Смелов П.А., Глотко О.Л., Иванова А.М., Игнатова Н.В., Мельникова Т.А., Никитина С.Ю. и др.* Женщины и мужчины России. 2020: Статистический сборник. М., 2020. [*Smelov P.A., Glotko O.L., Ivanova A.M., Ignatova N.V., Melnikova T.A., Nikitina S.Yu., et al.* Women and men of Russia. 2020: Statistical collection. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1358
25. *Admirand W.H., Small D.M.* The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest*. 1968;47(5):1043–52. DOI: 10.1172/JCI105794
26. *Carey M.C.* Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg*. 1993;165(4):410–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80932-8
27. *Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U.* Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005;41(5):1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
28. *Lammert F., Wang D.Q.* New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005;129(2):718–34. DOI: 10.1016/j.gastro.2004.11.017
29. *Мансуров Х.Х.* О ведущих механизмах развития и прогрессирования холестеринового холелитиаза. *Клиническая медицина.* 1991;69(9):17–21. [Mansurov Kh.Kh. Underlying mechanisms in the development and progression of cholesterol cholelithiasis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1991;69(9):17–21. (In Russ.)].
30. *Meacci D., Bruni A., Cocquio A., Dell'Anna G., Mandarino F.V., Marasco G., et al.* Microbial landscapes of the gut-biliary axis: Implications for benign and malignant biliary tract diseases. *Microorganisms*. 2025;13(9):1980. DOI: 10.3390/microorganisms13091980
31. *Wang H., Gong J., Chen J., Zhang W., Sun Y., Sun D.* Intestinal microbiota and biliary system diseases. *Front*

Cell Infect Microbiol. 2024;14:1362933. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1362933
32. *Song S.T., Cai L.Y., Zeng X., Xie W.F.* Gut microbial profile in asymptomatic gallstones. *Front Microbiol*. 2022;13:882265. DOI: 10.3389/fmicb.2022.882265
33. *Hu H., Shao W., Liu Q., Liu N., Wang Q., Xu J., et al.* Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion. *Nat Commun*. 2022;13(1):252. DOI: 10.1038/s41467-021-27758-8
34. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
35. *Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество "РЭндО"».* Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2024. [*All-Russian Public Organization "Russian Society of Surgeons", Russian Gastroenterological Association, Association "Endoscopic Society "REnDO"*. Gallstone disease. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877_1
36. *Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация.* Холецистит. Клинические рекомендации. 2024. [*All-Russian public organization "Russian Society of Surgeons", Russian Gastroenterological Association.* Cholecystitis. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819_1
37. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00224-9. Online ahead of print. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
38. *Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М.* Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):94–103. [*Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M.* Functional disorders of the biliary tract and cholelithiasis: Analysis of a possible relationship. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):94–103. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
39. *Huang S.S., Lin K.W., Liu K.L., Wu Y.M., Lien W.C., Wang H.P.* Diagnostic performance of ultrasound in acute cholecystitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):54. DOI: 10.1186/s13017-023-00524-5
40. *Nagino M., Hirano S., Yoshitomi H., Aoki T., Uesaka K., Unno M., et al.* Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(1):26–54. DOI: 10.1002/jhbp.870
41. *Foley K.G., Lahaye M.J., Thoeni R.F., Soltes M., Dewhurst C., Barbu S.T., et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps: Updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur Radiol*. 2022;32(5):3358–68. DOI: 10.1007/s00330-021-08384-w
42. *Ильченко А.А., Селезнева Э.Я.* Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;(3):2–3. [*Ilchenko A.A., Selezneva E.Ya.* Duspatalin (mebeverine) in the relief of pain in cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2002;(3):2–3. (In Russ.)].
43. *Ильченко А.А., Делюкина О.В.* Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;7:70–8. [*Ilchenko A.A., Delyukina O.V.* The importance of biliary dysfunctions in the pathogenesis of cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;7:70–8. (In Russ.)].
44. *Трусов В.В., Зорина В.А.* Экспертная оценка эффективности дюспаталина в лечении абдоминальной боли при билиарной патологии. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006;6(2(22)):45–7. [*Trusov V.V., Zorina V.A.* Expert evaluation of the effectiveness of duspatalin in the treatment of abdominal pain in biliary pathology. *Problems of expertise in medicine*. 2006;6(2(22)):45–7. (In Russ.)].
45. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремина Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. и др.* Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40–7. [*Maev I.V., Kucheravy Yu.A., Tsukanov V.V., Eremnia E.Yu., Andreev D.N., Abdulhakov S.R., et al.* Effectiveness of mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: Results of prospective observational program "Odyssey". *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):40–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890840-47
46. *Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г, Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н., Ахмедов В.А. и др.* Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей». *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(42):86–9. [*Maev I.V., Bordin D.S., Bakulin I.G., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Akhmedov V.A., et al.* Medical council resolution – "The Biliary Continuum: An Up-To-Date Look at Biliary Tract Diseases". *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(42):86–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-86-89

Сведения об авторах

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

Information about the authors

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"».
Контактная информация: tjulia@bk.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: tjulia@bk.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"».
Контактная информация: alexander_vasyutin@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Alexander V. Vasyutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: alexander_vasyutin@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Поступила: 13.08.2025 Принята: 28.09.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 13.08.2025 Accepted: 28.09.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48
UDC 616.366-003.7-07/-08

CC BY NC ND

Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis, and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease

Vladislav V. Tsukanov*, Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin

Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to analyze current aspects of prognosis, differential diagnosis, and spasmolytic therapy in gallstone disease.
Key points. The prevalence of gallstone disease in the Russian Federation remains considerably high. Cholelithiasis is associated with cardiovascular disorders and an increased risk of malignancies, including gastric, hepatic, renal, and gallbladder cancer. Several studies emphasize the correlation between the presence and size of gallbladder polyps and the development of gallbladder carcinoma. The current paradigm of biliary pathology postulates that the combined influence of *Lith* gene polymorphisms, motility disorders, chronic inflammation, and metabolic factors initiates lithogenesis, which in turn promotes chronic cholecystitis and may contribute to gallbladder carcinogenesis. Abdominal pain predominantly localized in the right upper quadrant is the leading clinical manifestation of biliary dyskinesia, chronic cholecystitis, and cholelithiasis. Spasmolytic therapy is considered appropriate for the relief of biliary pain. Clinical studies have demonstrated that the use of the selective spasmolytic agent mebeverine in patients with biliary tract disorders effectively alleviates right upper quadrant pain, improves functional status of the biliary tract, and indirectly facilitates the elimination of biliary sludge.
Conclusion. Gallstone disease represents a key nosological entity within the biliary continuum, characterized by the sequential development of pathogenetically related disorders of the biliary tract. Management of biliary system disorders should focus on relieving biliary pain, restoring motility of the biliary tract, and normalizing the physicochemical properties of bile.
Keywords: cholelithiasis, gallstone disease, gallbladder polyps, gallbladder cancer, spasmolytics, mebeverine
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tsukanov V.V., Tonkikh Ju.L., Vasyutin A.V. Current Aspects of Prognosis, Differential Diagnosis, and Spasmolytic Therapy in Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):41–48. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48

Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни

В.В. Цуканов*, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

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

Цель: проанализировать актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни.
Основные положения. Распространенность желчнокаменной болезни в Российской Федерации остается достаточно высокой. Холелитиаз ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с высоким риском онкологических заболеваний, в том числе рака желудка, печени, почек и рака желчного пузыря. Ряд исследований подчеркивает ассоциацию наличия и размеров полипов в желчном пузыре с раком желчного пузыря. Современная парадигма билиарной патологии постулирует, что сочетанное действие полиморфизма *Lith*-генов, нарушений моторики, хронического воспаления и метаболических факторов инициируют холелитогенез, в свою очередь, стимулирующий развитие хронического холецистита, что способно приводить к канцерогенезу в желчном пузыре. Абдоминальная боль с преимущественной локализацией в правом подреберье служит ведущим проявлением дискинезии желчевыводящих путей, хронического холецистита и холелитиаза. Для купирования билиарной боли целесообразно назначение спазмолитиков. В клинических исследованиях было показано, что применение селективного спазмолитика мебеверина у больных с заболеваниями желчевыводящих путей эффективно купирует боль в правом подреберье, улучшает функциональное состояние билиарного тракта и, опосредованно, приводит к элиминации билиарного сладжа.

Заключение. Желчнокаменная болезнь служит ключевой нозологической формой билиарного континуума, с последовательным развитием патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Лечение заболеваний билиарной системы должно быть направлено на купирование билиарной боли, восстановление моторики желчевыводящих путей и нормализацию физико-химических свойств желчи.
Ключевые слова: холелитиаз, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, рак желчного пузыря, спазмолитики, мебеверин
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Актуальные аспекты прогноза, дифференциального диагноза и спазмолитической терапии при желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):41–48. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-41-48

Introduction

Concepts regarding the prognosis of gallstone disease (GSD) have undergone significant changes. On the one hand, this is related to the development of complications, particularly in certain patient groups; on the other hand, it is driven by evidence of an increased risk of cardiovascular disease and malignancies of various localizations [1]. A 32-year follow-up of 86,000 women and 44,000 men demonstrated higher overall mortality from cancer of different sites and cardiovascular disease among individuals with biliary pathology [2]. In a long-term cohort study involving 239,799 participants, the presence of gallstones was associated with a markedly increased risk of gastric cancer (odds ratio (OR) — 2.54), liver and biliary tract cancer (OR — 2.46), renal cancer (OR — 2.04), and gallbladder cancer (OR — 2.23) [3]. A meta-analysis of 51 studies comprising 13 million patients confirmed a significant increase in cancer risk among those with cholelithiasis (OR— 1.43), including gastric and colorectal cancer (OR — 1.28), as well as liver, pancreatic, and biliary tract cancer (OR — 1.84) [4].

Elderly and comorbid patients with biliary tract disorders represent a special category, and the choice of management strategy for GSD complications in these individuals remains a challenging issue [5–7].

Prevalence of gallstone disease

The prevalence of GSD in Western Europe and North America ranges from approximately 15 to 20 % [8, 9]. A 2024 meta-analysis on global epidemiology of cholelithiasis, which included 115 studies and over 32 million patients, reported a worldwide prevalence of gallstones of 6.1 % (7.6 % in women and 5.4 % in men). The frequency of GSD is consistently higher among older individuals [10]. Our epidemiological studies revealed that the prevalence of cholelithiasis among Caucasian populations in Evenkia and Khakassia was 8.8 and 7.2 %, respectively, whereas among indigenous populations it was 1.5 % in Evenkia, 3.4 % in Khakassia, and 7.3 % in Tuva. These findings underscore the significant influence of genetic factors on disease occurrence [11–13].

Gallstone disease as a risk factor for cardiovascular disorders

Recent studies have explored the association between cholelithiasis and cardiovascular disease. Elevated cardiometabolic index values are significantly correlated with a higher incidence of gallstones [14]. A 2025 meta-analysis of 22 studies involving approximately 7.5 million patients concluded that GSD is associated with a significantly increased risk of cardiovascular disease ($p < 0.001$) [15]. Another 2025 meta-analysis (21 studies, > 2 million participants) demonstrated that gallstone disease confers a relative risk of cardiovascular disease of 1.46 (95 % confidence interval (95% CI): 1.32–1.63; $p < 0.001$) [16].

Gallstone disease as a risk factor for gallbladder cancer

Considerable attention has been directed toward the relationship between cholelithiasis and biliary tract cancer. A meta-analysis of 23 cohort studies conducted in Asia, Europe, and the Americas demonstrated that the presence of gallstones increases the risk of gallbladder cancer by 7.3 times. Stone size greater than 1 cm and the number of calculi are directly associated with biliary tract malignancy [17]. Another meta-analysis of 10 studies revealed that gallbladder cancer is often detected incidentally following cholecystectomy performed

for benign biliary disease, occurring in 0.19–1.6 % of laparoscopic cholecystectomies (mean incidence — 0.365 %). Gallbladder carcinoma is more frequently observed in patients with solitary or large stones and in cases of gallbladder wall thickening, particularly localized thickening. These findings underscore the need for thorough preoperative evaluation [18].

Several studies also highlight the association between the presence and size of gallbladder polyps and gallbladder cancer [19, 20].

Gallbladder cancer is relatively uncommon: in terms of primary incidence, it ranks 22nd globally, with a rate of 2.1 per 100,000 population (https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf). According to cancer registries from 68 countries, the highest incidence rates are reported among indigenous populations of the Americas (Chile: 27 per 100,000) [21], Northern India (21.5 per 100,000) [22], and Southern Pakistan (11.3 per 100,000) [23]. In Russia, according to the Federal State Statistics Service, gallbladder cancer incidence in 2019 was 1.4 per 100,000 among men and 2.5 per 100,000 among women [24]. Investigating the contribution of GSD to gallbladder cancer incidence in Russia remains an important research priority.

Pathogenesis of gallstone disease

The most widely accepted pathogenetic concept of GSD is the model of cholesterol cholelithiasis. A landmark study by W.H. Admirand and D.M. Small proposed the physicochemical theory, which states that gallstones form when bile is supersaturated with cholesterol and deficient in bile acids and phospholipids [25]. By the mid-1990s, it became evident that lithogenesis cannot be explained solely by metabolic processes. It was shown that the initial stage of stone formation involves protein precipitation, largely driven by gallbladder inflammation and impaired motility of the biliary tract. By the late 1990s, metabolic and infectious theories of cholelithiasis pathogenesis had converged [26].

In 2005, a study of 43,141 twin pairs demonstrated that genetic factors contribute significantly to the development of cholelithiasis compared to phenotypic influences [27]. That same year, F. Lammert and D.Q. Wang proposed a paradigm for cholesterol cholelithiasis pathogenesis: the combined effect of specific gene polymorphisms (*Lith* genes), altered biliary motility, chronic inflammation, and metabolic factors initiates lithogenesis, which in turn promotes chronic cholecystitis and may lead to gallbladder carcinogenesis [28]. Around the same time, a concept introduced by Kh.Kh. Mansurov gained momentum in Russia, suggesting that cholelithiasis develops through sequential stages: biliary dyskinesia (involving the gallbladder and sphincter of Oddi), chronic cholecystitis, pre-stone formation of lithogenic bile, and eventual gallstone formation [29]. In our view, these perspectives are complementary rather than contradictory.

A significant role in the pathogenesis of biliary tract diseases is played by bile microbiota and gut microbiota. Studies indicate that impaired intestinal permeability, altered microbial composition, and reduced biodiversity are key factors in GSD and other biliary disorders, including gallbladder cancer and cholangiocarcinoma [30, 31]. Compared to healthy individuals, patients with asymptomatic GSD exhibit quantitatively increased fecal microbiota but reduced diversity, with a relative predominance of *Firmicutes* and decreased representation of *Bacteroidetes* and *Proteobacteria*. In patients with gallstones, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, and BMI ≥ 24, compared to BMI-matched controls, differences were observed across 15 microbial species, including reduced abundance of unclassified *Lactobacillales* [32]. Alongside decreased *Bacteroidetes*, an increased presence of *Desulfovibrionales* was noted in GSD patients. Fecal transplantation of *Desulfovibrionales* from cholelithiasis patients into laboratory mice resulted in gallstone formation in 73 % of animals. High levels of *Desulfovibrionales* were associated with increased production of secondary bile acids in the cecum and enhanced hydrophobicity, promoting intestinal cholesterol reabsorption. Metabolic products of *Desulfovibrionales* (H_2S) activate hepatic farnesoid X receptors (FXR) and inhibit CYP7A1 expression, leading to increased bile acid synthesis, cholesterol supersaturation, and gallstone formation. In mice harboring *Desulfovibrionales*, hepatic expression of cholesterol transporters Abcg5/g8 was induced, further facilitating biliary cholesterol secretion [33].

Diagnosis and differential diagnosis of gallstone disease

Modern principles of diagnosing biliary tract disorders are outlined in the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association (RGA) for the management of patients with

biliary dyskinesia [34], gallstone disease [35], and cholecystitis [36], published in 2024 under the auspices of the RGA, the Russian Society of Surgeons, and the Endoscopic Society "REndO".

The diagnosis of biliary tract diseases is based on a combination of various tests, including clinical, laboratory, and imaging studies.

The hallmark clinical manifestation of biliary tract disorders is biliary pain, most localized in the right upper quadrant. Key features of biliary pain in functional gallbladder and sphincter of Oddi dyskinesia include: intensity exceeding 5 points on the visual analog scale; localization in the epigastrium and right hypochondrium; occurrence independent of body position or defecation; lack of response to antacids and antisecretory drugs; absence of a direct relationship with food intake; frequent nocturnal episodes; associated nausea and vomiting that do not relieve pain; radiation to the right shoulder and arm [37]. Classic biliary colic does not occur in functional biliary disorders. It is hypothesized that gallbladder dyskinesia may serve as a background for GSD development. Similarity of risk factors, pathophysiological mechanisms (including the role of lithogenic bile), and symptoms makes this plausible, although objective clinical evidence is lacking [38].

A differential diagnosis, which allows the functional nature of pain to be determined only after organic causes have been ruled out, is essential [35–38]. The addition of inflammation in patients with acalculous or calculous cholecystitis is accompanied by changes in pain intensity and timing, its association with gallbladder morphological alterations, and the presence of complications.

Thus, it is essential to determine the presence of inflammation in the biliary system. Laboratory confirmation includes elevated erythrocyte sedimentation rate and leukocytosis in the complete blood count. A biochemical marker of inflammation is an increased level of C-reactive protein. Biliary obstruction manifests as a pronounced cholestatic syndrome with jaundice, hyperbilirubinemia, and elevated alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase. Ultrasound signs of inflammation in cholecystitis include gallbladder wall thickening beyond normal values (> 3–4 mm), irregular thickening, edema, stratification or consolidation, and impaired contractile function [35, 36]. According to a meta-analysis of 40 studies involving 8,652 patients, ultrasound is a reliable method for diagnosing acute cholecystitis, with a sensitivity of 71 % (95% CI: 69–72 %) and specificity of 85 % (95% CI: 84–86 %) [39].

We consider it reasonable to highlight diagnostic features of gallbladder cancer and polyps.

In 2021, the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS) published guidelines for the management of biliary tract cancers. We present some of the provisions of this consensus [40]. Symptoms of gallbladder cancer are non-specific and include pain in the right hypochondrium, jaundice, nausea, vomiting, and weight loss. In many cases, cancer is detected incidentally during abdominal ultrasound or cholecystectomy for GSD. Ultrasound has high specificity and sensitivity and should be the first diagnostic step in suspected biliary tract cancer. As a second step, computerized tomography (CT) is useful for assessing tumor localization and extent, although its sensitivity for T1 tumors is relatively low. Magnetic resonance imaging (MRI), including MR cholangiopancreatography, helps evaluate tumor spread to the cystic duct and common bile duct. Endoscopic ultrasonography (EUS) is recommended as the third step, offering higher sensitivity, specificity, and accuracy than abdominal ultrasound and CT, and enabling precise assessment of tumor location and extent. Direct cholangiography via endoscopic retrograde cholangiopancreatography and peroral cholangioscopy assist in evaluating tumor involvement of the cystic and common bile ducts. Positron emission tomography (PET) and PET-CT are useful for detecting lymph node involvement, distant metastases, and recurrence [40].

Given that gallbladder polyps are among the predictors of gallbladder cancer, we present selected recommendations for managing patients with gallbladder polyps, developed by the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), the International Society of Digestive Surgery (EFISDS), and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), published in 2022 [41]. Initial evaluation of gallbladder polyps should be performed using abdominal ultrasound. Routine use of other imaging

modalities is currently not recommended. In centers with appropriate expertise and resources, alternative imaging techniques (e.g., contrast-enhanced or endoscopic ultrasound) may be helpful in complex cases [41].

Spasmolytics in the management of patients with gallstone disease and functional biliary disorders

The use of spasmolytic agents for the relief of biliary pain is a well-founded strategy in the management of patients with gallstone disease (GSD) and functional biliary disorders [34–37].

Mebeverine is a selective agent that normalizes gastrointestinal and biliary motility through a dual mechanism of action. On the one hand, it acts as a myotropic spasmolytic by blocking sodium channels in smooth muscle cells; on the other, it exhibits moderate prokinetic properties by inhibiting Ca^{2+}, release from intracellular stores, limiting K^+ efflux, and preventing smooth muscle hypotonia. Mebeverine selectively targets the biliary tract and intestines without affecting the cholinergic system, thereby avoiding systemic side effects and allowing long-term use in various patient populations.

The efficacy and safety of mebeverine in GSD management have been demonstrated in domestic clinical studies. In patients with cholelithiasis, biliary pain completely resolved in 85 % and significantly decreased in duration and intensity in 15 % after a course of Duspatalin (mebeverine). Concurrently, symptoms such as nausea and bitter taste in the mouth disappeared or improved. Duodenogastric reflux, verified by 24-hour pH monitoring in two-thirds of patients, was reduced in half of these cases after mebeverine therapy [42]. Combination therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) and mebeverine for eight weeks showed superior efficacy compared to UDCA monotherapy in patients with biliary sludge and impaired gallbladder motility, achieving complete pain relief in all patients versus 70 % with UDCA alone and sludge elimination in 95 % versus 80 % [43]. In a mixed cohort of patients with cholelithiasis, prior cholecystectomy, and functional biliary disorders (one-third with GSD), biliary pain intensity was assessed using a four-point scale. The course of Duspatalin resulted in pain relief for all patients, and the duration of high-intensity pain relief was twice as short when mebeverine was prescribed compared to drotaverine. Positive functional changes were also confirmed by hepatobiliary scintigraphy [44].

One challenge in managing GSD patients is the persistence or emergence of gastrointestinal symptoms following cholecystectomy. Surgical treatment does not always eliminate preoperative abdominal symptoms (including irritable bowel syndrome features) and may lead to their appearance *de novo*. The multicenter “Odyssey” study, conducted in 14 Russian cities, evaluated 218 patients with abdominal spastic pain as part of post-cholecystectomy syndrome. Clinical response to mebeverine (200 mg twice daily) was assessed at 2 and 6 weeks using a five-point Likert scale (“no symptoms” or “marked improvement”). After two weeks, complete response was achieved in 50.5 % of patients, and after six weeks in 79 %. Significant improvements were also noted in stool frequency, stool form (Bristol scale), and quality of life [45].

The concept of the “biliary continuum” has been proposed, describing the sequential development of pathogenetically related biliary tract disorders. Motor dysfunction and alterations in bile physicochemical properties create conditions for inflammation, sludge formation, and gallstone development. Therefore, restoring biliary motility is a key therapeutic goal, for which spasmolytics with proven clinical efficacy are recommended. Mebeverine therapy is pathogenetically justified, as it normalizes biliary tract motility and indirectly improves bile properties. The optimal duration of mebeverine therapy for biliary disorders is at least eight weeks [46].

References / Литература

1. *Krupa Ł., Portincasa P., Lammert F., Krawczyk M.* Gallstones in the 21st century. *Pol Arch Intern Med*. 2025;135(1):16937. DOI: 10.20452/pamw.16937
2. *Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., et al.* Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925–31. DOI: 10.1111/jgh.14264
3. *Zhu Y., Shen L., Huo Y., Wan Q., Qin Y., Hu R., et al.* Gallstones, cholecystectomy, and cancer risk: An observational and Mendelian randomization study. *Front Med*. 2025;19(1):79–89. DOI: 10.1007/s11684-024-1111-5
4. *Yu W., Zhou J., Luo J., Xia J., Li S., Xie L., et al.* The associations between gallstone disease and pan-cancer incidence risk based on over 13 million participants. *Cancer Med*. 2025;14(9):e70857. DOI: 10.1002/cam4.70857
5. *Nassar Y., Richter S.* Management of complicated gallstones in the elderly: Comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):205–11. DOI: 10.1093/gastro/goy046
6. *Mencarini L., Vestito A., Zagari R.M., Montagnani M.* The diagnosis and treatment of acute cholecystitis: A comprehensive narrative review for a practical approach. *J Clin Med*. 2024;13(9):2695. DOI: 10.3390/jcm13092695
7. *Pesce A., Ramírez-Giraldo C., Arkoudis N.A., Ramsay G., Popivanov G., Gurusamy K., et al.* Management of high-surgical-risk patients with acute cholecystitis following percutaneous cholecystostomy: Results of an international Delphi consensus study. *Int J Surg*. 2025;111(5):3185–92. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002325
8. *European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu.* EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
9. *Lammert F.* Gallstones: The thing in itself. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;20(Suppl 1):57–72. DOI: 10.1002/cld.1269
10. *Wang X., Yu W., Jiang G., Li H., Li S., Xie L., et al.* Global epidemiology of gallstones in the 21st century: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(8):1586–95. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.051
11. *Цуканов В.В.* Распространенность и структура заболеваний желчевыводящих путей у сельского населения северных регионов Сибири. *Терапевтический архив.* 1997;69(2):30–2. [*Tsukanov V.V.* The prevalence and structure of biliary tract diseases in the rural population of northern regions of Siberia. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;69(2):30–2. (In Russ.)].
12. *Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгашева О.В.* Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;118(3):89–91. [*Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V., Bronnikova E.P., Shtygasheva O.V.* Prevalence and risk factors of biliary tract diseases in native and alien residents of Khakassia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013;118(3):89–91. (In Russ.)].
13. *Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Цуканов В.В.* Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных жителей Тывы. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014;58(5):42–5. [*Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P., Tsukanov V.V.* Prevalence and risk factors of biliary tract diseases in the aborigines of Tuva. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2014;58(5):42–5. (In Russ.)].
14. *Li J., Bai S.J.* Cardiometabolic index as a predictor of gallstone incidence in U.S. adults: Insights from NHANES 2017–2020. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):45. DOI: 10.1186/s12876-025-03642-3
15. *Hasan R., Allahbakhshi F., Shlyk A.D., Allahbakhshi K.* Gallstones as a predictor of elevated cardiovascular disease risk: A meta-analysis and meta-regression of over 7.4 million participants. *PLoS One*. 2025;20(3):e0314661. DOI: 10.1371/journal.pone.0314661
16. *Rahimi R., Heidari-Soureshjani S., Sherwin C.M., Kasiri K., Rahimian G.* The association between gallstone disease and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2025;20(2):142–52. DOI: 10.2174/0115748871326450240926072451
17. *Huang D., Joo H., Song N., Cho S., Kim W., Shin A.* Association between gallstones and the risk of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021011. DOI: 10.4178/epih.e2021011
18. *Kellil T., Chaouch M.A., Aloui E., Tormane M.A., Taieb S.K., Noomen F., et al.* Incidence and preoperative predictor factors of gallbladder cancer before laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):68–72. DOI: 10.1007/s12029-020-00524-7
19. *Riddell Z.C., Corallo C., Albazaz R., Foley K.G.* Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol*. 2023;96(1142):20220115. DOI: 10.1259/bjr.20220115
20. *Pavlidis E.T., Galanis I.N., Pavlidis T.E.* New trends in diagnosis and management of gallbladder carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(1):13–29. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i1.13
21. *Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., et al.* Cancer incidence in five continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060–71. DOI: 10.1002/ijc.29670
22. *Mathur P., Sathishkumar K., Chaturvedi M., Das P., Sudarshan K.L., Santhappan S., et al.* Cancer statistics, 2020: Report from National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1063–75. DOI: 10.1200/GO.20.00122
23. *Randi G., Franceschi S., La Vecchia C.* Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
24. *Смелов П.А., Глотко О.Л., Иванова А.М., Игнатова Н.В., Мельникова Т.А., Никитина С.Ю. и др.* Женщины и мужчины России. 2020: Статистический сборник. М., 2020. [*Smelov P.A., Glotko O.L., Ivanova A.M., Ignatova N.V., Melnikova T.A., Nikitina S.Yu., et al.* Women and men of Russia. 2020: Statistical collection. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1358
25. *Admirand W.H., Small D.M.* The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest*. 1968;47(5):1043–52. DOI: 10.1172/JCI105794
26. *Carey M.C.* Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg*. 1993;165(4):410–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80932-8
27. *Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U.* Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005;41(5):1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
28. *Lammert F., Wang D.Q.* New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005;129(2):718–34. DOI: 10.1016/j.gastro.2004.11.017
29. *Мансуров Х.Х.* О ведущих механизмах развития и прогрессирования холестеринового холелитиаза. *Клиническая медицина.* 1991;69(9):17–21. [Mansurov Kh.Kh. Underlying mechanisms in the development and progression of cholesterol cholelithiasis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1991;69(9):17–21. (In Russ.)].
30. *Meacci D., Bruni A., Cocquio A., Dell'Anna G., Mandarino F.V., Marasco G., et al.* Microbial landscapes of the gut-biliary axis: Implications for benign and malignant biliary tract diseases. *Microorganisms*. 2025;13(9):1980. DOI: 10.3390/microorganisms13091980
31. *Wang H., Gong J., Chen J., Zhang W., Sun Y., Sun D.* Intestinal microbiota and biliary system diseases. *Front*

Cell Infect Microbiol. 2024;14:1362933. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1362933
32. *Song S.T., Cai L.Y., Zeng X., Xie W.F.* Gut microbial profile in asymptomatic gallstones. *Front Microbiol*. 2022;13:882265. DOI: 10.3389/fmicb.2022.882265
33. *Hu H., Shao W., Liu Q., Liu N., Wang Q., Xu J., et al.* Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion. *Nat Commun*. 2022;13(1):252. DOI: 10.1038/s41467-021-27758-8
34. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
35. *Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество "РЭндО"».* Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2024. [*All-Russian Public Organization "Russian Society of Surgeons", Russian Gastroenterological Association, Association "Endoscopic Society "REnDO"*. Gallstone disease. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877_1
36. *Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация.* Холецистит. Клинические рекомендации. 2024. [*All-Russian public organization "Russian Society of Surgeons", Russian Gastroenterological Association.* Cholecystitis. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/819_1
37. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00224-9. Online ahead of print. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
38. *Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М.* Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):94–103. [*Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M.* Functional disorders of the biliary tract and cholelithiasis: Analysis of a possible relationship. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):94–103. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
39. *Huang S.S., Lin K.W., Liu K.L., Wu Y.M., Lien W.C., Wang H.P.* Diagnostic performance of ultrasound in acute cholecystitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):54. DOI: 10.1186/s13017-023-00524-5
40. *Nagino M., Hirano S., Yoshitomi H., Aoki T., Uesaka K., Unno M., et al.* Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(1):26–54. DOI: 10.1002/jhbp.870
41. *Foley K.G., Lahaye M.J., Thoeni R.F., Soltes M., Dewhurst C., Barbu S.T., et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps: Updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur Radiol*. 2022;32(5):3358–68. DOI: 10.1007/s00330-021-08384-w
42. *Ильченко А.А., Селезнева Э.Я.* Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002;(3):2–3. [*Ilchenko A.A., Selezneva E.Ya.* Duspatalin (mebeverine) in the relief of pain in cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2002;(3):2–3. (In Russ.)].
43. *Ильченко А.А., Делюкина О.В.* Значение билиарных дисфункций в патогенезе желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;7:70–8. [*Ilchenko A.A., Delyukina O.V.* The importance of biliary dysfunctions in the pathogenesis of cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;7:70–8. (In Russ.)].
44. *Трусов В.В., Зорина В.А.* Экспертная оценка эффективности дюспаталина в лечении абдоминальной боли при билиарной патологии. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006;6(2(22)):45–7. [*Trusov V.V., Zorina V.A.* Expert evaluation of the effectiveness of duspatalin in the treatment of abdominal pain in biliary pathology. *Problems of expertise in medicine*. 2006;6(2(22)):45–7. (In Russ.)].
45. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В., Еремина Е.Ю., Андреев Д.Н., Абдулхаков С.Р. и др.* Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):40–7. [*Maev I.V., Kucheravy Yu.A., Tsukanov V.V., Eremnia E.Yu., Andreev D.N., Abdulhakov S.R., et al.* Effectiveness of mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: Results of prospective observational program "Odyssey". *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):40–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890840-47
46. *Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г, Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н., Ахмедов В.А. и др.* Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей». *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(42):86–9. [*Maev I.V., Bordin D.S., Bakulin I.G., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Akhmedov V.A., et al.* Medical council resolution – "The Biliary Continuum: An Up-To-Date Look at Biliary Tract Diseases". *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(42):86–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-86-89

Information about the authors

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

Сведения об авторах

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: tjulia@bk.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Alexander V. Vasyutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Clinical Department of Digestive System Pathology of Adults and Children, Research Institute of Medical Problems of the North — Affiliated Branch of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: alexander_vasyutin@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"».
Контактная информация: tjulia@bk.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7518-1895

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"».
Контактная информация: alexander_vasyutin@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6481-3196

Authors' contributions

All authors made an equal contribution to the development of the concept and formulation of the aim of the article, collection and processing of materials, writing and editing the text and proof checking.

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции и формулирование цели статьи, сбор и обработку материалов, написание и редактирование текста и проверку верстки.

Submitted: 13.08.2025 Accepted: 28.09.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 13.08.2025 Принята: 28.09.2025 Опубликована: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-49-60
УДК 616.36-006.6-07(571.51)

Риск-ориентированный скрининг гепатоцеллюлярного рака в Красноярском крае: первые результаты

Р.А. Зуков[1,2], В.А. Комиссарова[1,2], И.П. Сафонцев[1,2]*, Д.А. Стоян[1,2], Е.П. Тихонова[2], В.В. Бредер[3]

[1] *КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Российская Федерация*
[2] *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация*
[3] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: оценить распространенность гепатоцеллюлярного рака у пациентов группы умеренного и высокого риска на территории Красноярского края в ходе проведения скрининговых мероприятий, проводимых онкологической службой.

Материалы и методы. Для реализации риск-ориентированного подхода в исследование включены мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет с фиброзом F3–F4 или циррозом печени независимо от этиологии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, и лица с ранее установленным диагнозом гепатоцеллюлярного рака. Программа разработки и алгоритмы маршрутизации разработаны Междисциплинарным обществом специалистов по опухолям печени и одобрены Министерством здравоохранения Красноярского края. Скрининг проводился в Красноярском краевом онкодиспансере. Используемые методы: анкетирование для сбора сведений о факторах риска (наличии цирроза, его причинах, сопутствующих заболеваниях, вредных привычках); забор крови для определения уровня АФП (альфа-фетопротеина) + PIVKA-II (белка, индуцированного отсутствием витамина К или его антагонистом-II) (Cobas, Roche, Швейцария); применение алгоритма GAAD, сочетающего в себе пол, возраст, уровень АФП и PIVKA-II, с дальнейшей стратификацией риска для дифференциации групп риска; инструментальная диагностика — МРТ с гепатоспецифичным контрастом (гадоксетовая кислота). Данные обрабатывали статистическими пакетами Statistica и StatTech. Оценивали нормальное распределение с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Результаты описаны средними величинами, стандартными отклонениями, медианой и квартилями.

Результаты. В риск-ориентированной программе ранней диагностики приняли участие 746 пациентов, гепатоцеллюлярный рак был выявлен у 14 пациентов, причем в 50 % случаев — на ранних стадиях (I–II), что говорит о высокой чувствительности выбранного подхода. Частота выявляемости злокачественных опухолей при проведенных мероприятиях составила 1,88 %. Пилотный проект по скринингу повлиял на объединение специалистов в мультидисциплинарную команду, что, в свою очередь, способствовало увеличению количества хирургических методов лечения гепатоцеллюлярного рака на 16,5 %, количества биопсий печени — на 33,2 %.

Выводы. Внедрение риск-ориентированного подхода для высокой группы риска с применением более чувствительных методов диагностики способствует увеличению доли ранних стадий и своевременному началу специализированного лечения. Калькулятор GAAD является эффективным методом выявления группы высокого риска развития гепатоцеллюлярного рака, где оправдано использование МРТ как чувствительного метода ранней диагностики рака печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, рак печени, скрининг, ранняя диагностика, калькулятор GAAD
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зуков Р.А., Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А., Тихонова Е.П., Бредер В.В. Риск-ориентированный скрининг гепатоцеллюлярного рака в Красноярском крае: первые результаты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):49–60. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-49-60

Risk-Based Screening of Hepatocellular Cancer in the Krasnoyarsk Region: The First Results

Ruslan A. Zukov[1,2], Valeria A. Komissarova[1,2], Ivan P. Safontsev[1,2]*, Dmitriy A. Stoyan[1,2], Elena P. Tikhonova[1], Valeriy V. Breder[3]

[1] Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russian Federation
[2] Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
[3] National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

Aim: to assess the prevalence of hepatocellular carcinoma in patients at moderate and high risk in the Krasnoyarsk Territory during screening activities carried out by the oncology service.
Materials and methods. To implement a risk-based approach, the study included men and women aged 40–70 years with F3–F4 fibrosis or cirrhosis of the liver, regardless of etiology, who signed an informed consent to participate in the study and those with a previously diagnosed hepatocellular carcinoma. The development program and routing algorithms were developed by the Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists and approved by the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory. The screening was conducted at the Krasnoyarsk Regional Oncology Dispensary. Methods used: a questionnaire to collect information about risk factors (the presence of cirrhosis, its causes, concomitant diseases, bad habits); blood sampling to determine the level of AFP (alpha-fetoprotein) + PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II) (Cobas, Roche, Switzerland); the use of the GAAD algorithm, combining gender, age, AFP and PIVKA-II levels with further risk stratification for differentiation of risk groups; instrumental diagnosis — MRI with hepatospecific contrast (gadoxetic acid). The data was processed using Statistica and StatTech statistical packages. The normal distribution was evaluated using the Shapiro — Wilk and Kolmogorov — Smirnov criteria. The results are described by averages, standard deviations, median, and quartiles.
Results. A total of 746 patients took part in the risk-oriented early diagnosis program; hepatocellular cancer was detected in 14 patients, with 50 % of cases occurring at early stages (I–II), indicating the high sensitivity of the chosen approach. The detection rate of malignant tumors during the conducted measures was 1.88 %. The pilot screening project influenced the unification of specialists into a multidisciplinary team, which in turn contributed to an increase in the number of surgical methods for treating hepatocellular carcinoma by 16.5 % and the number of liver biopsies by 33.2 %.
Conclusions. The introduction of a risk-based approach for a high-risk group using more sensitive diagnostic methods helps to increase the proportion of early stages and timely initiation of specialized treatment. The GAAD calculator is an effective method for identifying a high-risk group for hepatocellular carcinoma, where the use of MRI is justified as a sensitive method for early diagnosis of liver cancer.
Keywords: hepatocellular cancer, HCC, liver cancer, screening, early diagnosis, GAAD calculator
Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zukov R.A., Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A., Tikhonova E.P., Breder V.V. Risk-Based Screening of Hepatocellular Cancer in the Krasnoyarsk Region: The First Results. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):49–60. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-49-60

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространенная первичная опухоль печени (80–85 % от всех случаев). По данным Международного агентства по исследованию рака, в 2022 г. злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных протоков занимали шестое место по распространенности и третье место — по уровню смертности среди всех злокачественных новообразований. В 2022 г. в мире было зафиксировано свыше 850 тыс. новых случаев заболевания и более 750 тыс. летальных исходов, связанных с этой патологией [1]. На территории Российской Федерации (РФ) определяется устойчивый рост заболеваемости злокачественными новообразованиями печени. Так, за 2014–2023 гг. абсолютное число впервые выявленных случаев увеличилось на 43,6 % (с 7252 до 10 412 случаев), показатель заболеваемости вырос на 43,5 % (с 4,96 до 7,12 на 100 тыс. населения), при этом доля выявленных случаев на III–IV стадии снизилась всего на 4,6 % (с 82,0 до 78,2 %), а летальность на первом году жизни после установления диагноза на 15,4 % (с 41,5 до 35,1 %) [2–6].

В Красноярском крае за аналогичный период абсолютный показатель впервые выявленных случаев злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков вырос на 130,1 % (со 150 случаев в 2014 г. до 346 случаев в 2023 г.), показатель заболеваемости вырос на 131,6 % (с 5,25 до 12,16), доля выявления на III–IV стадии увеличилась на 3,2 % (с 77,2 до 79,7 %), процент летальности на первом году жизни увеличился на 61,5 % (с 30,7 до 49,6 %) [2–6]. Представленные эпидемиологические данные характеризуют неблагоприятную картину по гепатоцеллюлярному раку на территории региона.

Наиболее значимым этиологическим фактором риска развития ГЦР является цирроз печени и предшествующий ему фиброз печени на выраженной стадии F3–F4, которые чаще всего развиваются на фоне хронических вирусных инфекций, таких как гепатит B и C [7]. Так же значимым остается фактор наличия рака печени у близких родственников. Но в последние годы наблюдается трансформация этиологической структуры развития ГЦР, и эти изменения нарастают с каждым годом [8, 9]. По наблюдению авторов, существенно снижается роль гепатита C и обратно пропорционально увеличивается влияние алкоголя и метаболически ассоциированной жировой болезни печени,

как у мужчин, так и у женщин. Все это может привести к тому, что в ближайшие 10–20 лет будет увеличиваться количество пациентов, участвующих в скрининге ГЦР, по причине нарастания доли больных со стеатозом печени и сахарным диабетом с исходом в метаболический стеатогепатит и цирроз. В связи с этим необходим переход от универсального скрининга к риск-ориентированному подходу. В такой модели скрининга увеличивается доля значимой диагностики, происходит увеличение процента найденных случаев и наблюдается положительный экономический эффект [10].

Риск-ориентированный подход начинается со стратификации пациентов в зависимости от риска развития ГЦР (низкий, умеренный, высокий). Хорошим инструментом для разделения пациентов на группы зарекомендовала себя модель GAAD, которая включает в расчет показатели: пол, возраст, уровень альфа-фетопротеина (АФП) и уровень протеина, индуцируемого отсутствием/дефицитом витамина К2 (PIVKA-II) [11]. После стратификации осуществляется выбор метода для скрининга и кратность проведения исследований. Так, для пациентов низкой и умеренной группы риска предпочтительным методом остается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и определение уровня АФП в сыворотке крови. Перечень и кратность проведения данных исследований в РФ закреплены в приказе Министерства здравоохранения РФ № 168н от 15.03.2022 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (далее — Приказ № 168н) [12]. Для пациентов высокой группы риска развития ГЦР и, вероятно, более агрессивного течения необходимо применение более чувствительных и специфичных методов диагностики, способных выявлять опухолевый процесс на доклинической стадии. Одним из них является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с добавлением гепатоспецифичного контраста [13, 14].

Не менее важная цель скрининга, помимо снижения показателя смертности — это выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях, что повышает эффективность лечения и улучшает прогноз жизни пациентов. Стоит отметить, что на данный момент резекция и трансплантация печени для пациентов с ГЦР на фоне цирроза остаются единственными методами, позволяющими излечить пациента или обеспечить наиболее длительный срок продления жизни [15]. Правильно организованный скрининг в группах высокого риска и соблюдение сроков оказания помощи пациентам помогут увеличить долю пациентов, подлежащих радикальным хирургическим методам лечения ГЦР.

Цель исследования

Оценка распространенности гепатоцеллюлярного рака у пациентов группы умеренного и высокого риска на территории Красноярского края в ходе проведения скрининговых мероприятий.

Материалы и методы

Критерии включения в скрининг: возраст 40–70 лет, наличие фиброза (F3–4) / цирроза печени (длительностью более 5 лет) вирусной и невирусной этиологии. Критерий невключения: отсутствие подписанного добровольного информированного согласия на участие в скрининге.

Программа клинического исследования была разработана АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени» (МОСОП) и утверждена Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. На заседании рабочей группы Министерства здравоохранения Красноярского края, включавшей специалистов в области патологии печени, был утвержден алгоритм маршрутизации пациентов по «зеленому коридору» до врача-онколога. Пациенты, отвечающие критериям умеренного и высокого риска, направлялись врачами специальностей: инфекционист, терапевт, гастроэнтеролог в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (ККККОД). Поскольку в Красноярском крае ведется регистр пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) с данными о фиброзе печени по результатам эластометрии/эластографии печени, по решению рабочей группы для ККККОД был предоставлен доступ к данному регистру, в связи с чем контактный центр ККККОД также занимался активным включением пациентов в скрининг ГЦР.

Применяемые методы: анкетирование с целью выявления факторов риска (вопросы о наличии цирроза, его этиологии, наличии вирусного гепатита и его лечении, сопутствующих патологий, в т. ч. метаболических нарушений, о семейном онкологическом анамнезе, в частности злокачественных новообразований печени, о наличии вредных привычек). Также в анкету вносились данные о последних лабораторных (общий и биохимический анализы крови) и инструментальных (УЗИ и/или МРТ и/или КТ органов брюшной полости) исследованиях, о взятии образцов крови для определения уровня АФП + PIVKA-II (Cobas, Roche, Швейцария), о результатах МРТ с гепатоспецифичным контрастом (гадоксетовая кислота).

Для расчета коэффициента GAAD деперсонализованные данные (возраст, пол, АФП+PIVKA-II) передавались в МОСОП на регулярной основе; с помощью онлайн-калькулятора GAAD вычислялся коэффициент риска. Все данные собирались в интернет-базированной базе данных, созданной ООО «Росмединфо» по проекту МОСОП.

Обработка данных проводилась с использованием программных продуктов Statistica, StatTech. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или к ритерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых

более 50). При нормальном распределении данные описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), при ненормальном распределении с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1–Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для всех значений приведены 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ).

Сравнение пациентов с установленным диагнозом гепатоцеллюлярного рака и без него по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты

В программу скрининга приглашались пациенты, относящиеся к группе риска развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), рутинно наблюдавшиеся инфекционистами региона. Всего было приглашено на уточняющее обследование 3416 пациентов. В период с июня по декабрь 2024 г. в пилотном проекте скрининга ГЦР согласились на участие и явились на обследование 746 пациентов. Стоит отметить высокий процент отказа пациентов от посещения диспансера для проведения скрининговых мероприятий — 78,2 %. Под критерий исключения — ранее установленный ГЦР — попал 1 человек. После заполнения анкеты пациенты маршрутизировались в процедурный кабинет для взятия крови на определение уровня онкомаркеров — АФП + PIVKA-II. Модель организации скрининга представлена на рисунке.

Средний возраст пациентов, прошедших скрининговое обследование, составил 56 лет, диапазон варьировал от 28 до 79 лет. Чаще соглашались на скрининг пациенты женского пола (54,85 %). Средняя масса тела пациентов составила 80 кг,

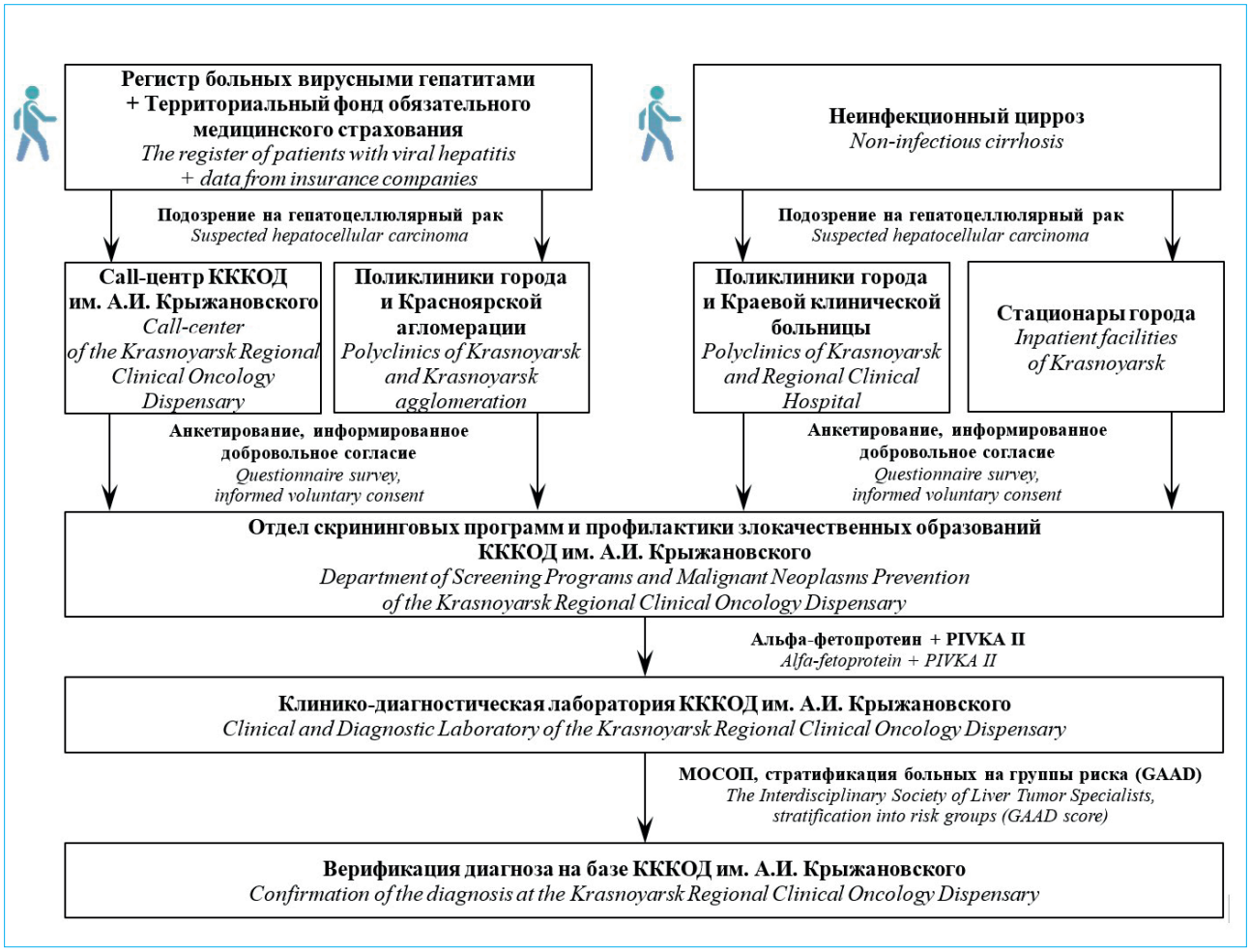


Рисунок. Модель скрининга гепатоцеллюлярного рака
Figure. Screening model for hepatocellular carcinoma

рост — 169 см. Индекс массы тела имел медианное значение 27,55, что соответствует избыточной массе тела. Среди вредных привычек наиболее распространено курение: 34,5 % пациентов курили ранее или продолжают курить. Регулярность употребления алкоголя была отмечена лишь у небольшой части пациентов (5,9 %) с частотой около 4 раз в неделю. Фиброз печени наблюдался у подавляющего числа пациентов — 86,5 %, причем большинство имели тяжелую стадию F4 (74,6 %). Цирроз печени диагностирован у половины обследованных пациентов (56,9 %). Этиология цирроза преимущественно вирусная — 86,4 %, из которых большая доля приходится на хронический гепатит С (ХВГС) — 77,5 %. Сахарный диабет встречался у четверти пациентов — 28,3 %, среди которых доминировал второй тип — 93,4 %. Наследственная предрасположенность к злокачественным новообразованиям выявлена у значительной доли пациентов — 71,8 %, при этом по ГЦР — всего в 2,6 %. Пациенты с варикозно расширенными венами пищевода и желудка составили 16,6 % общей выборки (1–2-я степень — 77,4 %, 2–3-я степень — 22,6 % пациентов), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода произошло у небольшого процента пациентов — 5,1 %. У большинства пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов (количественные переменные)
Table 1. Patient characteristics (quantitative variables)

Показатели ***Parameters***	***Me / M* ± SD**	**95% ДИ / *95% CI*** Q_1–Q_3	***N***	**min**	**max**
Возраст, лет *Age, years*	56,00	49,00–63,00	745	28,00	79,00
Масса тела, кг *Weight, kg*	80,00	68,00–91,00	745	42,00	153,00
Рост, см *Height, cm*	169,00	163,00–176,00	745	143,00	194,00
Индекс массы тела, кг/м^2 *Body mass index, kg/m^2*	27,55	24,22–31,71	745	16,73	54,21
Регулярность употребления алкоголя, раз в неделю *Regularity of alcohol consumption, times per week*	4,00	3,00–6,00	25	1,00	7,00
Количество сигарет в день *Number of cigarettes per day*	10,00	10,00–20,00	257	1,00	60,00
Стаж курения, лет *Smoking experience, years*	30,00	20,00–35,00	257	1,00	55,00
Индекс курения, пачка/лет *Smoker's index, pack/years*	18,00	10,00–25,00	257	0,00	90,00
Альбумин, г/л *Albumin, g/L*	45,61	41,46–45,61	141	10,04	331,00
Общий билирубин, мкмоль/л *Total bilirubin, μmol/L*	15,30	10,90–19,90	197	2,28	91,50
Тромбоциты, 10^9/л *Platelets, 10^9/L*	169,68	121,00–193,50	175	35,00	826,00
Креатинин, мкмоль/л *Creatinine, μmol/L*	74,60	64,00–90,50	171	4,60	790,00
Аспартатаминотрансфераза, Ед./л *Aspartate aminotransferase, U/L*	31,30	22,30–50,69	209	9,00	417,00
Аланинаминотрансфераза, Ед./л *Alanine aminotransferase, U/L*	27,00	19,20–43,13	205	5,00	279,00
Гемоглобин, г/л *Hemoglobin, g/L*	136,00	135,25–145,00	162	20,20	178,00
Лейкоциты, 10^9/л *Leucocyte, 10^9/L*	6,62 ± 2,55	6,02–7,23	71	2,22	12,90
Нейтрофилы, % *Neutrophils, %*	55,35 ± 10,05	52,63–58,06	55	33,70	76,00
Лимфоциты, % *Lymphocytes, %*	30,80	26,38–36,90	68	12,60	56,00
Альфа-фетопротеин, МЕ/мл *Alfa-fetoprotein, IU/mL*	2,24	1,49–3,46	739	0,75	689,60
PIVKA-II, нг/мл *PIVKA-II, ng/mL*	18,63	14,83–25,21	744	3,50	61 380,00

наблюдалась умеренная активность печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (медианное значение — 31,3 Ед./л) и аланинаминотрансферазы (27 Ед./л). Уровень общего билирубина также находился в пределах нормы со средним значением 15,3 мкмоль/л. Лейкоцитарная формула показала преобладание нейтрофилов (55,35 %) над лимфоцитами (30,8 %). Медианное значение АФП составило 2,24 МЕ/мл, медианное значение PIVKA-II — 18,63 нг/цмл, при этом верхняя граница интервала достигает значения высоких уровней — 25,21 нг/мл, приближаясь к пороговым показателям риска, максимально зафиксированный уровень — 61 380 нг/мл.

Подробное описание наличия факторов риска у пациентов представлено в таблицах 1 и 2.

По результатам оценки образцов крови на два специфичных онкомаркера были получены следующие результаты: превышение только уровня АФП при нормальных значениях 0,00–5,80 МЕ/мл наблюдалось у 43 пациентов, превышение только уровня PIVKA-II при нормальных значениях 0,00–28,40 нг/мл наблюдалось у 120 пациентов, превышение одновременно и АФП, и PIVKA-II — у 31 пациента. Суммарно у 194 пациентов было отмечено повышение показателей выше уровня нормы.

Калькулятор GAAD определил высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) для 58 пациентов, которые ранее никогда не маршрутизировались в онкологический диспансер с подозрением на ГЦР по результатам обследований, входящих в Приказ № 168н. Все они были направлены на второй этап скрининга — проведение МРТ с гепатоспецифичным контрастом, которое также проводилось в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского, но для двоих пациентов исследование было заменено на УЗИ органов брюшной полости экспертного уровня, в связи с противопоказанием для проведения МРТ (установленные протезы митрального и аортального клапанов). Для участников скрининга была организована запись на дальнейшее обследование. Время ожидания с момента получения результатов анализов до проведения МРТ в среднем составило 3 дня.

У калькулятора GAAD есть ограничение в значениях показателя АФП: если расчетный коэффициент меньше 2,7, то калькулятор при любых значениях остальных критериев в результате дает ответ по риску — «умеренный». Поэтому для пациентов с высоким уровнем PIVKA-II и при АФП меньше 2,7 принималось решение о направлении пациента на второй этап — проведение МРТ с гепатоспецифичным контрастом. По результатам проведенного дообследования чаще всего у пациентов обнаруживали: диффузные изменения паренхимы печени, проявляющиеся преимущественно признаками цирроза (встречаются практически во всех заключениях); портальную гипертензию (почти повсеместно отмечается при наличии признаков цирроза печени); реже, но регулярно — осложнения цирроза в виде небольших асцитов; гепатоспленомегалию и реже спленомегалию; кисты печени, признаки холецистита; диффузные изменения поджелудочной железы. В 14 % случаев отмечались небольшие доброкачественные новообразования печени (гемангиомы, маленькие регенераторные узлы).

По результатам риск-ориентированного подхода к скринингу ГЦР было выявлено 14 новых случаев злокачественных новообразований печени из числа пациентов, с коэффициентом GAAD > 2,7, при этом стоит отметить, что 7 (50,0 %) случаев были верифицированы на I–II стадии по TNM, что говорит о высокой чувствительности выбранного подхода, подтвержденной литературными данными [14]. Распределение по стадиям опухолевого процесса было следующим: I стадия — 2 (14,3 %) пациента, II стадия — 5 (35,7 %), III стадия — 2 (14,3 %), IV стадия — 5 (35,7 %). По Барселонской системе стадирования (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) распределение следующее: BCLC A — 5 (35,7 %) пациентов, BCLC B — 7 (50,0 %) пациентов, BCLC C — 2 (14,3 %) пациента. В результате доля значимой диагностики при использовании сочетания «АФП + PIVKA-II» и последующим проведением МРТ с гепатоспецифичным контрастом у пациентов умеренного и высокого риска развития ГЦР составила 1,88 % (14 новых случаев при проведении 745 исследований) (табл. 3).

Среди пациентов, у которых по результатам калькулятора GAAD был определен высокий риск развития ГЦР (GAAD ≥ 2,7), были преимущественно мужчины (48 пациентов из 58), медиана возраста (диапазон) — 61,5 года (40–77 лет). Медиана индекса массы тела составила 27,58 кг/м^2, что соответствует избыточной массе тела, значения данного показателя находились в интервале от 16,79 до 39,45 кг/м^2. У 47 (81,0 %) пациентов в анамнезе был хронический вирусный гепатит: ХВГС — 45 случаев, ХВГВ — 1 случай, ХВГС + ХВГВ — 1 случай. Противовирусное лечение данного заболевания было пройдено только у 31 (53,4%) пациента. Фиброз печени в данной подгруппе был у 42 (72,4 %) пациентов, преимущественно F3–F4 по METAVIR (41 пациент). Цирроз печени был ранее установлен в 40 (69,0 %) случаях, из которых вирусной этиологии — 32 случая, токсической — 3 случая, сочетанной (ХВГС + этанол) — 1 случай, другой этиологии (в том числе неизвестной) — 4 случая. Распределение цирроза по классификации Чайлда — Пью было следующим: класс А — 26 пациентов, класс В — 8 человек, класс С — 6. Варикозное расширение вен пищевода отмечалось у 16 (27,6 %) пациентов, преимущественно 1–2-й степени (10 пациентов). Эпизоды кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода возникли у 6 пациентов, пять

Таблица 2. Характеристика пациентов (категориальные переменные)
Table 2. Patient characteristics (categorical variables)

Показатель ***Parameter***	**Категория** ***Category***	***N***	**%**	**95% ДИ** ***95% CI***
Пол *Gender*	женский / *female*	408	54,8	51,1–58,4
	мужской / *male*	337	45,2	41,6–48,9
Вирусный гепатит *Viral hepatitis*	нет / *no*	95	12,8	10,4–14,2
	да / *yes*	609	81,7	80,1–87,9
	нет данных / *no data*	41	5,5	3,2–7,2
Хронический вирусный гепатит С *Chronic hepatitis C infection*	да / *yes*	531	91,2	88,6–93,4
	нет / *no*	51	8,8	6,6–11,4
Хронический вирусный гепатит В *Chronic hepatitis B infection*	да / *yes*	96	12,9	10,6–15,5
	нет / *no*	649	87,1	84,5–89,4
Фиброз печени *Hepatic fibrosis*	нет / *no*	82	11,1	10,2–12,21
	да / *yes*	527	70,7	68,2–71,1
	нет данных / *no data*	136	18,2	16,6–20,4
Стадия фиброза *Stage of fibrosis*	F0	13	2,4	1,3–4,1
	F1	14	2,6	1,4–4,4
	F2	15	2,8	1,6–4,6
	F3	94	17,6	14,4–21,1
	F4	399	74,6	70,7–78,2
Цирроз печени *Hepatic cirrhosis*	нет / *no*	289	38,8	36,3–39,9
	да / *yes*	382	51,3	49,9–53,7
	нет данных / *no data*	74	9,9	8,7–11,1
Этиология цирроза *Etiology of cirrhosis*	вирусная / *viral*	330	86,4	82,5–89,7
	другая / *other*	35	9,2	6,5–12,5
	токсическая / *toxic*	9	2,3	0,7–5,7
	сочетанная / *combined*	8	2,1	0,9–4,1
Вирусная этиология цирроза *Viral etiology of cirrhosis*	ХВГВ / *HBV*	16	4,8	2,8–7,2
	ХВГС / *HCV*	296	89,7	75,2–92,2
	сочетанная / *combined*	18	5,5	4,5–8,8
Класс цирроза по Чайлду — Пью *Child — Pugh cirrhosis class*	C	22	5,8	3,6–8,6
	B	44	11,5	8,5–15,2
	A	316	82,7	78,6–86,4
Варикозное расширение вен пищевода *Esophageal varices*	нет / *no*	621	83,4	80,5–86,0
	да / *yes*	124	16,6	14,0–19,5
Степень варикозного расширения вен пищевода *Stage of esophageal varices*	1–2	96	77,4	69,0–84,4
	2–3	28	22,6	15,6–31,0
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка *Bleeding from esophageal varices*	да / *yes*	38	5,1	3,6–6,9
	нет / *no*	707	94,9	93,1–96,4
Курение (сейчас или раньше) *Smoking (now or earlier)*	нет / *no*	488	65,5	62,0–68,9
	да / *yes*	257	34,5	31,1–38,0
Употребление алкоголя *Alcohol consumption*	да / *yes*	44	5,9	4,3–7,8
	нет / *no*	701	94,1	92,2–95,7
Наследственность по ГЦР *Complicated genetics (HCC)*	нет / no	726	97,4	96,0–98,5
	да / *yes*	19	2,6	1,5–4,0
Сахарный диабет *Diabetes mellitus*	да / *yes*	211	28,3	25,1–31,7
	нет / *no*	534	71,7	68,3–74,9
Тип сахарного диабета (из общего числа пациентов) *Type of diabetes mellitus (out of the total number of patients)*	2	197	26,4	21,7–31,2
	1	14	1,9	0,7–4,2

Примечание: *ХВГС — хронический вирусный гепатит С, ХВГС — хронический вирусный гепатит В, ГЦР — гепатоцеллюлярный рак.*
Note: *HCV — chronic hepatitis C infection, HCB — chronic hepatitis B infection, HCC — hepatocellular cancer.*

Таблица 3. Первые результаты риск-ориентированного скрининга гепатоцеллюлярного рака
Table 3. The first results of risk-based hepatocellular cancer screening

Показатель ***Parameter***	**Категория** ***Category***	***N***	**%**	**95% ДИ** ***95% CI***
Риск ГЦР *Risk of HCC*	высокий (GAAD ≥ 2,7) *high (GAAD ≥ 2.7)*	58	7,8	6,0–9,9
	умеренный (GAAD < 2,7) *moderate (GAAD < 2.7)*	687	92,2	90,1–94,0
МРТ с гадоксетовой кислотой *MRI with gadoxetic acid*	не проведено *not performed*	666	89,4	87,0–91,5
	проведено *performed*	79	10,6	8,5–13,0
Результат скрининга *Screening results*	ГЦР выявлен *HCC detected*	14	1,9	1,0–3,1
	ГЦР не выявлен *HCC not detected*	731	98,1	96,9–99,0
Стадия ГЦР (TNM) *Stage of HCC (TNM)*	III–IV	7	50,0	23,0–77,0
	I–II	7	50,0	23,0–77,0
Стадия ГЦР (BCLC) *Stage of HCC (BCLC)*	A	5	35,7	12,8–64,9
	B	7	50,0	23,00–77,0
	C	2	14,3	1,8–42,8

Примечание: *ГЦР — гепатоцеллюлярный рак, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system) — Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярной карциномы.*
Note: *HCC — hepatocellular carcinoma, BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer staging system.*

из которых имеет 2–3-ю степень данного заболевания. Вредные привычки отмечались у 25 (43,1 %) пациентов, большинство из которых на момент исследования продолжали активно курить (22 человека), медиана индекса курения (пачка/лет) у данных пациентов составила 23,25 пачка/лет, количество выкуриваемых сигарет в день было в интервале от 8 до 25 штук (медиана — 11 шт./день), стаж курения находился в интервале от 1 года до 50 лет (медиана — 39 лет). Алкоголь употребляют/употребляли три пациента. Регулярность употребления алкоголя варьировалась от 3 до 7 случаев в неделю (медиана — 5 случаев). Злокачественные новообразования других локализаций были у 4 пациентов: C61 — 2 пациента, C18 — 1 пациент, C67 — 1 пациент. Сопутствующий сахарный диабет 2-го типа был в 20 (34,5 %) случаях, сахарного диабета 1-го типа либо нарушения толерантности к глюкозе ни у одного пациента данной подгруппы выявлено не было. Лабораторные показатели в данной подгруппе были следующими: альбумин — 27,30–58,00 г/л (медиана — 45,61 г/л), общий билирубин — 6,09–76,00 ммоль/л (18,12 ммоль/л), тромбоциты — (36,00–281,00) × 10^9/л (169,68 × 10^9/л), креатинин — 52,00–126,00 мкмоль/л (80,00 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза — 19,20–279,00 Ед./л (43,13 Ед./л), аспартатаминотрансфераза — 20,30–417,00 Ед./л (46,31 Ед./л), гемоглобин — 110,00–168,00 г/л (136,00 г/л), лимфоциты — 22,40–46,30 % (29,6 %). Уровень лейкоцитов находился в интервале (2,41–8,67) × 10^9/л (среднее ± стандартное отклонение — (5,48 ± 2,22) × 10^9/л), доля нейтрофилов — 38,70–64,68 % (54,68 ± 9,84 %). Средний уровень АФП в сыворотке крови в данной подгруппе составил 53,24 ± 128,20 МЕ/мл, PIVKA-II — 2842,34 ± 9572,98 нг/мл.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа межгрупповых различий (ГЦР не выявлен/ГЦР выявлен) были выявлены следующие значимые факторы ($p < 0,05$): пол, наличие/отсутствие цирроза печени и коэффициент GAAD (табл. 4).

Стоит отметить, что у одного пациента, входящего в умеренную группу риска, при проведении МРТ с целью поиска возможного очагового образования в печени, после выявления повышенных показателей онкомаркеров, была обнаружена опухоль головки поджелудочной железы, подтвердившаяся морфологической верификацией — пациенту был установлен рак поджелудочной железы стадии Ia.

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа вероятности выявления гепатоцеллюлярного рака
Table 4. Univariate analysis results of the probability of detecting hepatocellular carcinoma

Показатель ***Parameter***	**Категория** ***Category***	**Результат скрининга** ***Screening results***		**ОШ (95% ДИ)** ***OR (95% CI)***	***p***
		ГЦР не выявлен ***HCC not detected***	**ГЦР выявлен** ***HCC detected***		
Пол *Gender*	мужской / *male*	326 (44,5 %)	12 (85,7 %)	0,134 (0,030–0,0604)	0,002
	женский / *female*	405 (55,5 %)	2 (14,3 %)		
Цирроз печени *Hepatic cirrhosis*	да / *yes*	369 (56,1 %)	13 (92,9 %)	0,099 (0,013–0,758)	0,005
	нет / *no*	288 (43,9 %)	1 (7,1 %)		
Коэффициент GAAD *GAAD-score*	< 2,7	44 (6,0 %)	14 (100,0 %)	–	< 0,001
	≥ 2,7	687 (94,0 %)	0 (0,0 %)		

Примечание: *ГЦР — гепатоцеллюлярный рак, ОШ — отношение шансов.*
Note: *HCC — hepatocellular carcinoma, OR — odds ratio.*

Обсуждение

Основная цель скрининга, направленного на выявление гепатоцеллюлярного рака, как и любого онкологического скрининга — снижение смертности путем раннего выявления заболевания, поскольку лечение, начатое на ранней стадии болезни, обеспечивает шансы на увеличение продолжительности жизни пациентов [16]. Делать выводы об отдаленных результатах проведения пилотного проекта по скринингу рака печени еще рано. Но на конец 2024 г. уже удалось увеличить количество впервые выявленных случаев ГЦР на территории региона с 346 случаев в 2023 г. до 457 случаев в 2024 г. — прирост показателя на 32,1 %.

Разница в эффективности лечения и общей выживаемости пациентов с различными стадиями гепатоцеллюлярного рака обосновывает проведение скрининговых мероприятий. Аналогичная клиническая эффективность продемонстрирована в ряде зарубежных и российских исследований [17, 18]. Внедрение апробированной модели скрининга может способствовать достижению этих результатов.

В ходе реализации пилотного проекта по риск-ориентированному скринингу гепатоцеллюлярного рака частота его выявления достигла 1,88 %, что превышает минимальный порог ежегодного риска (1,5 %), оправдывающий проведение скрининговых мероприятий не только с точки зрения клинической эффективности, но и экономической [19].

Однако для дальнейшей реализации остается открытым вопрос об объеме и кратности обследований [20, 21]. В частности, данный вопрос особенно остро стоит для пациентов, которые были отнесены к группе высокого риска GAAD, но гепатоцеллюлярный рак после проведения МРТ с контрастом у них выявлен не был.

В исследовании оценивалась также эффективность риск-ориентированного скрининга злокачественного образования. Координированная работа на базе крупного онкологического учреждения, отдела скрининговых программ, располагающего всеми возможностями для раннего выявления и лечения ГЦР, несомненно приводит к значительному укорочению времени от постановки диагноза до начала специализированного лечения. Средняя продолжительность периода между установлением подтвержденного ГЦР по данным магнитно-резонансной томографии с гепатотропным контрастом и последующим комплексным дополнительным обследованием пациента составила 35 дней.

Пилотный проект по скринингу ГЦР на базе онкологического учреждения, заинтересованного в раннем выявлении опухоли, повлиял на объединение специалистов-онкологов в мультидисциплинарную команду, что, в свою очередь, способствовало увеличению количества хирургических методов лечения ГЦК на 16,5 %, количества биопсий печени — на 33,2 %. Инициатива онкологической службы во многом обусловлена отсутствием (слабой организованностью) системы скрининга ГЦР в общетерапевтической и инфекционной сети края, несмотря на действующий приказ МЗ РФ.

Первые результаты работы показали низкую заинтересованность населения (согласились принять участие менее 25 % из числа приглашенных) в активном бесплатном обследовании, что подчеркивает важность активной просветительской работы с пациентами из группы риска по развитию ГЦР.

Для выявления группы высокого риска развития ГЦР мы впервые в РФ использовали калькулятор GAAD. Это простой, эффективный и валидированный инструмент, использующий простые и доступные данные, с помощью которого можно выделить небольшую группу (порядка 8 % от общей популяции) пациентов, где оправданно использование МРТ как чувствительного метода ранней диагностики рака печени.

Представлены только первые результаты, краткого (на протяжении 6 месяцев) риск-ориентированного скрининга в отдельно взятом регионе РФ; дальнейшее наблюдение за пациентами будет продолжено.

Выводы

Внедрение риск-ориентированного подхода для высокой группы риска с применением более чувствительных методов диагностики будет способствовать увеличению доли выявленных на ранних стадиях злокачественных новообразований печени и своевременному началу специализированного лечения.

Кроме того, доказанный факт этиологии гепатоцеллюлярного рака, связанной с циррозом печени, подчеркнул необходимость создания на территории региона регистра циррозов как вирусной, так и невирусной этиологии.

Литература / References

1. *CANCER TODAY. International Agency for Research on Cancer.* Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. URL: https://gco.iarc.fr/today/home
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2020. (In Russ.)].
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.)].
4. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ.)].
5. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2023. (In Russ.)].
6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2024. (In Russ.)].
7. *Toh M.R., Wong E.Y.T., Wong S.H., Ng A.W.T., Loo L.-H., Chow P.K.-H., et al.* Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033
8. *Pinheiro P.S., Jones P.D., Medina H., Cranford H.M., Kori-Sengul T., Bungum T., et al.* Incidence of etiology-specific hepatocellular carcinoma: diverging trends and significant heterogeneity by race and ethnicity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(3):562–71. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.08.016
9. *Singal A.G., Lampertico P., Nahon P.* Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: *New trends. J Hepatol.* 2020;72(2):250–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
10. *Lee Y.T., Fujjwara N., Yang J.D., Hoshida Y.* Risk stratification and early detection biomarkers for precision HCC screening. *Hepatology*. 2023;78(1):319–62. DOI: 10.1002/hep.32779
11. *Huang C.F., Kroeniger K., Wang C.W., Jang T.Y., Yeh M.L., Liang P.C., et al.* Surveillance imaging and GAAD/GALAD scores for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(11):907. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00172
12. *Гарант — справочно-правовая система по законодательству Российской Федерации.* Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (с изменениями и дополнениями). [*Garant — a reference and legal system for Russian Federation legislation.* Order of the Russian Ministry of Health dated March 15, 2022, No. 168n, "On Approval of the Procedure for Conducting Outpatient Monitoring of Adults" (as amended)]. URL: https://base.garant.ru/404523658/
13. *Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y.* Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417–22. DOI: 10.1007/s00432-004-0552-0
14. *Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E., Parikh N.D., Marrero J.A., Yopp A., et al.* Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.064
15. *Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022;12:467–529. [*Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., et al.* Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2022;12:467–529. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529
16. *Xia C., Basu P., Kramer B.S., Li H., Qu C., Yu X.Q., et al.* Cancer screening in China: A steep road from evidence to implementation. *Lancet Public Health.* 2023;8(12):e996–1005. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00186-X

17. *Singal A.G., Yopp A., Skinner S.C., Packer M., Lee W.M., Tiro J.A.* Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: A systematic review. *J Gen Intern Med.* 2012;27(7):861–7. DOI: 10.1007/s11606-011-1952-x
18. *Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Бредер В.В., Анашкина М.А.* Первые результаты скрининга гепатоцеллюлярного рака в группе риска. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(4):54–9. [*Petkau V.V., Bessonova E.N., Breder V.V., Anashkina M.A.* Preliminary findings of hepatocellular carcinoma screening in the at-risk population. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2023;12(4):54–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20231204154
19. *Jepsen P., West J.* We need stronger evidence for (or against) hepatocellular carcinoma surveillance. *J Hepatol.* 2021;74(5):1234–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.029
20. *Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center.* 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver.* 2019;13(3):227–99. DOI: 10.5009/gnl19024
21. *Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A2017 update. *Hepatology Int.* 2017;11(4):317–70. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9

Сведения об авторах

Зуков Руслан Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: zukov_rus@mail.ru;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7210-3020

Комиссарова Валерия Алексеевна — заведующий отделом скрининговых программ и профилактики злокачественных новообразований, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lera21734tkd@gmail.com;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5862-1761

Сафонцев Иван Петрович* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: safoncev@gmail.com;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8177-6788

Стоян Дмитрий Анатольевич — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ddolphins715@mail.ru;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2729-4678

Information about the authors

Ruslan A. Zukov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: zukov_rus@mail.ru;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7210-3020

Valeria A. Komissarova — Head of the Department of Screening Programs and Prevention of Malignant Neoplasms, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Postgraduate at the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: lera21734tkd@gmail.com;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5862-1761

Ivan P. Safontsev* — Cand. Sci. (Med.), , Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: safoncev@gmail.com;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8177-6788

Dmitriy A. Stoyan — Radiologist at the Department of Radionuclide Diagnostics, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Post-graduate at the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: ddolphins715@mail.ru;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2729-4678

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тихонова Елена Петровна — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tihonovaep@mail.ru;
660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6466-9609

Елена П. Тихонова — Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: tihonovaep@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3A.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6466-9609

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vbreder@yandex.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6244-4294

Valeriy V. Breder — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Oncologist, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.
Contact information: vbreder@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoe Highway, 23.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6244-4294

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Зуков Р.А., Бредер В.В.
Сбор и статистическая обработка материалов: Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А., Тихонова Е.П.
Анализ и интерпретация данных, написание текста: Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А.
Редактирование: Зуков Р.А.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Зуков Р.А., Бредер В.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Zukov R.A., Breder V.V.
Collection and statistical processing of the material: Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A., Tikhonova E.P.
Data analysis and interpretation, writing: Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A.
Editing: Zukov R.A.
Proof checking and approval with authors: Zukov R.A., Breder V.V.

Поступила: 10.09.2025 Принята: 13.10.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 10.09.2025 Accepted: 13.10.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-49-60
UDC 616.36-006.6-07(571.51)

CC BY NC ND

Risk-Based Screening of Hepatocellular Cancer in the Krasnoyarsk Region: The First Results

Ruslan A. Zukov[1,2], Valeria A. Komissarova[1,2], Ivan P. Safontsev[1,2]*, Dmitriy A. Stoyan[1,2], Elena P. Tikhonova[1], Valeriy V. Breder[3]

[1] *Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[2] *Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[3] *National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation*

Aim: to assess the prevalence of hepatocellular carcinoma in patients at moderate and high risk in the Krasnoyarsk Territory during screening activities carried out by the oncology service.
Materials and methods. To implement a risk-based approach, the study included men and women aged 40–70 years with F3–F4 fibrosis or cirrhosis of the liver, regardless of etiology, who signed an informed consent to participate in the study and those with a previously diagnosed hepatocellular carcinoma. The development program and routing algorithms were developed by the Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists and approved by the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory. The screening was conducted at the Krasnoyarsk Regional Oncology Dispensary. Methods used: a questionnaire to collect information about risk factors (the presence of cirrhosis, its causes, concomitant diseases, bad habits); blood sampling to determine the level of AFP (alpha-fetoprotein) + PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II) (Cobas, Roche, Switzerland); the use of the GAAD algorithm, combining gender, age, AFP and PIVKA-II levels with further risk stratification for differentiation of risk groups; instrumental diagnosis — MRI with hepatospecific contrast (gadoxetic acid). The data was processed using Statistica and StatTech statistical packages. The normal distribution was evaluated using the Shapiro — Wilk and Kolmogorov — Smirnov criteria. The results are described by averages, standard deviations, median, and quartiles.
Results. A total of 746 patients took part in the risk-oriented early diagnosis program; hepatocellular cancer was detected in 14 patients, with 50 % of cases occurring at early stages (I–II), indicating the high sensitivity of the chosen approach. The detection rate of malignant tumors during the conducted measures was 1.88 %. The pilot screening project influenced the unification of specialists into a multidisciplinary team, which in turn contributed to an increase in the number of surgical methods for treating hepatocellular carcinoma by 16.5 % and the number of liver biopsies by 33.2 %.
Conclusions. The introduction of a risk-based approach for a high-risk group using more sensitive diagnostic methods helps to increase the proportion of early stages and timely initiation of specialized treatment. The GAAD calculator is an effective method for identifying a high-risk group for hepatocellular carcinoma, where the use of MRI is justified as a sensitive method for early diagnosis of liver cancer.
Keywords: hepatocellular cancer, HCC, liver cancer, screening, early diagnosis, GAAD calculator
Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zukov R.A., Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A., Tikhonova E.P., Breder V.V. Risk-Based Screening of Hepatocellular Cancer in the Krasnoyarsk Region: The First Results. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):49–60. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-49-60

Риск-ориентированный скрининг гепатоцеллюлярного рака в Красноярском крае: первые результаты

Р.А. Зуков[1,2], В.А. Комиссарова[1,2], И.П. Сафонцев[1,2]*, Д.А. Стоян[1,2], Е.П. Тихонова[2], В.В. Бредер[3]

[1] *КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Российская Федерация*
[2] *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация*
[3] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель: оценить распространенность гепатоцеллюлярного рака у пациентов группы умеренного и высокого риска на территории Красноярского края в ходе проведения скрининговых мероприятий, проводимых онкологической службой.

Материалы и методы. Для реализации риск-ориентированного подхода в исследование включены мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет с фиброзом F3–F4 или циррозом печени независимо от этиологии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, и лица с ранее установленным диагнозом гепатоцеллюлярного рака. Программа разработки и алгоритмы маршрутизации разработаны Междисциплинарным обществом специалистов по опухолям печени и одобрены Министерством здравоохранения Красноярского края. Скрининг проводился в Красноярском краевом онкодиспансере. Используемые методы: анкетирование для сбора сведений о факторах риска (наличии цирроза, его причинах, сопутствующих заболеваниях, вредных привычках); забор крови для определения уровня АФП (альфа-фетопротеина) + PIVKA-II (белка, индуцированного отсутствием витамина K или его антагонистом-II) (Cobas, Roche, Швейцария); применение алгоритма GAAD, сочетающего в себе пол, возраст, уровень АФП и PIVKA-II, с дальнейшей стратификацией риска для дифференциации групп риска; инструментальная диагностика — МРТ с гепатоспецифичным контрастом (гадоксетовая кислота). Данные обрабатывали статистическими пакетами Statistica и StatTech. Оценивали нормальное распределение с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Результаты описаны средними величинами, стандартными отклонениями, медианой и квартилями.

Результаты. В риск-ориентированной программе ранней диагностики приняли участие 746 пациентов, гепатоцеллюлярный рак был выявлен у 14 пациентов, причем в 50 % случаев — на ранних стадиях (I–II), что говорит о высокой чувствительности выбранного подхода. Частота выявляемости злокачественных опухолей при проведенных мероприятиях составила 1,88 %. Пилотный проект по скринингу повлиял на объединение специалистов в мультидисциплинарную команду, что в свою очередь способствовало увеличению количества хирургических методов лечения гепатоцеллюлярного рака на 16,5 %, количества биопсий печени — на 33,2 %.

Выводы. Внедрение риск-ориентированного подхода для высокой группы риска с применением более чувствительных методов диагностики способствует увеличению доли ранних стадий и своевременному началу специализированного лечения. Калькулятор GAAD является эффективным методом выявления группы высокого риска развития гепатоцеллюлярного рака, где оправдано использование МРТ как чувствительного метода ранней диагностики рака печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, рак печени, скрининг, ранняя диагностика, калькулятор GAAD

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Зуков Р.А., Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А., Тихонова Е.П., Бредер В.В. Риск-ориентированный скрининг гепатоцеллюлярного рака в Красноярском крае: первые результаты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):49–60. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-49-60

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver tumor (80–85 % of all cases). According to the International Agency for Research on Cancer, in 2022, malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts ranked sixth in prevalence and third in mortality among all malignant neoplasms. In 2022, over 850,000 new cases and more than 750,000 deaths associated with this pathology were recorded worldwide [1]. In the Russian Federation, a steady increase in the incidence of malignant liver neoplasms is observed. Thus, from 2014 to 2023, the absolute number of newly detected cases increased by 43.6 % (from 7,252 to 10,412 cases), the incidence rate increased by 43.5 % (from 4.96 to 7.12 per 100,000 population), while the proportion of cases detected at stages III–IV decreased by only 4.6 % (from 82.0 to 78.2 %), and first-year mortality after diagnosis decreased by 15.4 % (from 41.5 to 35.1 %) [2–6].

In Krasnoyarsk region, over the same period, the absolute number of newly detected cases of liver and intrahepatic bile duct malignancies increased by 130.1 % (from 150 cases in 2014 to 346 cases in 2023), the incidence rate increased by 131.6 % (from 5.25 to 12.16), the proportion of cases detected at stages III–IV increased by 3.2 % (from 77.2 to 79.7 %), and first-year mortality increased by 61.5 % (from 30.7 to 49.6 %) [2–6]. The presented epidemiological data characterize an unfavorable situation regarding hepatocellular carcinoma in the region.

The most significant etiological risk factor for HCC development is liver cirrhosis and preceding advanced-stage liver fibrosis (F3–F4), which most commonly develop against the background of chronic viral infections such as hepatitis B and C [7]. The presence of liver cancer in close relatives also remains significant. However, in recent years, a transformation of the etiological structure of HCC development has been observed, and these changes are increasing each year [8, 9]. According to the authors' observations, the role of hepatitis C is substantially decreasing, and conversely, the influence of alcohol and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

is increasing in both men and women. This may lead to an increase in the number of patients undergoing HCC screening over the next 10–20 years due to a rising proportion of patients with hepatic steatosis and diabetes mellitus progressing to metabolic steatohepatitis and cirrhosis. In this context, a transition from universal screening to a risk-oriented approach is necessary. In such a screening model, the proportion of clinically significant diagnoses increases, the percentage of detected cases increases, and a positive economic effect is observed [10].

The risk-oriented approach begins with patient stratification based on HCC development risk (low, moderate, high). The GAAD model has proven to be an effective tool for dividing patients into groups, which includes the parameters: sex, age, alpha-fetoprotein (AFP) level, and level of protein induced by vitamin K absence/deficiency-II (PIVKA-II) [11]. After stratification, the choice of screening method and frequency of investigations is determined. For patients in low and moderate risk groups, ultrasound (US) examination of abdominal organs and serum AFP level determination remain the preferred methods. The list and frequency of these investigations in the Russian Federation are established in Order No. 168n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 15, 2022, "On approval of the procedure for dispensary observation of adults" (hereinafter — Order No. 168n) [12]. For patients at high risk for HCC development and, likely, more aggressive disease progression, more sensitive and specific diagnostic methods capable of detecting tumor process at the preclinical stage are necessary. One of these is magnetic resonance imaging (MRI) with hepatospecific contrast agent [13, 14].

An equally important goal of screening, in addition to reducing mortality rates, is the detection of malignant neoplasms at early stages, which increases treatment efficacy and improves patient prognosis. It should be noted that currently, resection and liver transplantation for HCC patients with cirrhosis remain the only methods capable of curing patients or providing the longest possible survival extension [15]. Properly organized screening in high-risk groups and adherence to timelines for patient care will help increase the proportion of patients eligible for radical surgical treatment of HCC.

Aim of the study

To assess the prevalence of hepatocellular carcinoma in moderate- and high-risk patients in Krasnoyarsk Territory during screening activities.

Materials and methods

Inclusion criteria for screening: age 40–70 years, fibrosis (F3–4) / liver cirrhosis (duration more than 5 years) of viral and non-viral etiology. Exclusion criterion: lack of signed voluntary informed consent to participate in screening.

The clinical research program was developed by the Interdisciplinary Society of Specialists in Liver Tumors and approved by the Academic Council of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin. At a meeting of the working group of the Ministry of Health of Krasnoyarsk Territory, which included specialists in liver pathology, a patient routing algorithm through the "green corridor" to an oncologist was approved. Patients meeting moderate and high-risk criteria were referred by specialists in infectious diseases, internal medicine, and gastroenterology to Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky (KRCOD). Since Krasnoyarsk region maintains a registry of patients with chronic viral hepatitis with data on liver fibrosis based on elastometry/elastography results, by decision of the working group, access to this registry was provided to KRCOD, whereupon the KRCOD contact center also engaged in active enrollment of patients in HCC screening.

Methods used: questionnaire survey to identify risk factors (questions regarding the presence of cirrhosis, its etiology, presence of viral hepatitis and its treatment, comorbidities including metabolic disorders, family oncology history, particularly liver malignancies, and harmful habits). The questionnaire also included data on recent laboratory tests (complete and biochemical blood analyses) and instrumental investigations (US and/or MRI and/or CT of abdominal organs); blood sampling to determine AFP + PIVKA-II levels (Cobas, Roche, Switzerland); MRI with hepatospecific contrast agent (gadoxetic acid).

To calculate the GAAD coefficient, depersonalized data (age, sex, AFP+PIVKA-II) were transmitted to Interdisciplinary Society of Specialists in Liver Tumors on a regular basis; using the online GAAD calculator, the risk coefficient was calculated. All data were collected in an internet-based database created by LLC Rosmedinfo according to the project of the Interdisciplinary Society of Specialists in Liver Tumors.

Data processing was performed using Statistica and StatTech software. Quantitative indicators were assessed for conformance to normal distribution using the Shapiro — Wilk test (for sample

size less than 50) or the Kolmogorov — Smirnov test (for sample size greater than 50). With normal distribution, data were described using arithmetic means (*M*) and standard deviations (*SD*); with non-normal distribution using median (*Me*) and lower and upper quartiles (Q_1–Q_3). Categorical data were described with absolute values and percentage proportions. For all values, 95 % confidence intervals (95% CI) are provided.

Comparison of patients with established diagnosis of hepatocellular carcinoma and without it by quantitative indicator with non-normal distribution was performed using the Mann — Whitney *U* test. Comparison of percentage proportions in analysis of 2 × 2 contingency tables was performed using Fisher's exact test (when expected values less than 10). As a quantitative measure of effect when comparing relative indicators, odds ratio (OR) with 95% CI was calculated. Comparison of percentage proportions in analysis of multi-cell contingency tables was performed using Pearson's chi-square test.

Results

Patients at risk for hepatocellular carcinoma (HCC) who were under routine observation by infectious disease specialists in the region were invited to participate in the screening program. A total of 3,416 patients were invited for clarification examinations. Between June and December 2024, 746 patients agreed to participate and attended the HCC screening pilot project. It should be noted that there was a high percentage of patient refusals to visit the dispensary for screening activities — 78.2 %. One patient met the exclusion criterion of previously established HCC. After completing the questionnaire, patients were routed to the procedure room for blood sampling to determine tumor marker

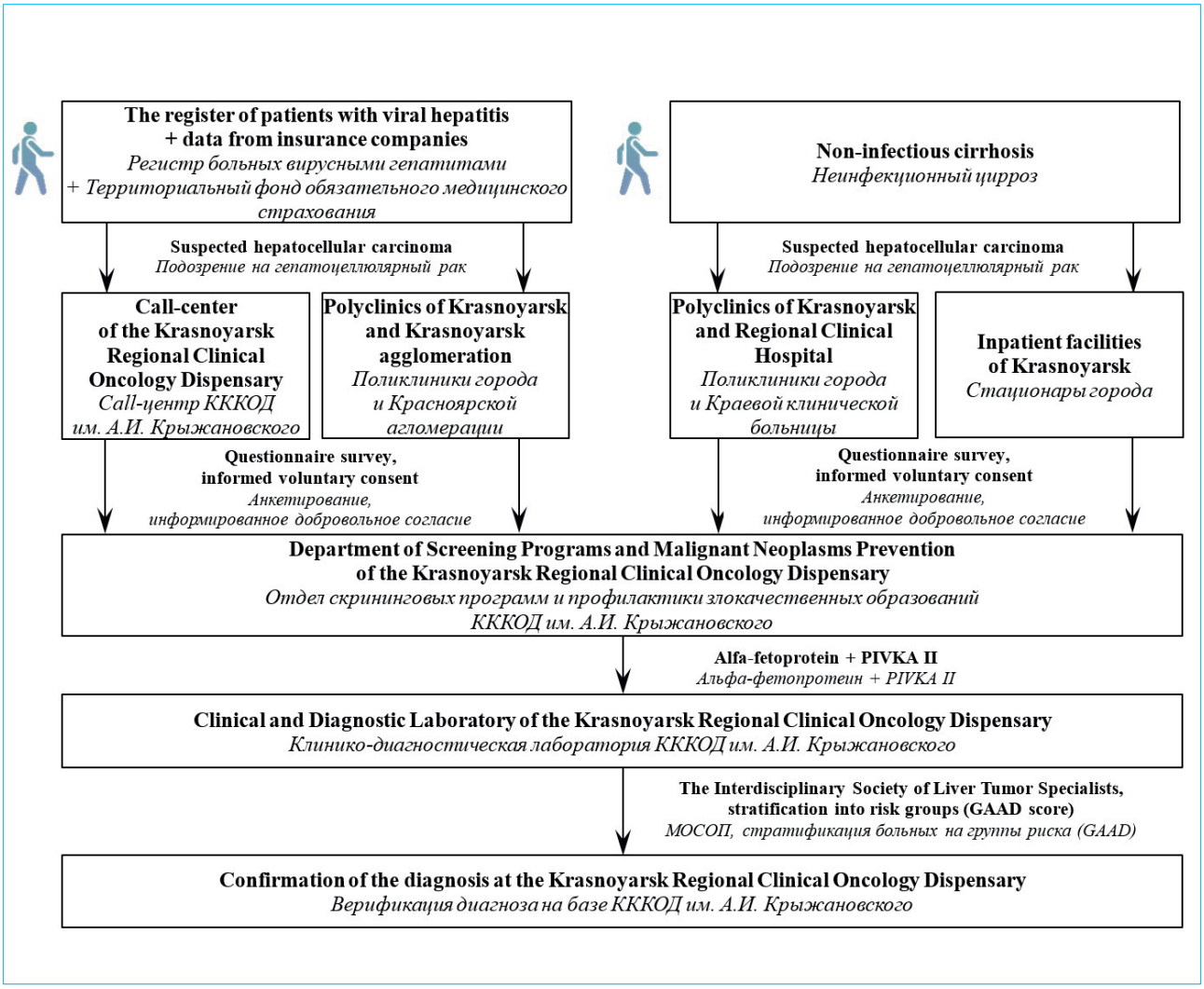


Figure. Screening model for hepatocellular carcinoma
Рисунок. Модель скрининга гепатоцеллюлярного рака

levels — AFP+PIVKA-II. The screening organization model is presented in Figure.

The mean age of patients who underwent screening examination was 56 years, ranging from 28 to 79 years. Female patients more often agreed to screening (54.85 %). The mean body weight of patients was 80 kg, height — 169 cm. Body mass index had a median value of 27.55, corresponding to overweight. Among harmful habits, smoking was most common: 34.5 % of patients were former or current smokers. Regular alcohol consumption was noted in only a small portion of patients (5.9 %) with a frequency of approximately four times a week. Liver fibrosis was observed in the vast majority of patients — 86.5 %, with most having severe stage F4 (74.6 %). Liver cirrhosis was diagnosed in half of the examined patients (56.9 %). The etiology of cirrhosis was predominantly viral — 86.4 %, with the majority attributed to chronic hepatitis C (HCV) at 77.5 %. Diabetes mellitus occurred in one-quarter of patients — 28.3 %, with type 2 predominating — 93.4 %. Hereditary predisposition to malignant neoplasms was identified in a significant

Table 1. Patient characteristics (quantitative variables)
Таблица 1. Характеристика пациентов (количественные переменные)

Parameters ***Показатели***	***Me / M* ± SD**	**95% CI / *95% ДИ*** Q_1–Q_3	***N***	**min**	**max**
Age, years *Возраст, лет*	56.00	49.00–63.00	745	28.00	79.00
Weight, kg *Масса тела, кг*	80.00	68.00–91.00	745	42.00	153.00
Height, cm *Рост, см*	169.00	163.00–176.00	745	143.00	194.00
Body mass index, kg/m^2 *Индекс массы тела, кг/м^2*	27.55	24.22–31.71	745	16.73	54.21
Regularity of alcohol consumption, times per week *Регулярность употребления алкоголя, раз в неделю*	4.00	3.00–6.00	25	1.00	7.00
Number of cigarettes per day *Количество сигарет в день*	10.00	10.00–20.00	257	1.00	60.00
Smoking experience, years *Стаж курения, лет*	30.00	20.00–35.00	257	1.00	55.00
Smoker's index, pack/years *Индекс курения, пачка/лет*	18.00	10.00–25.00	257	0.00	90.00
Albumin, g/L *Альбумин, г/л*	45.61	41.46–45.61	141	10.04	331.00
Total bilirubin, umol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	15.30	10.90–19.90	197	2.28	91.50
Platelets, 10^9/L *Тромбоциты, 10^9/л*	169.68	121.00–193.50	175	35.00	826.00
Creatinine, μmol/L *Креатинин, мкмоль/л*	74.60	64.00–90.50	171	4.60	790.00
Aspartate aminotransferase, U/L *Аспартатаминотрансфераза, Ед./л*	31.30	22.30–50.69	209	9.00	417.00
Alanine aminotransferase, U/L *Аланинаминотрансфераза, Ед./л*	27.00	19.20–43.13	205	5.00	279.00
Hemoglobin, g/L *Гемоглобин, г/л*	136.00	135.25–145.00	162	20.20	178.00
Leucocyte, 10^9/L *Лейкоциты, 10^9/л*	6.62 ± 2.55	6.02–7.23	71	2.22	12.90
Neutrophils, % *Нейтрофилы, %*	55.35 ± 10.05	52.63–58.06	55	33.70	76.00
Lymphocytes, % *Лимфоциты, %*	30.80	26.38–36.90	68	12.60	56.00
Alfa-fetoprotein, IU/mL *Альфа-фетопротеин, МЕ/мл*	2.24	1.49–3.46	739	0.75	689.60
PIVKA-II, ng/mL *PIVKA-II, нг/мл*	18.63	14.83–25.21	744	3.50	61 380.00

proportion of patients — 71.8 %, with 2.6 % specifically for HCC. Patients with esophageal varices constituted 16.6 % of the total sample (grade 1–2 — 77.4 %, grade 2–3 — 22.6 % of patients); variceal bleeding occurred in a small percentage of patients — 5.1 %. In most patients, moderate hepatic enzyme activity was observed for aspartate aminotransferase (median value — 31.3 U/L) and alanine aminotransferase (27 U/L). Total bilirubin level was also within normal range with a median value of 15.3 umol/L. White blood cell differential showed predominance of neutrophils (55.35 %) over lymphocytes (30.8 %). Median AFP value was 2.24 IU/mL, median PIVKA-II value was 18.63 ng/mL, with the upper interval limit reaching high levels — 25.21 ng/mL, approaching threshold risk indicators, with the maximum recorded level — 61,380 ng/mL.

Detailed description of risk factors in patients is presented in Tables 1 and 2.

Based on the results of blood sample assessment for two specific tumor markers, the following results were obtained: elevation of AFP only, with normal values 0.00–5.80 IU/mL, was observed in 43 patients; elevation of PIVKA-II only, with normal values 0.00–28.40 ng/mL, was observed in 120 patients; simultaneous elevation of both AFP and PIVKA-II — in 31 patients. In total, 194 patients demonstrated elevation of indicators above the normal level.

The GAAD calculator identified high risk for hepatocellular carcinoma (HCC) in 58 patients who had never previously been referred to the oncology dispensary with suspected HCC based on examinations included in Order No. 168n. All of them were referred to the second stage of screening — MRI with hepatospecific contrast agent, which was also performed at Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; however, for two patients the examination was replaced with expert-level abdominal ultrasound due to contraindications for MRI — installed prostheses of mitral and aortic valves. Screening participants were scheduled for further examination. The average waiting time from receipt of test results to MRI was 3 days.

The GAAD calculator has a limitation in AFP values; if the calculated coefficient is less than 2.7, the calculator produces a “moderate” risk result regardless of other criteria values. Therefore, for patients with high PIVKA-II levels and AFP less than 2.7, a decision was made to refer the patient to the second stage — MRI with hepatospecific contrast agent. Based on the results of additional examinations, the most common findings in patients were: diffuse changes in liver parenchyma, manifesting predominantly as signs of cirrhosis (observed in virtually all reports); portal hypertension (noted almost universally when cirrhosis signs are present); less frequently but regularly observed were cirrhosis complications in the form of small ascites; hepatosplenomegaly and less frequently splenomegaly; liver cysts, signs of cholecystitis; diffuse changes in the pancreas. In 14 % of cases, small benign liver neoplasms were noted (hemangiomas, small regenerative nodules).

Based on the results of risk-oriented HCC screening approach, 14 new cases of liver malignancies were identified among patients with GAAD coefficient > 2.7; notably, 7 (50.0 %) cases were verified at stages I–II according to TNM classification, indicating high sensitivity of the selected approach, confirmed by literature data [14]. Distribution by tumor stage was as follows: stage I — 2 (14.3 %) patients, stage II — 5 (35.7 %), stage III — 2 (14.3 %), stage IV — 5 (35.7 %). According to the Barcelona Clinic Liver Cancer classification (BCLC), distribution was as follows: BCLC A — 5 (35.7 %) patients, BCLC B — 7 (50.0 %) patients, BCLC C — 2 (14.3 %) patients. As a result, the proportion of clinically significant diagnoses when using the combination of AFP + PIVKA-II followed by MRI with hepatospecific contrast agent in patients at moderate and high risk for HCC development was 1.88 % (14 new cases in 745 examinations) (Table 3).

Among patients in whom the GAAD calculator determined high risk for HCC development (GAAD ≥ 2.7), males predominated (48 patients out of 58), median age (range) — 61.5 years (40–77 years). Median BMI was 27.58 kg/m^2, corresponding to overweight, with values ranging from 16.79 to 39.45 kg/m^2. Forty-seven patients (81.0 %) had chronic viral hepatitis in their history: HCV — 45 cases, HBV — 1 case, HCV + HBV — 1 case. Antiviral treatment for this disease was completed in only 31 (53.4 %) patients. Liver fibrosis in this subgroup was present in 42 (72.4 %) patients, predominantly F3–F4 according to METAVIR (41 patients). Liver cirrhosis was previously established in 40 (69.0 %) cases, of which of viral etiology — 32 cases, toxic etiology — 3 cases, combined (HCV + ethanol) — 1 case, other etiologies (including unknown) — 4 cases. Distribution of cirrhosis by Child — Pugh classification was as follows: class A — 26 patients, class B — 8, class C — 6. Esophageal varices were noted in 16 (27.6 %) patients, predominantly grade 1–2 (10 patients). Episodes of variceal bleeding occurred in 6 patients, 5 of whom had grade 2–3 disease. Harmful

Table 2. Patient characteristics (categorical variables)
Таблица 2. Характеристика пациентов (категориальные переменные)

Parameters ***Показатели***	**Category** ***Категория***	***N***	**%**	**95% CI** ***95% ДИ***
Gender *Пол*	female / *женский*	408	54.8	51.1–58.4
	male / *мужской*	337	45.2	41.6–48.9
Viral hepatitis *Вирусный гепатит*	no / *нет*	95	12.8	10.4–14.2
	yes / *да*	609	81.7	80.1–87.9
	no data / *нет данных*	41	5.5	3.2–7.2
Chronic hepatitis C infection *Хронический вирусный гепатит С*	yes / *да*	531	91.2	88.6–93.4
	no / *нет*	51	8.8	6.6–11.4
Chronic hepatitis B infection *Хронический вирусный гепатит В*	yes / *да*	96	12.9	10.6–15.5
	no / *нет*	649	87.1	84.5–89.4
Hepatic fibrosis *Фиброз печени*	no / *нет*	82	11.1	10.2–12.21
	yes / *да*	527	70.7	68.2–71.1
	no data / *нет данных*	136	18.2	16.6–20.4
Stage of fibrosis *Стадия фиброза*	F0	13	2.4	1.3–4.1
	F1	14	2.6	1.4–4.4
	F2	15	2.8	1.6–4.6
	F3	94	17.6	14.4–21.1
	F4	399	74.6	70.7–78.2
Hepatic cirrhosis *Цирроз печени*	no / *нет*	289	38.8	36.3–39.9
	yes / *да*	382	51.3	49.9–53.7
	no data / *нет данных*	74	9.9	8.7–11.1
Etiology of cirrhosis *Этиология цирроза*	viral / *вирусная*	330	86.4	82.5–89.7
	other / *другая*	35	9.2	6.5–12.5
	toxic / *токсическая*	9	2.3	0.7–5.7
	combined / *сочетанная*	8	2.1	0.9–4.1
Viral etiology of cirrhosis *Вирусная этиология цирроза*	HBV / *ХВГВ*	16	4.8	2.8–7.2
	HCV / *ХВГС*	296	89.7	75.2–92.2
	combined / *сочетанная*	18	5.5	4.5–8.8
Child — Pugh cirrhosis class *Класс цирроза по Чайлду — Пью*	C	22	5.8	3.6–8.6
	B	44	11.5	8.5–15.2
	A	316	82.7	78.6–86.4
Esophageal varices *Варикозное расширение вен пищевода*	no / *нет*	621	83.4	80.5–86.0
	yes / *да*	124	16.6	14.0–19.5
Stage of esophageal varices *Степень варикозного расширения вен пищевода*	1–2	96	77.4	69.0–84.4
	2–3	28	22.6	15.6–31.0
Bleeding from esophageal varices *Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*	yes / *да*	38	5.1	3.6–6.9
	no / *нет*	707	94.9	93.1–96.4
Smoking (now or earlier) *Курение (сейчас или раньше)*	no / *нет*	488	65.5	62.0–68.9
	yes / *да*	257	34.5	31.1–38.0
Alcohol consumption *Употребление алкоголя*	yes / *да*	44	5.9	4.3–7.8
	no / *нет*	701	94.1	92.2–95.7
Complicated genetics (HCC) *Наследственность по ГЦР*	no / *нет*	726	97.4	96.0–98.5
	yes / *да*	19	2.6	1.5–4.0
Diabetes mellitus *Сахарный диабет*	yes / *да*	211	28.3	25.1–31.7
	no / *нет*	534	71.7	68.3–74.9
Type of diabetes mellitus (out of the total number of patients) *Тип сахарного диабета (из общего числа пациентов)*	2	197	26.4	21.7–31.2
	1	14	1.9	0.7–4.2

Note: *HCV — chronic hepatitis C infection, HCB — chronic hepatitis B infection, HCC — hepatocellular cancer.*
Примечание: *ХВГС — хронический вирусный гепатит С, ХВГС — хронический вирусный гепатит В, ГЦР — гепатоцеллюлярный рак.*

Table 3. The first results of risk-based hepatocellular cancer screening
Таблица 3. Первые результаты риск-ориентированного скрининга гепатоцеллюлярного рака

Parameters ***Показатели***	**Category** ***Категория***	***N***	**%**	**95% CI** ***95% ДИ***
Risk of HCC *Риск ГЦР*	high (GAAD ≥ 2.7) *высокий (GAAD ≥ 2,7)*	58	7.8	6.0–9.9
	moderate (GAAD < 2.7) *умеренный (GAAD < 2,7)*	687	92.2	90.1–94.0
MRI with gadoxetic acid *МРТ с гадоксетовой кислотой*	not performed *не проведено*	666	89.4	87.0–91.5
	performed *проведено*	79	10.6	8.5–13.0
Screening results *Результат скрининга*	HCC detected *ГЦР выявлен*	14	1.9	1.0–3.1
	HCC not detected *ГЦР не выявлен*	731	98.1	96.9–99.0
Stage of HCC (TNM) *Стадия ГЦР (TNM)*	III–IV	7	50.0	23.0–77.0
	I–II	7	50.0	23.0–77.0
Stage of HCC (BCLC) *Стадия ГЦР (BCLC)*	A	5	35.7	12.8–64.9
	B	7	50.0	23.00–77.0
	C	2	14.3	1.8–42.8

Note: *HCC — hepatocellular carcinoma, BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer staging system.*
Примечание: *ГЦР — гепатоцеллюлярный рак, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system) — Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярной карциномы.*

habits were noted in 25 (43.1 %) patients, the majority of whom at the time of the study continued to actively smoke — 22 cases, median smoking index (pack/years) in these patients was 23.25 pack/years, number of cigarettes smoked daily ranged from 8 to 25 (median — 11 cigarettes/day), smoking duration ranged from 1 to 50 years (median — 39 years). Alcohol consumption/past consumption — 3 patients. Frequency of alcohol consumption varied from 3 to 7 times per week (median — 5 times). Malignant neoplasms of other sites were present in 4 patients: C61 — 2 patients, C18 — 1 patient, C67 — 1 patient. Concomitant type 2 diabetes mellitus was present in 20 (34.5 %) cases, type 1 diabetes mellitus/impaired glucose tolerance was not identified in any patient in this subgroup. Laboratory indicators in this subgroup were as follows: albumin — 27.30–58.00 g/L (median — 45.61 g/L), total bilirubin — 6.09–76.00 μmol/L (18.12 μmol/L), platelets — (36.00–281.00) × 10^9/L (169.68 × 10^9/L), creatinine — 52.00–126.00 μmol/L (80.00 μmol/L), alanine aminotransferase — 19.20–279.00 U/L (43.13 U/L), aspartate aminotransferase — 20.30–417.00 U/L (46.31 U/L), hemoglobin — 110.00–168.00 g/L (136.00 g/L), lymphocytes — 22.40–46.30 % (29.6 %). Leukocyte level was in the range (2.41–8.67) × 10^9/L (mean ± standard deviation — (5.48 ± 2.22) × 10^9/L), neutrophil percentage — (38.70–64.68) % (54.68 ± 9.84 %). Mean serum AFP level in this subgroup was 53.24 ± 128.20 IU/mL, PIVKA-II — 2842.34 ± 9572.98 ng/mL.

In conducting single-factor analysis of variance of intergroup differences (HCC not detected/HCC detected), the following significant factors were identified ($p < 0.05$): sex, presence/absence of liver cirrhosis, and GAAD coefficient (Table 4).

It should be noted that in one patient in the moderate risk group, during MRI performed to search for a possible focal lesion in the liver following detection of elevated oncemarker levels, a tumor of the pancreatic head was discovered, subsequently confirmed by morphological verification — the patient was diagnosed with pancreatic cancer stage IA.

Table 4. Univariate analysis results of the probability of detecting hepatocellular carcinoma
Таблица 4. Результаты однофакторного анализа вероятности выявления гепатоцеллюлярного рака

Parameters ***Показатели***	**Category** ***Категория***	**Screening results** **Результат скрининга**		**OR (95% CI)** ***ОШ (95% ДИ)***	***p***
		HCC not detected ***ГЦР не выявлен***	**HCC detected** ***ГЦР выявлен***		
Gender *Пол*	male / *мужской*	326 (44.5 %)	12 (85.7 %)	0.134 (0.030–0.0604)	0.002
	female / *женский*	405 (55.5 %)	2 (14.3 %)		
Hepatic cirrhosis *Цирроз печени*	yes / *да*	369 (56.1 %)	13 (92.9 %)	0.099 (0.013–0.758)	0.005
	no / *нет*	288 (43.9 %)	1 (7.1 %)		
GAAD-score *Коэффициент GAAD*	< 2.7	44 (6.0 %)	14 (100.0 %)	–	< 0.001
	≥ 2.7	687 (94.0 %)	0 (0.0 %)		

Note: *HCC — hepatocellular carcinoma, OR — odds ratio.*
Примечание: *ГЦР — гепатоцеллюлярный рак, ОШ — отношение шансов.*

Discussion

The primary goal of screening aimed at detecting hepatocellular carcinoma, like any cancer screening, is to reduce mortality through early disease detection, since treatment initiated at an early disease stage provides chances for increasing patient survival [16]. It is too early to draw conclusions about long-term results of the pilot project for liver cancer screening. However, by the end of 2024, it was already possible to increase the number of newly detected HCC cases in the region from 346 cases in 2023 to 457 cases in 2024 — an increase of 32.1 %.

The difference in treatment efficacy and overall survival in patients with various hepatocellular carcinoma stages justifies screening activities. Similar clinical efficacy has been demonstrated in a number of foreign and Russian studies [17, 18]. Implementation of the tested screening model may contribute to achieving these results.

During the implementation of the pilot project for risk-oriented hepatocellular carcinoma screening, the detection rate reached 1.88 %, which exceeds the minimum threshold of annual risk (1.5 %), justifying screening activities not only from the perspective of clinical efficacy but also economic feasibility [19].

However, the question of the scope and frequency of examinations remains open for further implementation [20, 21]. In particular, this issue is especially acute for patients who were classified in the high-risk GAAD group but in whom hepatocellular carcinoma was not detected after contrast-enhanced MRI.

The study also evaluated the efficacy of risk-oriented screening for malignant tumors. Coordinated work at a major oncological institution with a screening programs department, equipped with all capabilities for early detection and treatment of HCC, undoubtedly leads to significant reduction in time from diagnosis to initiation of specialized treatment. The average duration of the period between establishment of confirmed HCC based on magnetic resonance imaging with hepatotropic contrast and subsequent comprehensive additional patient examination was 35 days.

The pilot HCC screening project at the oncological institution, motivated to detect tumors early, contributed to the unification of oncology specialists into a multidisciplinary team, which in turn increased the number of surgical treatment methods for HCC by 16.5 %, the number of liver biopsies by 33.2 %. The oncology service initiative is largely due to the absence (poor organization) of an HCC screening system in the general therapeutic and infectious disease network of the region, despite the existing order from the Ministry of Health of the Russian Federation.

The initial results demonstrated low public interest (fewer than 25 % of those invited agreed to participate) in active free screening, which underscores the importance of active health education work with patients at risk for HCC development.

To identify the high-risk group for HCC development, we used the GAAD calculator for the first time in the Russian Federation. This is a simple, effective, and validated tool using straightforward and accessible data, with which it is possible to identify a small group (approximately 8 % of the general population) of patients for whom MRI use, as a sensitive method for early liver cancer diagnosis, is justified.

Only the initial results from a brief six-month period of risk-oriented screening in a specific region of the Russian Federation are presented; further patient follow-up will continue.

Conclusion

Implementation of a risk-oriented approach for the high-risk group with application of more sensitive diagnostic methods will contribute to increasing the proportion of liver malignancies detected at early stages and timely initiation of specialized treatment.

Furthermore, the proven fact regarding hepatocellular carcinoma etiology associated with liver cirrhosis underscores the necessity of creating a registry of cirrhosis of both viral and non-viral etiology in the region.

References / Литература

1. *CANCER TODAY. International Agency for Research on Cancer.* Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. URL: https://gco.iarc.fr/today/home
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2020. (In Russ.)].
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.)].
4. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ.)].
5. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — Branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2023. (In Russ.)].
6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI — branch of FGBU NMC Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2024. (In Russ.)].
7. *Toh M.R., Wong E.Y.T., Wong S.H., Ng A.W.T., Loo L.-H., Chow P.K.-H., et al.* Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033
8. *Pinheiro P.S., Jones P.D., Medina H., Cranford H.M., Kori-Sengul T., Bungum T., et al.* Incidence of etiology-specific hepatocellular carcinoma: diverging trends and significant heterogeneity by race and ethnicity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(3):562–71. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.08.016
9. *Singal A.G., Lampertico P., Nahon P.* Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: *New trends. J Hepatol.* 2020;72(2):250–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
10. *Lee Y.T., Fujjwara N., Yang J.D., Hoshida Y.* Risk stratification and early detection biomarkers for precision HCC screening. *Hepatology*. 2023;78(1):319–62. DOI: 10.1002/hep.32779
11. *Huang C.F., Kroeniger K., Wang C.W., Jang T.Y., Yeh M.L., Liang P.C., et al.* Surveillance imaging and GAAD/GALAD scores for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(11):907. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00172
12. *Гарант — справочно-правовая система по законодательству Российской Федерации.* Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (с изменениями и дополнениями). [*Garant — a reference and legal system for Russian Federation legislation.* Order of the Russian Ministry of Health dated March 15, 2022, No. 168n, "On Approval of the Procedure for Conducting Outpatient Monitoring of Adults" (as amended)]. URL: https://base.garant.ru/404523658/
13. *Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y.* Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417–22. DOI: 10.1007/s00432-004-0552-0
14. *Tzartzeva K., Obi J., Rich N.E., Parikh N.D., Marrero J.A., Yopp A., et al.* Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.064
15. *Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022;12:467–529. [*Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., et al.* Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2022;12:467–529. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529
16. *Xia C., Basu P., Kramer B.S., Li H., Qu C., Yu X.Q., et al.* Cancer screening in China: A steep road from evidence to implementation. *Lancet Public Health.* 2023;8(12):e996–1005. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00186-X

17. *Singal A.G., Yopp A., Skinner S.C., Packer M., Lee W.M., Tiro J.A.* Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: A systematic review. *J Gen Intern Med.* 2012;27(7):861–7. DOI: 10.1007/s11606-011-1952-x
18. *Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Бредер В.В., Анашкина М.А.* Первые результаты скрининга гепатоцеллюлярного рака в группе риска. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(4):54–9. [*Petkau V.V., Bessonova E.N., Breder V.V., Anashkina M.A.* Preliminary findings of hepatocellular carcinoma screening in the at-risk population. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2023;12(4):54–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20231204154
19. *Jepsen P., West J.* We need stronger evidence for (or against) hepatocellular carcinoma surveillance. *J Hepatol.* 2021;74(5):1234–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.029
20. *Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center.* 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver.* 2019;13(3):227–99. DOI: 10.5009/gnl19024
21. *Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A2017 update. *Hepatology Int.* 2017;11(4):317–70. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9

Information about the authors

Ruslan A. Zukov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: zukov_rus@mail.ru;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7210-3020

Valeria A. Komissarova — Head of the Department of Screening Programs and Prevention of Malignant Neoplasms, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Postgraduate at the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: lera21734tkd@gmail.com;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5862-1761

Ivan P. Safontsev* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: safoncev@gmail.com;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8177-6788

Dmitriy A. Stoyan — Radiologist at the Department of Radionuclide Diagnostics, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky; Postgraduate at the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: ddolphins715@mail.ru;
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya str., 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2729-4678

Сведения об авторах

Зуков Руслан Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: zukov_rus@mail.ru;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7210-3020

Комиссарова Валерия Алексеевна — заведующий отделом скрининговых программ и профилактики злокачественных новообразований, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lera21734tkd@gmail.com;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5862-1761

Сафонцев Иван Петрович* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: safoncev@gmail.com;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8177-6788

Стоян Дмитрий Анатольевич — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ddolphins715@mail.ru;
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2729-4678

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Elena P. Tikhonova — Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: tihonovaep@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3A.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6466-9609

Valeriy V. Breder — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Oncologist, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.
Contact information: vbreder@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoe Highway, 23.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6244-4294

Тихонова Елена Петровна — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tihonovaep@mail.ru;
660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6466-9609

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vbreder@yandex.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6244-4294

Authors' contributions

Concept and design of the study: Zukov R.A., Breder V.V.
Collection and statistical processing of the material: Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A., Tikhonova E.P.
Data analysis and interpretation, writing: Komissarova V.A., Safontsev I.P., Stoyan D.A.
Editing: Zukov R.A.
Proof checking and approval with authors: Zukov R.A., Breder V.V.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Зуков Р.А., Бредер В.В.
Сбор и статистическая обработка материалов: Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А., Тихонова Е.П.
Анализ и интерпретация данных, написание текста: Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Стоян Д.А.
Редактирование: Зуков Р.А.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Зуков Р.А., Бредер В.В.

Submitted: 10.09.2025 Accepted: 13.10.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 10.09.2025 Принята: 13.10.2025 Опубликована: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-61-72
УДК 616.344-002-076

CC BY NC ND

Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки у больных с подозрением на болезнь Крона

А.С. Тертычный[1], Х.М. Ахриева[2], Н.В. Пачуашвили[1,3]*, Л.С. Урусова[1,3], П.В. Павлов[1], О.С. Шифрин[1], Е.А. Коган[1], В.Т. Ивашкин[1]

[1] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГАОУ ВО «Ингушский государственный университет», Магас, Республика Ингушетия, Российская Федерация*
[3] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель: провести анализ наличия и спектра морфологических изменений, обнаруживаемых у больных с подозрением на болезнь Крона, на примере консультативного и текущего диагностического биопсийного материала для определения диагностической ценности биоптатов подвздошной кишки.
Материал и методы. Проанализированы все результаты изучения биоптатов подвздошной кишки (n = 202), поступившие в централизованное патологоанатомическое отделение Клинического центра Сеченовского Университета за период с 2022 по 2024 г. За это время было изучено 568 биоптатов подвздошной кишки от 154 пациентов и дополнительно пересмотрено 200 готовых гистологических препаратов от 48 консультативных пациентов.
Результаты. При изучении биоптатов подвздошной кишки вариант гистологической нормы был верифицирован у 97 пациентов, очаговый активный илеит — в 42 случаях, а хронический активный илеит — в 63 случаях. Хронический активный илеит с морфологическими изменениями, крайне подозрительными в отношении болезни Крона, был установлен в 47 (23 %) наблюдениях. Тем самым можно сделать заключение, что вероятность постановки диагноза болезни Крона по результатам изучения биопсии подвздошной кишки остается невысокой.
Выводы. Достоверные признаки хронизации илеита не всегда легко определяются в неориентированных биоптатах и обладают плохой диагностической воспроизводимостью между специалистами. Постановка диагноза хронического илеита требует от патологоанатома умения выявлять достоверные признаки хронизации, к которым, помимо структурной перестройки и плазматизации клеточного инфильтрата, следует отнести обнаружение псевдопилорической метаплазии, гиперкринию, обнаружение микрогранулем и эпителиоидных гранулем. Обнаружение этих изменений является серьезным аргументом в пользу регионарного илеита при болезни Крона, однако окончательно трактовать эти изменения патологоанатом может только в контексте клинической информации и подтверждающих данных визуальных методов диагностики.
Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, хронический илеит, морфологическая диагностика
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С., Павлов П.В., Шифрин О.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки у больных с подозрением на болезнь Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):61–72. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-61-72

Diagnostic Value of Ileal Biopsies in Patients with Suspected Crohn's Disease

Alexander S. Tertychnyy[1], Khava M. Akhrieva[2], Nano V. Pachuashvili[1,3]*, Liliya S. Urusova[1,3], Pavel V. Pavlov[1], Oleg S. Shifrin[1], Evgeniya A. Kogan[1], Vladimir T. Ivashkin[1]

[1] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[2] *Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetia, Russian Federation*
[3] *I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation*

Aim: to analyze both consultative and current diagnostic biopsy materials to determine the diagnostic value of ileal biopsies and the possible spectrum of morphological changes observed in patients with suspected Crohn's disease.
Materials and methods. We analyzed the results of ileal biopsy examinations (n = 202) received at the centralized pathological anatomy department of the Clinical Center of Sechenov University from 2022 to 2024, performed both for current diagnostics and for consultations on pre-prepared histological slides. During this period, 568 ileal biop-

sies from 154 patients were examined, and an additional 200 pre-prepared histological slides from 48 consultative patients were reviewed.
Results. Among the examined ileal biopsies, a histological variant of normal tissue was confirmed in 97 patients, focal active ileitis was identified in 42 cases, and chronic active ileitis — in 63 cases. Chronic active ileitis with morphological changes highly suspicious for Crohn's disease was found in 47 (23 %) cases. These findings suggest that the likelihood of diagnosing Crohn's disease based on ileal biopsy results remains low.
Conclusions. Diagnosing chronic ileitis requires pathologists to identify reliable signs of chronicity. In addition to structural remodeling and plasma cell infiltration, which are not always easily recognizable in unoriented biopsies and have poor interobserver reproducibility, key indicators include pseudopyloric metaplasia, hypersecretion, microgranulomas, and epithelioid granulomas. The identification of these changes strongly supports the diagnosis of regional ileitis in Crohn's disease. However, the final interpretation of these findings must be made in the context of clinical information and corroborative imaging data.
Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, chronic ileitis, morphological diagnosis
Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V., Urusova L.S., Pavlov P.V., Shifrin O.S., Kogan E.A., Ivashkin V.T. Diagnostic Value of Ileal Biopsies in Patients with Suspected Crohn's Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):61–72. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-61-72

Введение

В повседневной патолого-анатомической практике большое количество образцов биопсийного материала (биоптатов) подвздошной кишки поступают для морфологической диагностики с направительным диагнозом «болезнь Крона» (БК), что отражает ежегодный неуклонный рост заболеваемости в мировой практике [1]. В части случаев эти биоптаты являются одиночными с учетом отсутствия видимых поражений в других отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а сопроводительная клиническая информация — ограниченной.

Некоторое время назад была предпринята попытка охарактеризовать признаки хронического илеита на материале эндоскопических биопсий [2]. С тех пор прошло достаточное количество времени, объем поступающего материала, так же как и спектр обнаруживаемых изменений, значительно расширился, однако морфологическая диагностика БК до сих пор остается непростой задачей для патоморфологов, поэтому решено вернуться к обсуждению данного вопроса.

Цель: провести анализ наличия и спектра морфологических изменений, обнаруживаемых у больных с подозрением на болезнь Крона, на примере консультативного и текущего диагностического биопсийного материала для определения диагностической ценности биоптатов подвздошной кишки.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования проанализированы результаты патолого-анатомического исследования биоптатов подвздошной кишки, направленных в централизованное патологоанатомическое отделение Клинического центра Сеченовского Университета в период с 2022 по 2024 г. для рутинной диагностики, а также для проведения консультаций готовых гистологических препаратов. За это время было изучено 568 биоптатов подвздошной кишки, полученных от 154 пациентов, а также пересмотрено 200 готовых гистологических препаратов, направленных на консультацию от 48 пациентов. Кроме того, в 102 случаях текущего диагностического материала и у 30 консультативных пациентов дополнительно представлены биоптаты толстой кишки. Таким образом, биоптаты толстой кишки в дополнение к биоптатам подвздошной кишки были доступны в более чем 65 % всех наблюдений.

Отмечено, что консультативные образцы чаще соответствовали стандартам забора биоптатов у пациентов с подозрением на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), согласно которым биоптаты подвздошной кишки и различных отделов толстой кишки собираются в отдельные контейнеры (так называемая лестничная биопсия).

Из 202 пациентов, включенных в исследование, 106 пациентов были мужского пола. Возраст пациентов колебался от 20 до 71 года, средний возраст пациентов составил 34,7 ± 10,9 года.

Количество биоптатов подвздошной кишки, взятых у одного пациента, варьировало от 1 до 5, в среднем составляя 1,6 ± 0,4 биоптата (табл. 1).

В 72 (35,6 %) случаях исследованию подвергались только биоптаты подвздошной кишки. В 54 (26,7 %) случаях были представлены биоптаты подвздошной и толстой кишки без указания точных отделов. В 78 (38,6 %) случаях биоптаты подвздошной и толстой кишки были предоставлены с разбивкой по отделам.

В 10 случаях консультативного материала и в 12 случаях текущего диагностического материала дополнительно были представлены биоптаты верхних отделов ЖКТ, включая пищевод, желудок и двенадцатиперстную кишку.

Обработку биопсийного материала осуществляли по общепринятой методике. Полученный гистологический материал фиксировали в 10%-ном

Таблица 1. Диагностированные поражения в зависимости от количества биоптатов и при наличии дополнительных биоптатов других локализаций желудочно-кишечного тракта

Table 1. Diagnosed lesions depending on the number of biopsies and the presence of additional biopsies from other gastrointestinal tract locations

Локализация ***Localization***	**Количество пациентов** ***Number of patients***	**Норма** ***Norm***	**Илеит не в рамках ВЗК** ***Ileitis not within the context of IBD***	**Илеит в рамках ВЗК (БК/ЯК)** ***Ileitis as part of IBD (CD/UC)***
Подвздошная кишка / *Ileum*				
1 биоптат / *1 biopsy*	72	36	34	2
2 биоптата / *2 biopsies*	64	29	8	27
3 биоптата / *3 biopsies*	53	27	13	13
> 3 биоптатов / *> 3 biopsies*	13	5	3	5
Всего / *Total*	202	97	58	47
Подвздошная и толстая кишка *Ileum and colon*				
без разделения на отделы *without division into segments*	54	23	16	15
с разделением на отделы *divided into segments*	78	31	29	18
Подвздошная кишка и верхние отделы ЖКТ *Ileum and upper gastrointestinal tract*	22	1	1	6

Примечание: *ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.*

Note: *IBD — inflammatory bowel disease, CD — Crohn's disease, UC — ulcerative colitis.*

забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP200 (Германия), заливали в парафин. Далее готовые серийные срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 26. Проверку распределения на нормальность проводили с использованием теста Шапиро — Уилкса. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовали критерий хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования — точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

В большинстве случаев (97 из 202, что составило 48 % наблюдений) воспалительные изменения в биоптатах отсутствовали (табл. 2). У пациентов молодого возраста чаще обнаруживались крупные скопления лимфоидной ткани с наличием лимфоидных фолликулов и реактивными центрами (рис. 1). В таких случаях оценка структурных характеристик слизистой оболочки подвздошной кишки представляла значительные трудности, поскольку в зонах лимфоидной ткани (пейеровы бляшки и солитарные лимфоидные фолликулы) отмечалось сглаживание и уплощение ворсин. Это, в свою очередь, затрудняло полноценный анализ структуры слизистой оболочки и клеточного инфильтрата собственной пластинки.

В некоторых биоптатах при отсутствии признаков илеита наблюдалось повышение содержания эозинофильных лейкоцитов. Данная инфильтрация носила неравномерный характер, не сопровождалась проникновением эозинофилов в эпителий, а также усилением инфильтрации глубоких отделов собственной пластинки с преобладанием эозинофилов в инфильтрате. При этом не выявлялись дополнительные критерии, характерные для эозинофильного илеита.

Простой подсчет количества эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении оказался недостаточно надежным критерием. Нормальные значения количества эозинофилов демонстрировали высокую вариабельность, распределение их в биоптатах было неравномерным и существенно зависело от особенностей окрашивания гистологических препаратов.

В ряде случаев отмечалось изолированное повышение содержания межэпителиальных лимфоцитов в эпителии ворсин без укорочения последних и без увеличения плотности клеточного инфильтрата. Это исключало возможность постановки диагноза микроскопического илеита. В подобных ситуациях заключение ограничивалось описанием межэпителиального лимфоцитоза, который теоретически может быть связан с целиакией. Однако в данных случаях биоптаты двенадцатиперстной кишки отсутствовали, что затрудняло диагностику. В связи с этим

Таблица 2. Морфологические изменения в биоптатах слизистой оболочки подвздошной кишки и их связь с постановкой диагноза болезни Крона

Table 2. Morphological changes in ileal mucosal biopsies and their association with the diagnosis of Crohn's disease

Морфологический диагноз ***Morphological diagnosis***	**Количество пациентов** ***Number of patients***	**Подтвержден диагноз БК** ***Confirmed CD diagnosis***	***p***
Норма / *Norm*			
Всего / *Total*	97	0	$p = 1{,}0$
В т.ч. фолликулярная гиперплазия *Including follicular hyperplasia*	56		
Эозинофильные лейкоциты *Eosinophilic leukocytes*	23		
Межэпителиальные лимфоциты *Intraepithelial lymphocytes*	5		
Очаговый активный илеит / *Focal active ileitis*			
Всего / *Total*	42	0	
В т.ч. фолликулярная гиперплазия *Including follicular hyperplasia*	21		$p = 1{,}0$
Эозинофильные лейкоциты *Eosinophilic leukocytes*	15		
Эрозии *Erosions*	10		
Хронический очаговый активный илеит / *Chronic focal active ileitis*			
Всего / *Total*	63	47 (74,6 %)	$p < 0{,}001$
В т.ч. фолликулярная гиперплазия *Including follicular hyperplasia*	31	11	
Эозинофильные лейкоциты *Eosinophilic leukocytes*	11	7	
Эрозии/язвы *Erosions/ulcers*	35	28	
Гиперкриния *Hypercrinia*	40	35	
Псевдопилорическая метаплазия *Pseudopyloric metaplasia*	18	17	
Гистиоциты *Histiocytes*	15	14	
Микрогранулемы *Microgranulomas*	12	12	
Гранулемы *Granulomas*	18	18	
Хронический очаговый активный илеит с дополнительным поражением других отделов ЖКТ *Chronic focal active ileitis with additional lesions of other parts of the gastrointestinal tract*			
Хронический очаговый активный колит *Chronic focal active colitis*	23	21 (91,3 %)	$p < 0{,}001$
Хронический диффузный активный колит *Chronic diffuse active colitis*	8	3	
Поражение верхних отделов ЖКТ *Upper gastrointestinal tract involvement*	7	7	

Примечание: *БК — болезнь Крона, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.*
Note: *CD — Crohn's disease.*

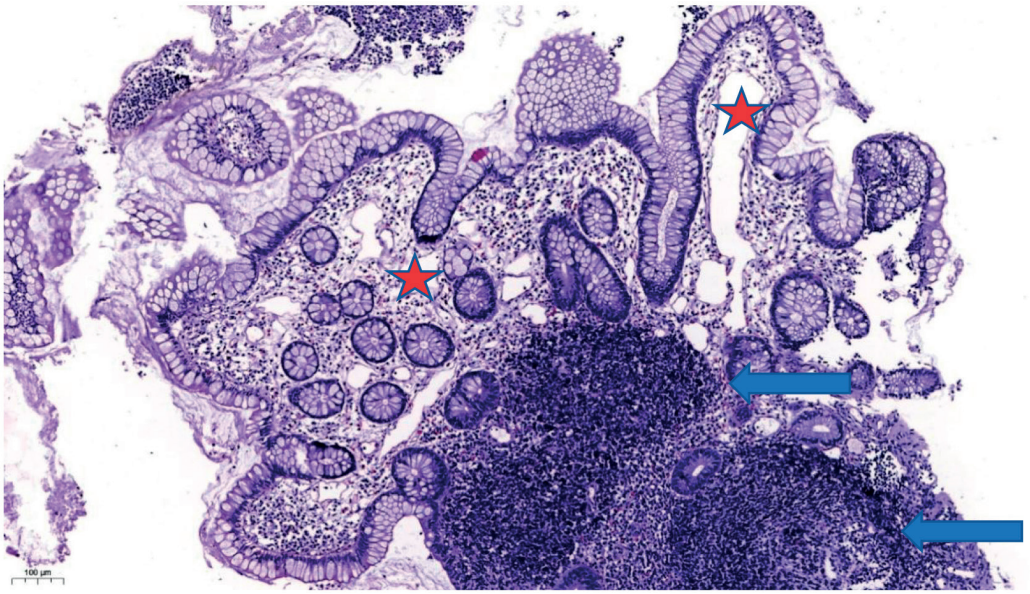


Рисунок 1. Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки взят из зоны пейеровой бляшки с фолликулярной гиперплазией лимфоидной ткани: обнаруживаются крупные лимфоидные фолликулы с реактивными центрами (показано стрелками); отмечается укорочение и деформация ворсин, расширение просвета лимфатических капилляров (красные звездочки); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

Figure 1. Ileal mucosal biopsy taken from the area of a Peyer's patch with follicular hyperplasia of lymphoid tissue: large lymphoid follicles with reactive centers are observed (indicated by arrows); villous shortening and deformation, as well as dilation of lymphatic capillaries (marked with red asterisks) are noted; hematoxylin and eosin staining, magnification ×100

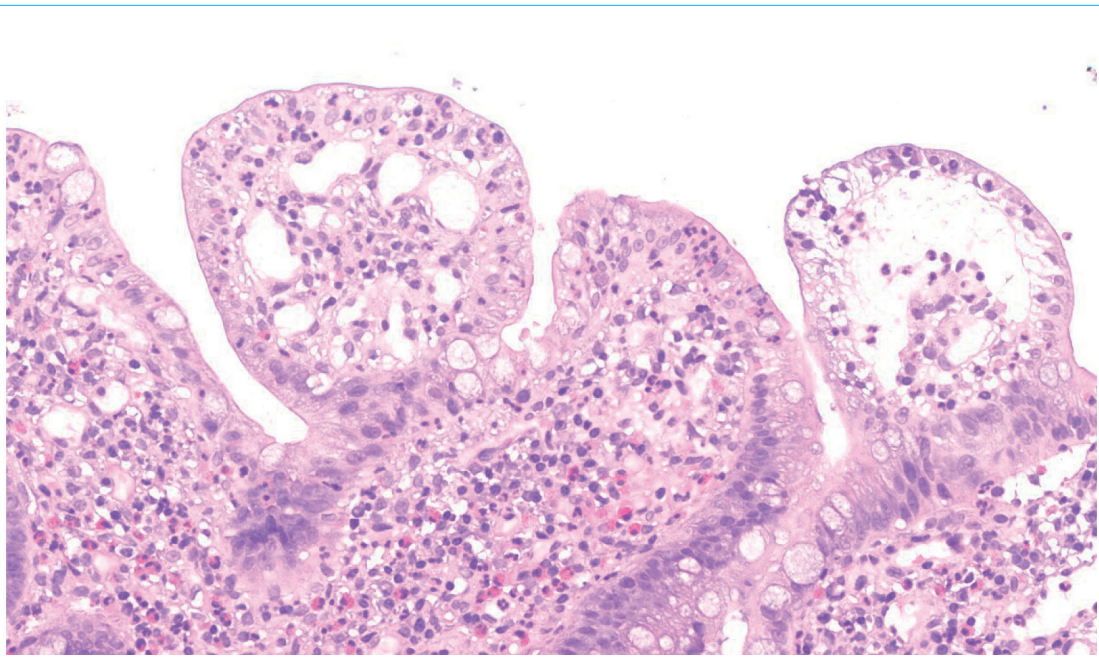


Рисунок 2. Очаговый активный илеит: обнаружение сегментоядерных лейкоцитов в клеточном инфильтрате с проникновением их в эпителий с признаками повреждения последнего; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×200

Figure 2. Focal active ileitis: detection of segmented neutrophils in the cellular infiltrate, with their infiltration into the epithelium showing signs of damage; hematoxylin and eosin staining, magnification ×200

пациентам рекомендовалось проведение иммунологических тестов для исключения целиакии.

Следует учитывать, что в подвздошной кишке часто наблюдается наличие лимфоидной ткани, что затрудняет объективную оценку содержания межэпителиальных лимфоцитов. В таких случаях этот показатель не может считаться надежным диагностическим критерием.

Все вышеперечисленные случаи фактически не соответствовали критериям постановки диагноза илеита и поэтому позволили исключить диагноз ВЗК.

В 42 (20,8 %) случаях был диагностирован очаговый активный илеит. Характерными особенностями данного варианта поражения являлось наличие в инфильтрате сегментоядерных лейкоцитов, проникающих в покровный эпителий (рис. 2). Эпителий ворсин демонстрировал участки с признаками повреждения, включая снижение его высоты и уменьшение количества бокаловидных клеток.

Дополнительно в 20 случаях выявлены участки эрозий, характеризующиеся выраженным уплощением и десквамацией покровного эпителия, а также наличием участков грануляционной ткани. В 5 случаях эти изменения локализовались в области лимфоидных скоплений, в 10 случаях отмечалась гиперплазия лимфоидной ткани с формированием лимфоидных фолликулов. У 10 пациентов эти изменения дополнительно характеризовались повышением содержания в инфильтрате эозинофильных лейкоцитов. Данные изменения были интерпретированы как проявления очагового активного илеита без признаков хронизации, что исключало их трактовку как проявления ВЗК.

Чаще всего такие случаи встречались изолированно, однако в 15 наблюдениях дополнительно были представлены биоптаты толстой кишки, в которых либо отсутствовали патологические изменения, либо выявлялся очаговый активный колит. У 5 пациентов с тотальным колитом выявленные изменения в биоптатах подвздошной кишки были интерпретированы как проявления ретроградного илеита, ассоциированного с тяжелым течением язвенного колита.

Хронический илеит был диагностирован в 63 (31,2 %) случаях. Для данной патологии была характерна выраженная структурная перестройка слизистой оболочки, проявлявшаяся деформацией ворсин, гиперплазией и деформацией крипт. Эпителиальная выстилка ворсин в зонах деформации демонстрировала признаки повреждения, местами с уплощением. В эпителии крипт отмечалось повышение содержания клеток Панета с перемещением их в вышележащие отделы, тогда как в норме они локализуются в базальных отделах. В зонах поражения также наблюдалось увеличение количества бокаловидных

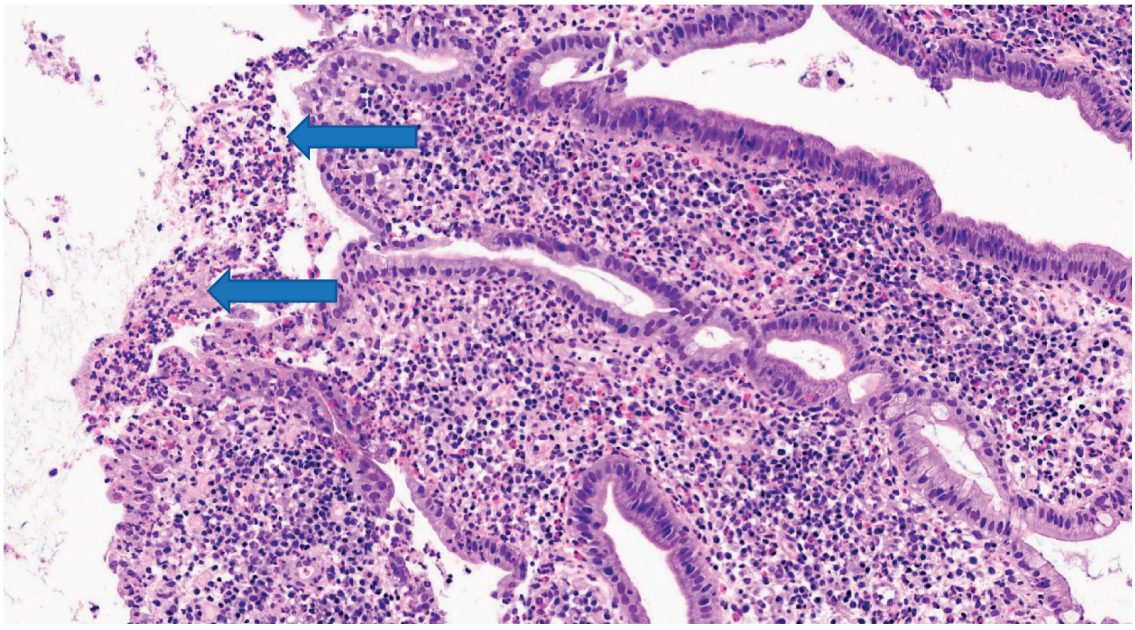


Рисунок 3. Очаговый активный эрозивный илеит: обнаружение участка эрозии с повреждением и отслойкой покровного эпителия, участком скопления лейкоцитарного экссудата на поверхности (показано стрелками) и повышением плотности воспалительного клеточного инфильтрата с относительным повышением содержания эозинофильных лейкоцитов; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×120

Figure 3. Focal active erosive ileitis: identification of an erosion site with epithelial damage and detachment, an accumulation of leukocytic exudate on the surface (indicated by arrows), and an increased density of inflammatory cell infiltrate with a relative increase in eosinophilic leukocytes; hematoxylin and eosin staining, magnification ×120

клеток, формирующих единственный тип клеточного состава на верхушках ворсин (так называемый признак гиперкринии).

Участки эрозий выявлены в большинстве случаев (48 из 63) (рис. 3, 4). Очаги псевдопилорической метаплазии, представленные отдельными или группами слизистых желез, отмечены в более чем половине наблюдений (39 из 63) (рис. 5). Гранулемы, микрогранулемы и скопления гистиоцитов обнаружены в 23 (36,5 %) случаях (рис. 6).

Дополнительно у 45 пациентов с хроническим илеитом биоптаты толстой кишки демонстрировали признаки хронического активного колита. У 22 пациентов были доступны биоптаты верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки). В 1 случае выявлен активный эзофагит, в 5 случаях — гастрит, в 6 — дуоденит. Выявление данных поражений позволило с высокой вероятностью диагностировать БК.

Вероятность постановки диагноза БК повышается в зависимости от обнаруженных морфологических признаков в ряду от острого очагового поверхностного ($p = 1,0$), хронического очагового активного ($p < 0,001$), хронического очагового активного эрозивного ($p < 0,001$), с псевдопилорической метаплазией ($p < 0,001$) и с гранулемами ($p < 0,001$).

Этот показатель увеличивается при одновременном обнаружении хронического очагового активного колита и при поражении верхних отделов ЖКТ.

При изучении биоптатов повышение вероятности постановки диагноза БК возрастает с обнаружением структурной перестройки слизистой оболочки с обнаружением гиперкринии ($p < 0,001$), псевдопилорической метаплазии ($p < 0,001$) и гранулем ($p < 0,001$).

Биоптаты слизистой оболочки — это только внутренние участки стенки кишки, а БК — по определению трансмуральное поражение. Вероятность постановки диагноза БК повышается при учете данных визуальных методов диагностики (компьютерной томографии с двойным контрастированием) при протяженности поражения более 10 см и при наличии характерной деформации и утолщения стенки с формированием участка сужения просвета подвздошной кишки.

Обсуждение

Болезнь Крона (БК) может быть диагностирована у бессимптомных пациентов, которым колоноскопия проводилась по причинам, не связанным с ВЗК [3]. Большинство пациентов с диагнозом бессимптомной БК, вероятно, могут наблюдаться без назначения лечения. Несмотря на то что в большинстве случаев

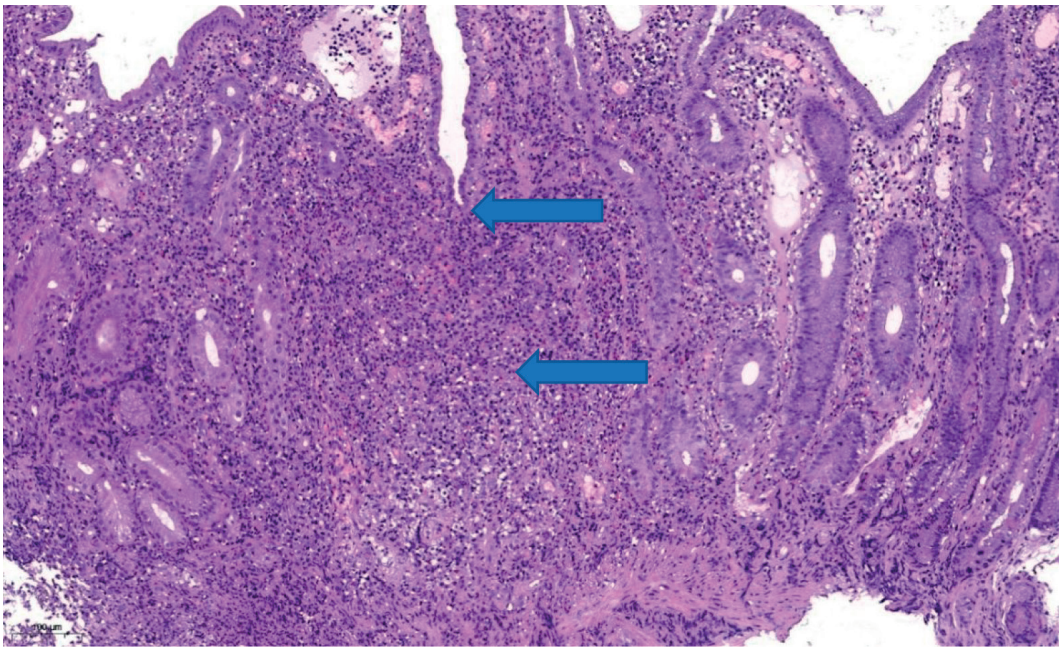


Рисунок 4. Хронический очаговый активный илеит: отмечается деформация ворсин и гиперплазия и деформация крипт, очаговое повышение плотности клеточного инфильтрата в зоне эпителизированной щелевидной эрозии (показано стрелками) с высоким содержанием в составе клеточного инфильтрата плазматических клеток и сегментоядерных лейкоцитов; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×120

Figure 4. Chronic focal active ileitis: villous deformation, crypt hyperplasia and deformation, and focal increased cellular infiltrate density in the area of an epithelialized slit-like erosion (indicated by arrows) are observed; the infiltrate contains a high proportion of plasma cells and segmented neutrophils; hematoxylin and eosin staining, magnification ×120

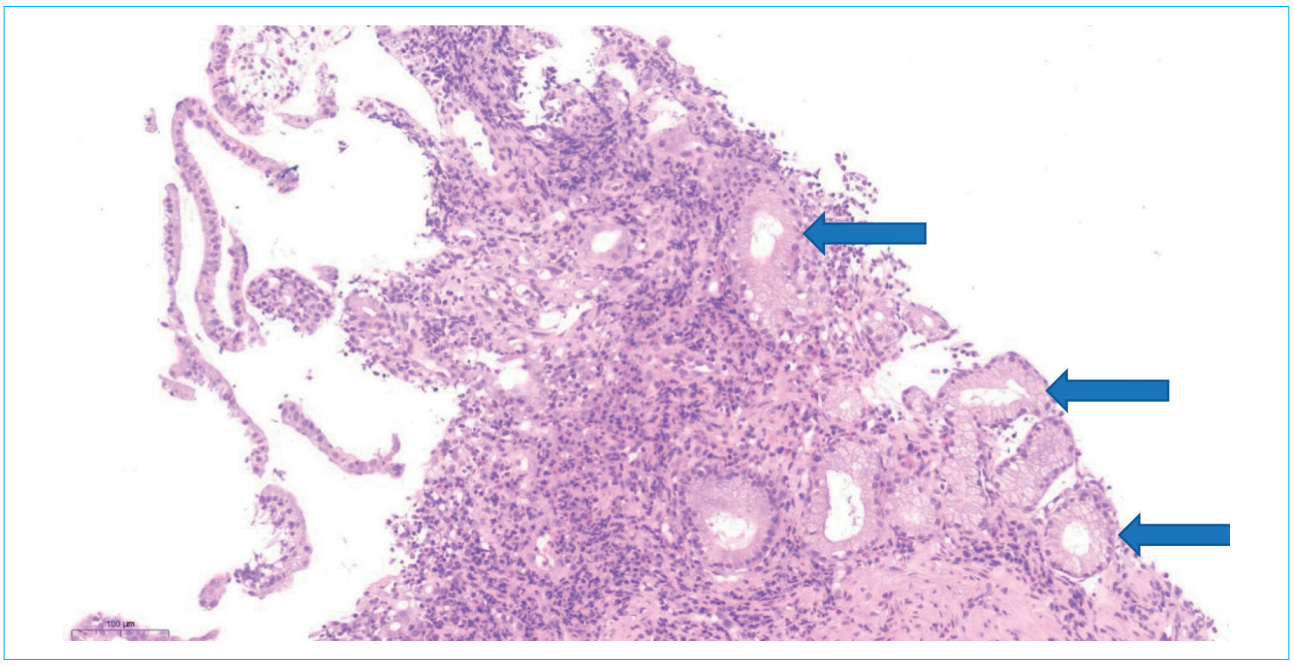


Рисунок 5. Хронический очаговый активный эрозивный илеит с очаговой псевдопилорической метаплазией при болезни Крона: в биоптате обнаруживается участок грануляционной ткани и группы слизистых желез (показано стрелками); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×160

Figure 5. Chronic focal active erosive ileitis with focal pseudopyloric metaplasia in Crohn's disease: the biopsy shows an area of granulation tissue and clusters of mucous glands (indicated by arrows); hematoxylin and eosin staining, magnification ×160

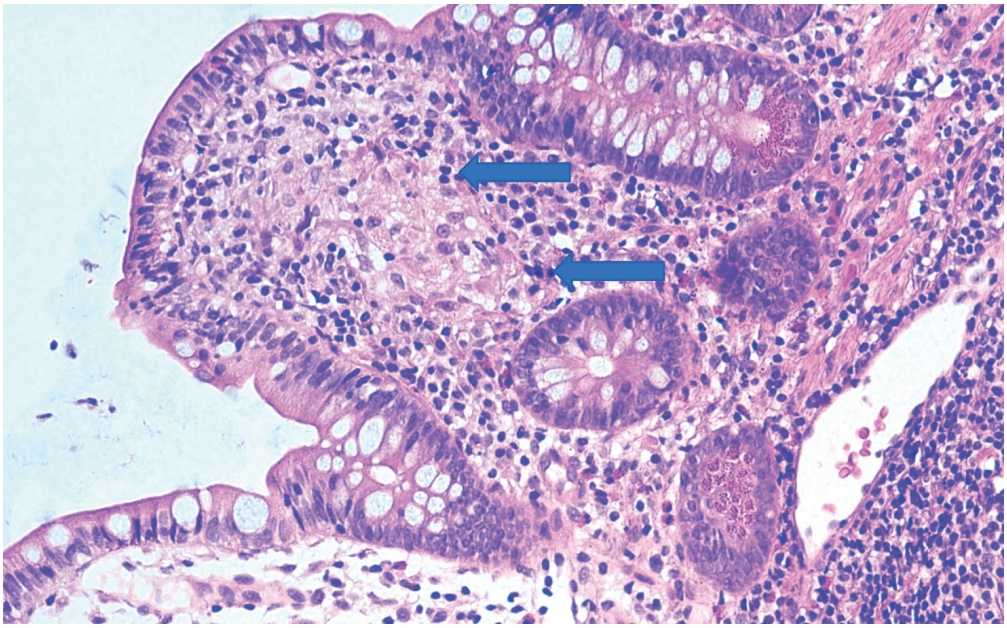


Рисунок 6. Хронический очаговый активный гранулематозный илеит при болезни Крона: наличие в биоптате саркоидной гранулемы, состоящей из очагового скопления эпителиоидных клеток (показано стрелками); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

Figure 6. Chronic focal active granulomatous ileitis in Crohn's disease: the biopsy reveals a sarcoid granuloma consisting of a focal accumulation of epithelioid cells (indicated by arrows); hematoxylin and eosin staining, magnification ×100

заболевание протекает бессимптомно и не вызывает осложнений во время наблюдения, целесообразно осуществлять тщательный мониторинг для исключения прогрессирования заболевания [4, 5].

В литературе был предложен термин «случайно диагностированный терминальный илеит», который характеризует поражения подвздошной кишки, выявленные у бессимптомных пациентов, проходящих колоноскопию по иным показаниям. Совокупная распространенность данного состояния составляет 1,6 %. Прогрессирование заболевания до клинически выраженной БК наблюдается редко, и динамическое наблюдение является обоснованной стратегией ведения таких пациентов [6].

Неспецифический терминальный илеит был диагностирован у 92 из 5353 пациентов при проведении колоноскопии (распространенность — 1,7 %). Среди этих пациентов 56 (61 %) находились под наблюдением в течение ≥ 6 месяцев после первичной эндоскопии. Двадцати трем (41 %) из 56 пациентов была проведена повторная эндоскопия, а в 15 (65,2 %) случаях наблюдались стойкие эндоскопические изменения. У 11 (19,6 %) из 56 пациентов в итоге была диагностирована БК. Вероятность постановки диагноза БК была достоверно выше у пациентов с персистирующими симптомами (p = 0,002) и эндоскопическими изменениями при последующем наблюдении (p = 0,038) [7].

Авторы попытались изучить диагностическую ценность биопсии при макроскопических поражениях в терминальной части подвздошной кишки и выявить связь между эндоскопическими показаниями и наличием, как они обозначили, «значительного заболевания», при котором по результатам биопсии подозревалось или подтверждалось конкретное заболевание, требующее дополнительного обследования или лечения. Среди 551 биопсии поражений в терминальном отделе подвздошной кишки 44 (8,0 %) имели место значимые заболевания. Частота значимого заболевания была высокой у пациентов с клинически подозреваемым ВЗК (50,0 %) [8].

Диагностическая ценность биопсии терминальной части подвздошной кишки варьировала в зависимости от показаний и эндоскопических данных. Биопсия имеет наибольшую ценность у пациентов, проходящих эндоскопию по поводу уже диагностированной или при серьезных подозрениях в отношении болезни Крона [9]. Биопсия эндоскопически нормальной слизистой оболочки вряд ли даст диагностически полезную информацию и не рекомендуется в качестве рутины. Тем не менее, когда при эндоскопическом исследовании выявляются илеит, язвы или эрозии, биопсия может иметь большое диагностическое значение [10, 11].

Заключение

Результаты исследования показали, что при изучении биоптатов подвздошной кишки гистологическая норма была подтверждена у 97 пациентов, очаговый активный илеит диагностирован в 42 случаях, а хронический активный илеит — у 63 пациентов. У 47 (74,6 %) наблюдаемых больных с диагнозом хронического активного илеита были выявлены морфологические изменения, крайне подозрительные в отношении болезни Крона, включая структурную перестройку слизистой оболочки и метапластические изменения.

Вероятность постановки диагноза «болезнь Крона» на основании биопсии подвздошной кишки остается ограниченной и не превышает четверти случаев. Изолированное поражение подвздошной кишки без вовлечения других отделов ЖКТ не является достаточным для окончательного диагноза. В 28 % случаев воспалительные изменения не имели морфологических признаков, специфичных для болезни Крона.

С развитием методов эндоскопической визуализации увеличилось количество биопсий подвздошной кишки. Однако выявленные при эндоскопии изменения не всегда находят подтверждение при морфологическом исследовании. Аналогично диагнозу гастрита, диагноз илеита требует морфологической верификации [12]. Обнаружение эрозий на слизистой оболочке подвздошной кишки не является специфичным для болезни Крона и подтверждается лишь в ограниченном числе наблюдений — в нашем исследовании эта частота составила 23 %. Чаще воспалительные изменения носят острый характер и не сопровождаются специфическими диагностическими признаками. В некоторых случаях признаки эозинофилии и межэпителиального лимфоцитоза могут указывать на иммунные нарушения или аллергическую либо лекарственную природу поражения, однако эти предположения требуют клинико-лабораторного подтверждения.

Диагностика хронического илеита предполагает выявление достоверных признаков хронизации, таких как структурная перестройка слизистой оболочки, плазматизация клеточного инфильтрата, псевдопилорическая метаплазия, гиперкриния, а также обнаружение микрогранулем и эпителиоидных гранулем [3, 13]. Наличие указанных морфологических изменений существенно повышает вероятность диагноза регионарного илеита, связанного с болезнью Крона. Однако окончательная интерпретация результатов должна основываться на совокупности клинических данных и результатов инструментальных методов диагностики. Обнаружение поражения толстой кишки и верхних отделов ЖКТ делает диагноз «болезнь Крона» более доказательным.

Важным морфологическим признаком хронизации является обнаружение очагов псевдопилорической метаплазии, однако ее диагностическая значимость у взрослых пациентов уступает таковой у детей. Сочетание поражения подвздошной и толстой кишки опять же может указывать на болезнь Крона, но при этом для уверенности должна обнаруживаться структурная перестройка

и плазматизация, что на ранних стадиях заболевания может не всегда присутствовать.

Следует подчеркнуть необходимость выполнения биопсий не только подвздошной кишки, но и слизистой оболочки толстой кишки, а также верхних отделов ЖКТ, особенно при подозрении на болезнь Крона, первичной постановке диагноза и необходимости морфологического подтверждения. Комплексный анализ биоптатов из разных отделов повышает точность диагностики, а наличие клинико-лабораторных и эндоскопических данных делает диагноз более обоснованным.

Литература / References

1. *D'Amico F., Gomollón F., Bamias G., Magro F., Targownik L., Leitner C., et al.* Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice — Real-world evidence from the inflammatory bowel diseases-podcast study. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):705–16. DOI: 10.1002/ueg2.12572
2. *Селиванова Л.С., Шароян Ж.В., Тертычный А.С.* Морфологическая характеристика биопсийного материала подвздошной кишки: особенности в норме и при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2015;10(2):90–3. [*Selivanova L.S., Sharoyan Zh.V., Tertychnyy A.S.* Morphological characteristics of biopsy material from the ileum: Features in normal conditions and inflammatory bowel diseases. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2015;10(2):90–3. (In Russ.)].
3. *Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С.* Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):73–84. [*Tertych-nyy A.S., Akhriyeva Kh.M., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Selivanova L.S.* Modern approaches in the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):73–84. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84
4. *Gordon H., Biancone L., Fiorino G., Katsanos K.H., Kopylov U., Al Sulais E., et al.* ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2023;17(6):827–54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac187
5. *Grinman A., Ungar B., Lahat A., Kopylov U., Eliakim R., Ben-Horin S.* Incidentally diagnosed asymptomatic Crohn's disease: A retrospective cohort study of long-term clinical outcomes. *Crohns Colitis* 360. 2022;4(3):otac034. DOI: 10.1093/crocol/otac034
6. *Agrawal M., Miranda M.B., Walsh S., Narula N., Colombel J.F., Ungaro R.C.* Prevalence and progression of incidental terminal ileitis on non-diagnostic colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1455–63. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab030
7. *Koureta E., Karatzas P., Tampaki M., Voulgaris T., Laoudi E., Sakellariou S., et al.* Isolated nonspecific terminal ileitis: Prevalence, clinical evolution and correlation with metachronous diagnosis of Crohn's disease: A retrospective study and review of the literature. *Ann Gastroenterol.* 2024;37(2):199–205. DOI: 10.20524/aog.2024.0863
8. *Kim D.S., Ryu J.E., Shin J., Koo H.S., Lee S., Cho H., et al.* Diagnostic value of ileal lesions found during colonoscopy with reference to endoscopic indications and findings. *J Clin Med.* 2024;13(4):1161. DOI: 10.3390/jcm13041161
9. *Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С.* Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии.* 2017;79(3):3–9. [*Tertychnyi A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V., Zayratyants O.V., Selivanova L.S.* Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2017;79(3):3–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20177933-9
10. *Kotla N.G., Rochev Y.* IBD disease-modifying therapies: Insights from emerging therapeutics. *Trends Mol Med.* 2023;29(3):241–53. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.01.001
11. *McHugh J.B., Appelman H.D., McKenna B.J.* The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1084–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01194.x
12. *Feakins R., Borralho Nunes P., Driessen A., Gordon I.O., Zidar N., Baldin P., et al.* Definitions of histological abnormalities in inflammatory bowel disease: An ECCO position paper. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):175–91. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad142
13. *Villanacci V., Reggiani-Bonetti L., Caprioli F., Saragoni L., Salviato T., Mescoli C., et al.* Histopathology of inflammatory bowel disease — Position statement of the pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Dig Liver Dis.* 2020;52(3):262–7. DOI: 10.1016/j.dld.2019.11.005

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5635-6100

Ахриева Хава Мусаевна — кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет».
Контактная информация: akhrievakhava@mail.ru;
386001, г. Магас, просп. И. Зязикова, 7.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4683-1953

Information about the authors

Alexander S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5635-6100

Khava M. Akhrieva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Ingush State University.
Contact information: akhrievakhava@mail.ru;
386001, Magas, I. Zyazikov Ave., 7.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4683-1953

Пачуашвили Нано Владимеровна* — кандидат медицинских наук, аналитик Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории эндокринной биофотоники, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: npachuashvili@bk.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8136-0117

Урусова Лилия Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая отделом фундаментальной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: liselivanova89@yandex.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6891-0009

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4391-5441

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: oleg_shifrin@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8148-2862

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель референс-центра иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1107-3753

Nano V. Pachuashvili* — Cand. Sci. (Med.), Analyst, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher at the Laboratory of Endocrine Biophotonics, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology.
Contact information: npachuashvili@bk.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8136-0117

Liliya S. Urusova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Fundamental Pathomorphology, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology.
Contact information: liselivanova89@yandex.ru;
117292, Moscow, Dmitry Ulyanov str., 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6891-0009

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4391-5441

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 at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8148-2862

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Reference Center for Immunohistochemical and Molecular Genetic Research Methods at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1107-3753

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М.
Сбор и обработка материалов: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В.
Анализ и интерпретация данных: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В.
Написание текста: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В.
Редактирование: Урусова Л.С., Павлов П.В., Шифрин О.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.
Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M.
Collection and processing of the material: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V.
Analysis and interpretation of the data: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V.
Writing of the text: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V.
Editing: Urusova L.S., Pavlov P.V., Shifrin O.S., Kogan E.A., Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V.

Поступила: 31.03.2025 Принята: 30.06.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 31.03.2025 Accepted: 30.06.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-61-72
УДК 616.344-002-076

CC BY NC ND

Diagnostic Value of Ileal Biopsies in Patients with Suspected Crohn's Disease

Alexander S. Tertychnyy[1], Khava M. Akhrieva[2], Nano V. Pachuashvili[1,3]*, Liliya S. Urusova[1,3], Pavel V. Pavlov[1], Oleg S. Shifrin[1], Evgeniya A. Kogan[1], Vladimir T. Ivashkin[1]

[1] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[2] *Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetia, Russian Federation*
[3] *I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation*

Aim: to analyze both consultative and current diagnostic biopsy materials to determine the diagnostic value of ileal biopsies and the possible spectrum of morphological changes observed in patients with suspected Crohn's disease.
Materials and methods. We analyzed the results of ileal biopsy examinations (n = 202) received at the centralized pathological anatomy department of the Clinical Center of Sechenov University from 2022 to 2024, performed both for current diagnostics and for consultations on pre-prepared histological slides. During this period, 568 ileal biopsies from 154 patients were examined, and an additional 200 pre-prepared histological slides from 48 consultative patients were reviewed.
Results. Among the examined ileal biopsies, a histological variant of normal tissue was confirmed in 97 patients, focal active ileitis was identified in 42 cases, and chronic active ileitis — in 63 cases. Chronic active ileitis with morphological changes highly suspicious for Crohn's disease was found in 47 (23 %) cases. These findings suggest that the likelihood of diagnosing Crohn's disease based on ileal biopsy results remains low.
Conclusions. Diagnosing chronic ileitis requires pathologists to identify reliable signs of chronicity. In addition to structural remodeling and plasma cell infiltration, which are not always easily recognizable in unoriented biopsies and have poor interobserver reproducibility, key indicators include pseudopyloric metaplasia, hypersecretion, microgranulomas, and epithelioid granulomas. The identification of these changes strongly supports the diagnosis of regional ileitis in Crohn's disease. However, the final interpretation of these findings must be made in the context of clinical information and corroborative imaging data.
Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, chronic ileitis, morphological diagnosis
Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V., Urusova L.S., Pavlov P.V., Shifrin O.S., Kogan E.A., Ivashkin V.T. Diagnostic Value of Ileal Biopsies in Patients with Suspected Crohn's Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):61–72. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-61-72

Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки у больных с подозрением на болезнь Крона

А.С. Тертычный[1], Х.М. Ахриева[2], Н.В. Пачуашвили[1,3]*, Л.С. Урусова[1,3], П.В. Павлов[1], О.С. Шифрин[1], Е.А. Коган[1], В.Т. Ивашкин[1]

[1] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГАОУ ВО «Ингушский государственный университет», Магас, Республика Ингушетия, Российская Федерация*
[3] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

Цель: провести анализ наличия и спектра морфологических изменений, обнаруживаемых у больных с подозрением на болезнь Крона, на примере консультативного и текущего диагностического биопсийного материала для определения диагностической ценности биоптатов подвздошной кишки.
Материал и методы. Проанализированы все результаты изучения биоптатов подвздошной кишки (n = 202), поступившие в централизованное патологоанатомическое отделение Клинического центра Сеченовского Университета за период с 2022 по 2024 г. За это время было изучено 568 биоптатов подвздошной кишки от 154 пациентов и дополнительно пересмотрено 200 готовых гистологических препаратов от 48 консультативных пациентов.
Результаты. При изучении биоптатов подвздошной кишки вариант гистологической нормы был верифицирован у 97 пациентов, очаговый активный илеит — в 42 случаях, а хронический активный илеит — в 63 случаях. Хронический активный илеит с морфологическими изменениями, крайне подозрительными в отношении болезни Крона, был установлен в 47 (23 %) наблюдениях. Тем самым можно сделать заключение, что вероят-

ность постановки диагноза болезни Крона по результатам изучения биопсии подвздошной кишки остается невысокой.
Выводы. Достоверные признаки хронизации илеита не всегда легко определяются в неориентированных биоптатах и обладают плохой диагностической воспроизводимостью между специалистами. Постановка диагноза хронического илеита требует от патологоанатома умения выявлять достоверные признаки хронизации, к которым, помимо структурной перестройки и плазматизации клеточного инфильтрата, следует отнести обнаружение псевдопилорической метаплазии, гиперкринию, обнаружение микрогранулем и эпителиоидных гранулем. Обнаружение этих изменений является серьезным аргументом в пользу регионарного илеита при болезни Крона, однако окончательно трактовать эти изменения патологоанатом может только в контексте клинической информации и подтверждающих данных визуальных методов диагностики.
Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, хронический илеит, морфологическая диагностика
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С., Павлов П.В., Шифрин О.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Диагностическая ценность биоптатов подвздошной кишки у больных с подозрением на болезнь Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):61–72. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-61-72

Introduction

In routine pathological practice, a large number of ileal biopsies are submitted for morphological diagnosis with a preliminary diagnosis of Crohn's disease (CD), and the number of such biopsies is increasing annually [1]. In some cases, these biopsies are isolated due to the absence of visible lesions in other parts of the gastrointestinal tract, and the accompanying clinical information is limited.

Years ago, there was an attempt to characterize chronic ileitis basing on endoscopic biopsy material [2]. Since then, the volume of submitted material and the spectrum of detected changes have significantly expanded. However, difficulties and challenges in the morphological diagnosis of CD persist, prompting us to revisit this issue.

The aim: to analyze the presence and spectrum of morphological changes detected in patients with suspected Crohn's disease, using the example of consultative and current diagnostic biopsy material to determine the diagnostic value of ileal biopsies.

Materials and methods

This study analyzed the results of pathological examinations of ileal biopsies submitted to the centralized pathological anatomy department of the Clinical Center of Sechenov University from 2022 to 2024 for routine diagnostics and consultations on pre-prepared histological slides. During this period, 568 ileal biopsies from 154 patients were examined, and an additional 200 pre-prepared histological slides from 48 consultative patients were reviewed. Additionally, colon biopsies were provided in 102 cases of current diagnostic material and 30 consultative patients. Thus, colon biopsies, in addition to ileal biopsies, were available in over 65 % of all cases.

It was noted that the consultation samples more often complied with the standards for collecting biopsies from patients with suspected inflammatory bowel disease (IBD), according to which biopsies of the ileum and various parts of the colon are collected in separate containers (the so-called "stepwise biopsy").

Of the 202 patients included in the study, 106 were male. Patient ages ranged from 20 to 71 years, with a mean age of 34.7 ± 10.9 years.

The number of ileal biopsies per patient ranged from 1 to 5, with an average of 1.6 ± 0.4 biopsies.

In 72 (35.6 %) cases, only ileal biopsies were examined. In 54 (26.7 %) cases, ileal and colonic biopsies were submitted without specifying the exact segments. In 78 (38.6 %) cases, ileal and colonic biopsies were provided with segmental breakdown.

In 10 consultative cases and 12 current diagnostic cases, biopsies of the upper gastrointestinal tract, including the esophagus, stomach, and duodenum, were also submitted.

Biopsy processing followed standard protocols. The histological material was fixed in 10 % buffered formalin, processed in a Leica ASP200 tissue processor, and embedded in paraffin. Serial sections of 3–4 um thickness were stained with hematoxylin and eosin.

Table 1. Diagnosed lesions depending on the number of biopsies and the presence of additional biopsies from other gastrointestinal tract locations

Таблица 1. Диагностированные поражения в зависимости от количества биоптатов и при наличии дополнительных биоптатов других локализаций желудочно-кишечного тракта

Localization ***Локализация***	**Number of patients** ***Количество пациентов***	**Norm** ***Норма***	**Ileitis not within the context of IBD** ***Илеит не в рамках ВЗК***	**Ileitis as part of IBD (CD/UC)** ***Илеит в рамках ВЗК (БК/ЯК)***
Ileum / *Подвздошная кишка*				
1 biopsy / *1 биоптат*	72	36	34	2
2 biopsies / *2 биоптата*	64	29	8	27
3 biopsies / *3 биоптата*	53	27	13	13
> 3 biopsies / *> 3 биоптатов*	13	5	3	5
Total / *Всего*	202	97	58	47
Ileum and colon *Подвздошная и толстая кишка* without division into segments *без разделения на отделы*	54	23	16	15
divided into segments *с разделением на отделы*	78	31	29	18
Ileum and upper gastrointestinal tract *Подвздошная кишка и верхние отделы ЖКТ*	22	1	1	6

Note: *IBD — inflammatory bowel disease, CD — Crohn's disease, UC — ulcerative colitis.*
Примечание: *ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.*

Statistical analysis of the data was performed using SPSS 26 software. Normality was assessed using the Shapiro — Wilk test. Nominal variables in two unrelated groups were compared using the chi-square test or Fisher's exact test when applicable. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In most cases (97 out of 202, which constituted 48 % of observations), no inflammatory changes were detected in the biopsies (Table 2). In younger patients, large aggregates of lymphoid tissue with lymphoid follicles and reactive centers were frequently observed (Fig. 1). In such cases, assessing the structural characteristics of the ileal mucosa was challenging due to flattening and smoothing of the villi in areas of lymphoid tissue (Peyer's patches and solitary lymphoid follicles), complicating the analysis of mucosal structure and cellular infiltrate in the lamina propria.

In some biopsies without signs of ileitis, an increased number of eosinophilic leukocytes was noted. This infiltration was uneven, not accompanied by eosinophil penetration into the epithelium, and did not show increased infiltration of the deep lamina propria with eosinophil predominance. Additional criteria characteristic of eosinophilic ileitis were absent.

Simply counting the number of eosinophils per field of view under high magnification proved to be an insufficiently reliable criterion. Normal eosinophil counts demonstrated high variability, their distribution in biopsies was uneven, and depended significantly on the staining characteristics of the histological specimens.

In some cases, isolated increases in intraepithelial lymphocytes were observed without villous shortening or increased cellular infiltrate density, ruling out microscopic ileitis. These cases were described as intraepithelial lymphocytosis, potentially linked to celiac disease. However, duodenal biopsies were unavailable, complicating diagnosis. Patients were advised to undergo immunological testing to exclude celiac disease.

It should be noted that the ileum often contains lymphoid tissue, making it difficult to objectively assess the interepithelial lymphocyte count. In such cases, this indicator cannot be considered a reliable diagnostic criterion.

Table 2. Morphological changes in ileal mucosal biopsies and their association with the diagnosis of Crohn's disease

Таблица 2. Морфологические изменения в биоптатах слизистой оболочки подвздошной кишки и их связь с постановкой диагноза болезни Крона

Morphological diagnosis ***Морфологический диагноз***	**Number of patients** ***Количество пациентов***	**Confirmed CD diagnosis** ***Подтвержден диагноз БК***	***p***
Norm / *Норма*			
Total / *Всего*	97	0	$p = 1.0$
Including follicular hyperplasia *В т.ч. фолликулярная гиперплазия*	56		
Eosinophilic leukocytes *Эозинофильные лейкоциты*	23		
Intraepithelial lymphocytes *Межэпителиальные лимфоциты*	5		
Focal active ileitis / *Очаговый активный илеит*			
Total / *Всего*	42	0	
Including follicular hyperplasia *В т.ч. фолликулярная гиперплазия*	21		$p = 1.0$
Eosinophilic leukocytes *Эозинофильные лейкоциты*	15		
Erosions *Эрозии*	10		
Chronic focal active ileitis / *Хронический очаговый активный илеит*			
Total / *Всего*	63	47 (74.6 %)	$p < 0.001$
Including follicular hyperplasia *В т.ч. фолликулярная гиперплазия*	31	11	
Eosinophilic leukocytes *Эозинофильные лейкоциты*	11	7	
Erosions/ulcers *Эрозии/язвы*	35	28	
Hypercrinia *Гиперкриния*	40	35	
Pseudopyloric metaplasia *Псевдопилорическая метаплазия*	18	17	
Histiocytes *Гистиоциты*	15	14	
Microgranulomas *Микрогранулемы*	12	12	
Granulomas *Гранулемы*	18	18	
Chronic focal active ileitis with additional lesions of other parts of the gastrointestinal tract *Хронический очаговый активный илеит с дополнительным поражением других отделов ЖКТ*			
Chronic focal active colitis *Хронический очаговый активный колит*	23	21 (91.3 %)	$p < 0.001$
Chronic diffuse active colitis *Хронический диффузный активный колит*	8	3	
Upper gastrointestinal tract involvement *Поражение верхних отделов ЖКТ*	7	7	

Note: *CD — Crohn's disease.*
Примечание: *БК — болезнь Крона, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.*

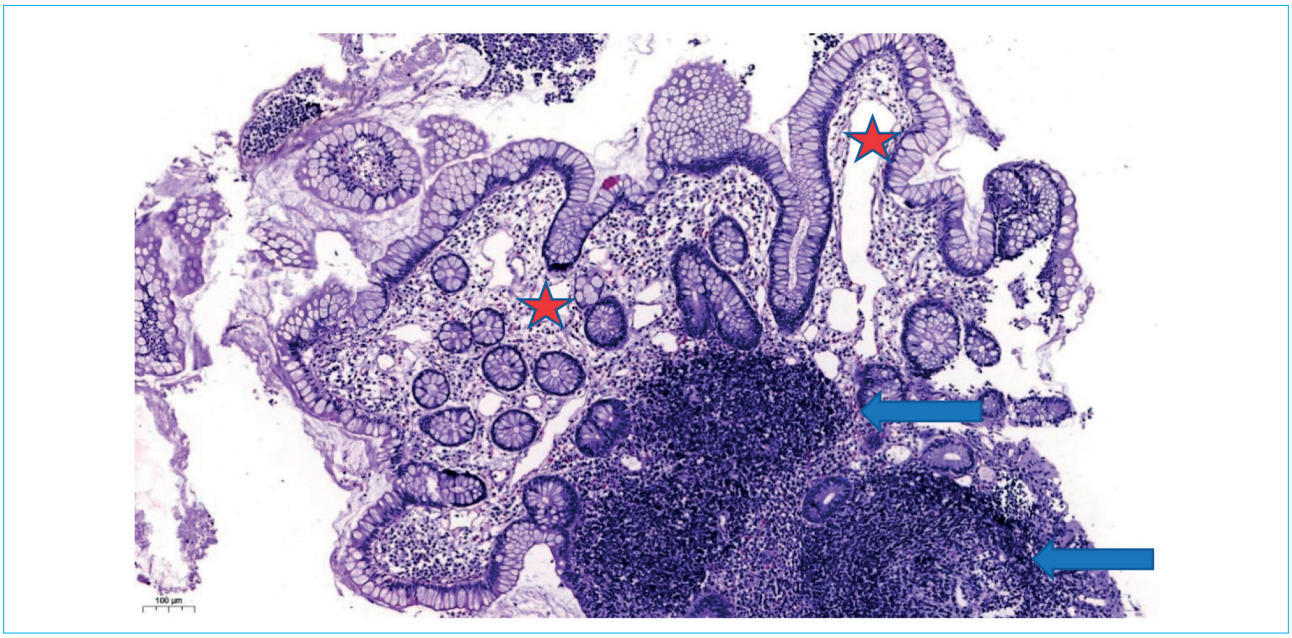


Figure 1. Ileal mucosal biopsy taken from the area of a Peyer's patch with follicular hyperplasia of lymphoid tissue: large lymphoid follicles with reactive centers are observed (indicated by arrows); villous shortening and deformation, as well as dilation of lymphatic capillaries (marked with red asterisks) are noted; hematoxylin and eosin staining, magnification ×100

Рисунок 1. Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки взят из зоны пейеровой бляшки с фолликулярной гиперплазией лимфоидной ткани: обнаруживаются крупные лимфоидные фолликулы с реактивными центрами (показано стрелками); отмечается укорочение и деформация ворсин, расширение просвета лимфатических капилляров (красные звездочки); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

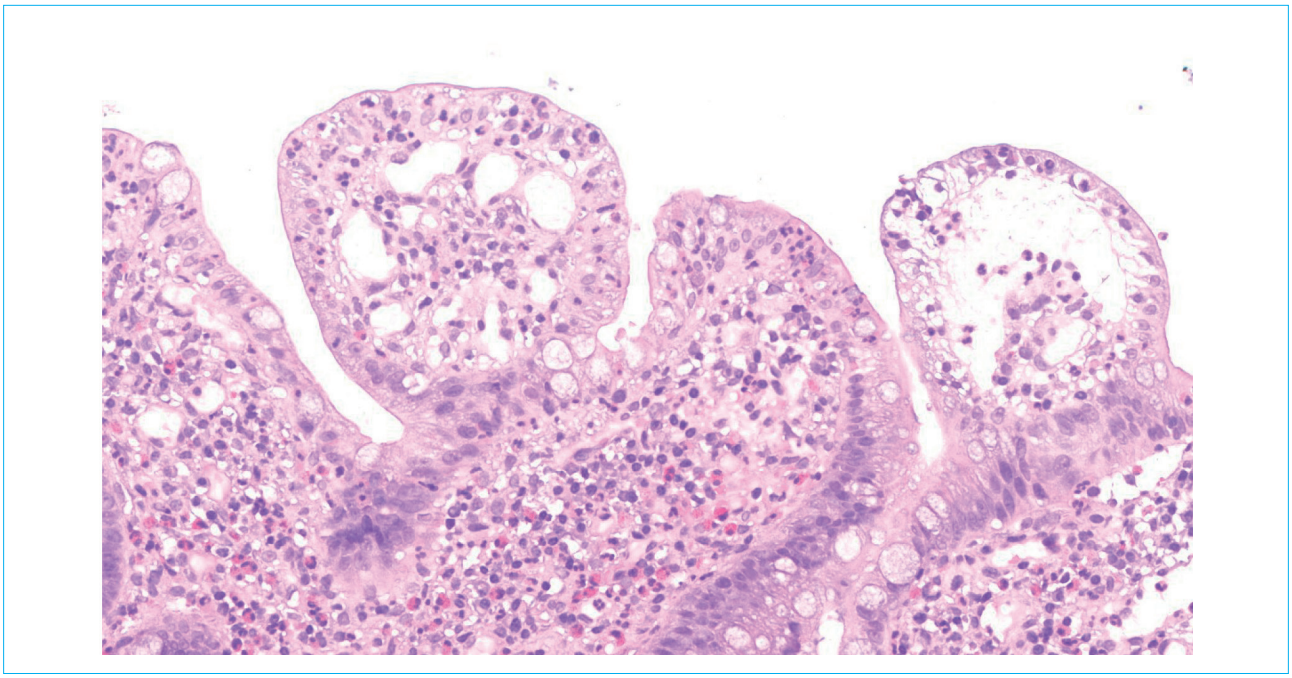


Figure 2. Focal active ileitis: detection of segmented neutrophils in the cellular infiltrate, with their infiltration into the epithelium showing signs of damage; hematoxylin and eosin staining, magnification ×200

Рисунок 2. Очаговый активный илеит: обнаружение сегментоядерных лейкоцитов в клеточном инфильтрате с проникновением их в эпителий с признаками повреждения последнего; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×200

All the above cases did not meet the criteria for ileitis, effectively excluding IBD.

Focal active ileitis was diagnosed in 42 (20.8 %) cases. Key features included segmented neutrophils infiltrating the surface epithelium (Fig. 2). Villous epithelium showed areas of damage, including reduced height and decreased goblet cells.

Additionally, in 20 cases, areas of erosion were identified, characterized by pronounced flattening and desquamation of the integumentary epithelium, as well as the presence of areas of granulation tissue. In 5 cases, these changes localized to lymphoid structures; in 10 cases, lymphoid hyperplasia with follicle formation was observed. In 10 patients, eosinophilic leukocytes were also increased. These changes were interpreted as focal active ileitis without chronicity, excluding IBD.

Most cases were isolated, but in 15 cases, colonic biopsies were also available, showing either no pathology or focal active colitis. In 5 patients with pancolitis, ileal changes were interpreted as retrograde ileitis associated with severe ulcerative colitis.

Chronic ileitis was diagnosed in 63 (31.2 %) cases. This pathology featured significant mucosal remodeling, including villous deformation, crypt hyperplasia, and distortion. Villous epithelium showed damage, with areas of flattening. Crypt epithelium exhibited increased Paneth cells migrating upward, while goblet cell hyperplasia formed a single cell type at villous tips (so-called “hypercrinia”).

Erosions were found in most cases (48 of 63) (Fig. 3, 4). Pseudopyloric metaplasia, represented by individual or groups of mucous glands, was noted in over half of the cases (39 of 63) (Fig. 5). Granulomas, microgranulomas, and histiocyte aggregates were detected in 23 (36.5 %) cases (Fig. 6).

Colonic biopsies from 45 patients showed chronic active colitis. In 22 cases, upper gastrointestinal biopsies (esophagus, stomach, duodenum) were available: 1 case of active esophagitis, 5 cases of gastritis, and 6 cases of duodenitis. These findings strongly supported CD diagnosis.

If we arrange the diagnoses in a sequence, the likelihood of a CD diagnosis increases in

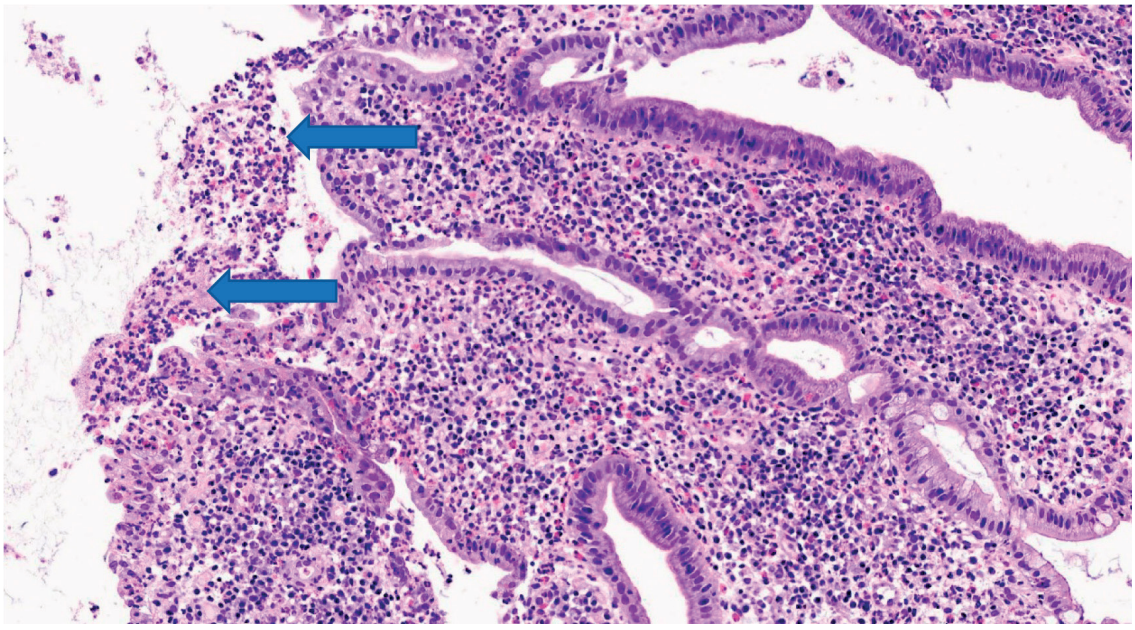


Figure 3. Focal active erosive ileitis: identification of an erosion site with epithelial damage and detachment, an accumulation of leukocytic exudate on the surface (indicated by arrows), and an increased density of inflammatory cell infiltrate with a relative increase in eosinophilic leukocytes; hematoxylin and eosin staining, magnification ×120

Рисунок 3. Очаговый активный эрозивный илеит: обнаружение участка эрозии с повреждением и отслойкой покровного эпителия, участком скопления лейкоцитарного экссудата на поверхности (показано стрелками) и повышением плотности воспалительного клеточного инфильтрата с относительным повышением содержания эозинофильных лейкоцитов; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×120

the following order: acute focal superficial ($p = 1.0$), chronic focal active ($p < 0.001$), chronic focal active erosive ($p < 0.001$), with pseudopyloric metaplasia ($p < 0.001$), and with granulomas ($p < 0.001$).

This indicator increases with the simultaneous detection of chronic focal active colitis and involvement of the upper gastrointestinal tract.

When examining biopsies, the probability of a CD diagnosis rises with the detection of mucosal structural reorganization accompanied by hypercrinia ($p < 0.001$), pseudopyloric metaplasia ($p < 0.001$), and the presence of granulomas ($p < 0.001$).

Mucosal biopsies represent only the inner layers of the intestinal wall, while CD is most often, by definition, a transmural lesion. The likelihood of a CD diagnosis increases when considering data from imaging methods if the affected segment exceeds 10 cm and if there is characteristic deformation and wall thickening with the formation of a narrowed lumen in the ileum.

Discussion

Crohn's disease (CD) can be diagnosed in asymptomatic patients undergoing colonoscopy for reasons unrelated to IBD [3]. Most patients diagnosed with asymptomatic CD can likely be managed without treatment. Although in the majority of cases the disease remains asymptomatic and does not cause complications during follow-up, careful monitoring is advisable to rule out disease progression [4, 5].

The term "incidentally diagnosed terminal ileitis" has been proposed in the literature to describe ileal lesions detected in asymptomatic patients undergoing colonoscopy for other indications. The cumulative prevalence of this condition is 1.6 %. Progression to clinically overt CD is rare, and dynamic monitoring is a justified management strategy for such patients [6].

Nonspecific terminal ileitis was diagnosed in 92 out of 5,353 patients undergoing colonoscopy (prevalence — 1.7 %). Among these patients, 56 (61 %) were followed for ≥ 6 months after

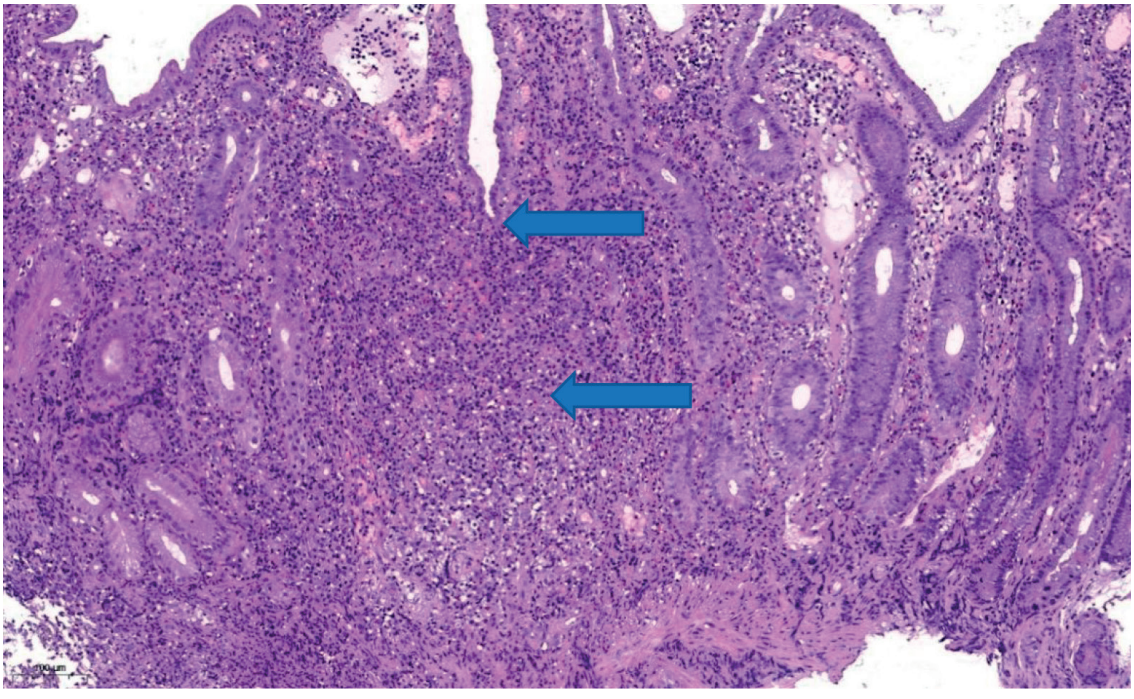


Figure 4. Chronic focal active ileitis: villous deformation, crypt hyperplasia and deformation, and focal increased cellular infiltrate density in the area of an epithelialized slit-like erosion (indicated by arrows) are observed; the infiltrate contains a high proportion of plasma cells and segmented neutrophils; hematoxylin and eosin staining, magnification ×120

Рисунок 4. Хронический очаговый активный илеит: отмечается деформация ворсин и гиперплазия и деформация крипт, очаговое повышение плотности клеточного инфильтрата в зоне эпителизированной щелевидной эрозии (показано стрелками) с высоким содержанием в составе клеточного инфильтрата плазматических клеток и сегментоядерных лейкоцитов; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×120

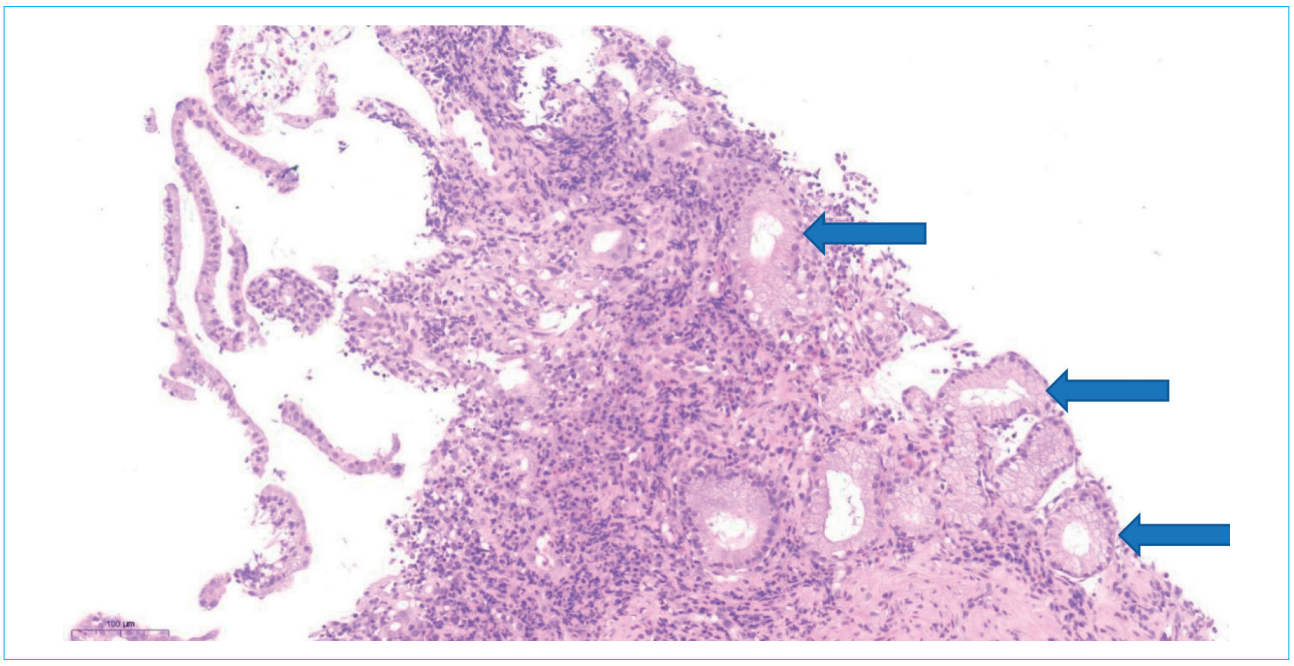


Figure 5. Chronic focal active erosive ileitis with focal pseudopyloric metaplasia in Crohn's disease: the biopsy shows an area of granulation tissue and clusters of mucous glands (indicated by arrows); hematoxylin and eosin staining, magnification ×160

Рисунок 5. Хронический очаговый активный эрозивный илеит с очаговой псевдопилорической метаплазией при болезни Крона: в биоптате обнаруживается участок грануляционной ткани и группы слизистых желез (показано стрелками); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×160

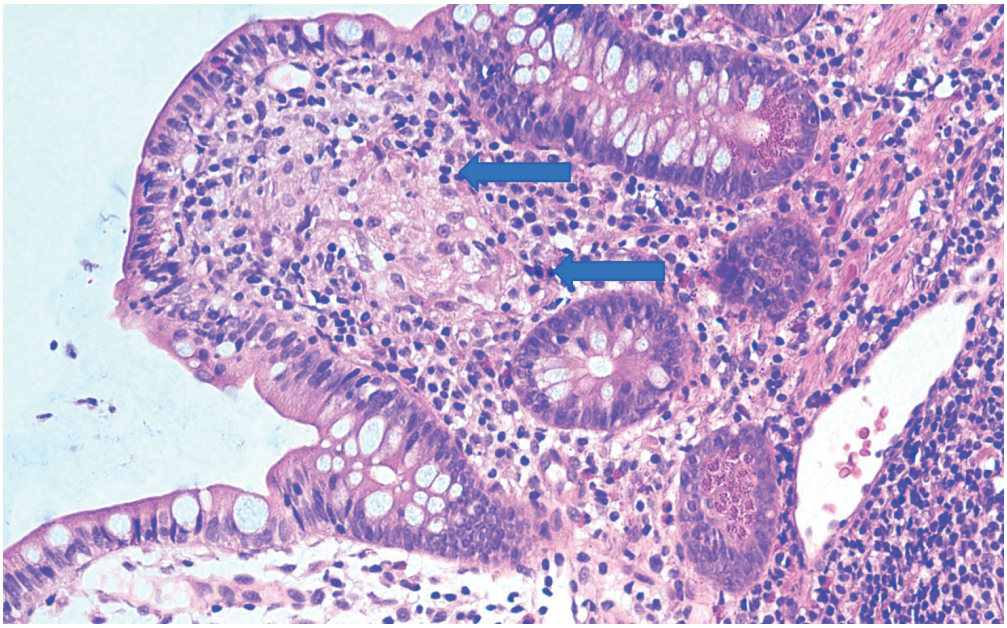


Figure 6. Chronic focal active granulomatous ileitis in Crohn's disease: the biopsy reveals a sarcoid granuloma consisting of a focal accumulation of epithelioid cells (indicated by arrows); hematoxylin and eosin staining, magnification ×100

Рисунок 6. Хронический очаговый активный гранулематозный илеит при болезни Крона: наличие в биоптате саркоидной гранулемы, состоящей из очагового скопления эпителиоидных клеток (показано стрелками); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

the initial endoscopy. Repeat endoscopy was performed in 23 (41 %) of the 56 patients, and persistent endoscopic changes were observed in 15 (65.2 %) cases. Eleven (19.6 %) of the 56 patients were eventually diagnosed with CD. The likelihood of a CD diagnosis was significantly higher in patients with persistent symptoms ($p = 0.002$) and endoscopic changes on follow-up ($p = 0.038$) [7].

The authors attempted to evaluate the diagnostic value of biopsy in macroscopic lesions of the terminal ileum and to identify the association between endoscopic indications and the presence of what they termed "significant disease", where biopsy results suggested or confirmed a specific condition requiring further investigation or treatment. Among 551 biopsies of terminal ileum lesions, 44 (8.0 %) had significant disease. The rate of significant disease was high in patients with clinically suspected IBD (50.0 %) [8].

The diagnostic value of terminal ileum biopsy varies depending on the indications and endoscopic findings. Biopsy is most valuable in patients undergoing endoscopy for known or highly suspected Crohn's disease [9]. Biopsy of endoscopically normal mucosa is unlikely to provide diagnostically useful information and is not routinely recommended. However, when ileitis, ulcers, or erosions are detected, biopsy can be highly useful [10, 11].

Conclusion

The study results showed that in the examination of ileal biopsies, histological normality was confirmed in 97 patients, focal active ileitis was diagnosed in 42 cases, and chronic active ileitis was found in 63 patients. In 47 (23 %) observed cases of chronic active ileitis, morphological changes highly suspicious for Crohn's disease were identified, including mucosal structural reorganization and metaplastic changes.

The probability of establishing a Crohn's disease diagnosis based on ileal biopsy remains limited and does not exceed a quarter of cases. Isolated ileal involvement without other gastrointestinal tract involvement is insufficient for a definitive diagnosis. In 28 % of cases, inflammatory changes lacked morphological features specific to Crohn's disease.

With the advancement of endoscopic imaging techniques, the number of ileal biopsies has increased. However, endoscopically detected changes are not always confirmed by morphological examination. Similar to the diagnosis of gastritis, the diagnosis of ileitis requires morphological verification [12]. The detection of erosions in the ileal mucosa is not specific to Crohn's disease and is confirmed in only a limited number of cases — in our study, this frequency was 23 %. More often, inflammatory changes are acute and lack specific diagnostic features. In some cases, signs of eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis may indicate immune disorders or allergic/drug-induced pathology, but these assumptions require clinical and laboratory confirmation.

The diagnosis of chronic ileitis requires the identification of reliable signs of chronicity, such as mucosal structural reorganization, plasmacytosis of the cellular infiltrate, pseudopyloric metaplasia, hypercrinia, as well as the detection of microgranulomas and epithelioid granulomas [3, 13]. The presence of these morphological changes significantly increases the likelihood of a diagnosis of regional ileitis associated with Crohn's disease. However, the final interpretation of results should be based on a combination of clinical data and instrumental diagnostic findings. The detection of colonic and upper gastrointestinal tract involvement makes the Crohn's disease diagnosis more substantiated.

An important morphological sign of chronicity is the presence of pseudopyloric metaplasia foci, although its diagnostic significance in adult patients is lower than in children. Combined involvement of the ileum and colon may again suggest Crohn's disease, but to be conclusive, structural reorganization and plasmacytosis should be present, which may not always be evident in early disease stages.

It is essential to emphasize the necessity of performing biopsies not only of the ileum but also of the colonic mucosa and upper gastrointestinal tract, especially when Crohn's disease is suspected, during initial diagnosis, and when morphological confirmation is required. Comprehensive analysis of biopsies from different segments improves diagnostic accuracy, and the availability of clinical-laboratory and endoscopic data makes the diagnosis more reliable.

References / Литература

1. *D'Amico F., Gomollón F., Bamias G., Magro F., Targownik L., Leitner C., et al.* Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice — Real-world evidence from the inflammatory bowel diseases-podcast study. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):705–16. DOI: 10.1002/ueg2.12572
2. *Селиванова Л.С., Шароян Ж.В., Тертычный А.С.* Морфологическая характеристика биопсиинного материала подвздошной кишки: особенности в норме и при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2015;10(2):90–3. [*Selivanova L.S., Sharoyan Zh.V., Tertychnyy A.S.* Morphological characteristics of biopsy material from the ileum: Features in normal conditions and inflammatory bowel diseases. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center.* 2015;10(2):90–3. (In Russ.)].
3. *Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С.* Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):73–84. [*Tertych-nyy A.S., Akhriyeva Kh.M., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Selivanova L.S.* Modern approaches in the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):73–84. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84
4. *Gordon H., Biancone L., Fiorino G., Katsanos K.H., Kopylov U., Al Sulais E., et al.* ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2023;17(6):827–54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac187
5. *Grinman A., Ungar B., Lahat A., Kopylov U., Eliakim R., Ben-Horin S.* Incidentally diagnosed asymptomatic Crohn's disease: A retrospective cohort study of long-term clinical outcomes. *Crohns Colitis* 360. 2022;4(3):otac034. DOI: 10.1093/crocol/otac034
6. *Agrawal M., Miranda M.B., Walsh S., Narula N., Colombel J.F., Ungaro R.C.* Prevalence and progression of incidental terminal ileitis on non-diagnostic colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2021;15(9):1455–63. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab030
7. *Koureta E., Karatzas P., Tampaki M., Voulgaris T., Laoudi E., Sakellariou S., et al.* Isolated nonspecific terminal ileitis: Prevalence, clinical evolution and correlation with metachronous diagnosis of Crohn's disease: A retrospective study and review of the literature. *Ann Gastroenterol.* 2024;37(2):199–205. DOI: 10.20524/aog.2024.0863
8. *Kim D.S., Ryu J.E., Shin J., Koo H.S., Lee S., Cho H., et al.* Diagnostic value of ileal lesions found during colonoscopy with reference to endoscopic indications and findings. *J Clin Med.* 2024;13(4):1161. DOI: 10.3390/jcm13041161
9. *Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С.* Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспа-лительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии.* 2017;79(3):3–9. [*Tertychnyi A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V., Zayratyants O.V., Selivanova L.S.* Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2017;79(3):3–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20177933-9
10. *Kotla N.G., Rochev Y.* IBD disease-modifying therapies: Insights from emerging therapeutics. *Trends Mol Med.* 2023;29(3):241–53. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.01.001
11. *McHugh J.B., Appelman H.D., McKenna B.J.* The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1084–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01194.x
12. *Feakins R., Borralho Nunes P., Driessen A., Gordon I.O., Zidar N., Baldin P., et al.* Definitions of histological abnormalities in inflammatory bowel disease: An ECCO position paper. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):175–91. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad142
13. *Villanacci V., Reggiani-Bonetti L., Caprioli F., Saragoni L., Salviato T., Mescoli C., et al.* Histopathology of inflammatory bowel disease — Position statement of the pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Dig Liver Dis.* 2020;52(3):262–7. DOI: 10.1016/j.dld.2019.11.005

Information about the authors

Alexander S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5635-6100

Khava M. Akhrieva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Ingush State University.
Contact information: akhrievakhava@mail.ru;
386001, Magas, I. Zyazikov Ave., 7.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4683-1953

Nano V. Pachuashvili* — Cand. Sci. (Med.), Analyst, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher at the Laboratory of Endocrine Biophotonics, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology.

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5635-6100

Ахриева Хава Мусаевна — кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет».
Контактная информация: akhrievakhava@mail.ru;
386001, г. Магас, просп. И. Зязикова, 7.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4683-1953

Пачуашвили Нано Владимеровна* — кандидат медицинских наук, аналитик Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории эндокринной биофотоники, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: npachuashvili@bk.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8136-0117

Liliya S. Urusova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Fundamental Pathomorphology, I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology.
Contact information: liselivanova89@yandex.ru;
117292, Moscow, Dmitry Ulyanov str., 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6891-0009

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4391-5441

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 at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8148-2862

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Reference Center for Immunohistochemical and Molecular Genetic Research Methods at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1107-3753

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Контактная информация: npachuashvili@bk.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8136-0117

Урусова Лилия Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая отделом фундаментальной патоморфологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: liselivanova89@yandex.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6891-0009

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4391-5441

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: oleg_shifrin@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8148-2862

Коган Евгения Алтаровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель референс-центра иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1107-3753

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

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M.
Collection and processing of the material: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V.
Analysis and interpretation of the data: Tertychnyy A.S., Akhrieva Kh.M., Pachuashvili N.V.
Writing of the text: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V.
Editing: Urusova L.S., Pavlov P.V., Shifrin O.S., Kogan E.A., Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тертычный А.С., Ахриева Х.М.
Сбор и обработка материалов: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В.
Анализ и интерпретация данных: Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Пачуашвили Н.В.
Написание текста: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В.
Редактирование: Урусова Л.С., Павлов П.В., Шифрин О.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т.
Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В.

Submitted: 31.03.2025 Accepted: 30.06.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 31.03.2025 Принята: 30.06.2025 Опубликована: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-73-84
УДК 616.147.17-007.64-085.849.19

CC BY NC ND

Лазерная деструкция или склерозирование в лечении геморроя 2 — 3-й стадий

М.Г. Юсова*, В.Ю. Королик, А.М. Кузьминов, А.В. Варданян, Ю.Л. Трубачева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с геморроем 2–3-й стадий.

Материалы и методы. На данный момент в одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включен 91 пациент с геморроем 2–3-й стадий, соответствующий критериям включения. Из них 48 пациентам выполнена трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов при помощи водопоглощаемого лазера с длиной волны 1940 нм по предложенной нами методике, 43 пациентам — склерозирование внутренних геморроидальных узлов традиционным методом (инъекции 3%-го этоксисклерола в три внутренних геморроидальных узла в один этап). Один пациент исключен из основной группы исследования в связи с развившимся интраоперационным кровотечением — была выполнена геморроидэктомия. Первичными точками исследования являлись отсутствие кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов через месяц после операции и частота рецидивов заболевания через 6–12 месяцев после вмешательства. Оценка эффективности методики проводилась при помощи аноскопии, ультразвукового исследования ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. В эти же сроки выполнялась оценка качества жизни и степени выраженности симптомов геморроидальной болезни по шкале SF-36 и балльной оценки клинических проявлений геморроя. В первые 7 дней после операции проводился анализ интенсивности болевого синдрома при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки возможного воздействия данных малоинвазивных методик на запирательный аппарат прямой кишки всем пациентам до и через 1 месяц после операции выполнялась сфинктерометрия. Также были зарегистрированы интра- и послеоперационные осложнения и рецидивы заболевания в течение 12 месяцев в обеих группах.

Результаты. В группе трансдермальной лазерной подслизистой деструкции уровень болевого синдрома к 7-му дню после операции соответствовал 0 баллов по ВАШ у 28 (59,6 %) пациентов, в группе склеротерапии — у 31 (72,1 %) пациента. Интраоперационные осложнения были зарегистрированы только у пациентов основной группы: у 1 (2,1 %) больного возникло кровотечение и у 4 (8,5 %) пациентов образовалась подслизистая гематома. В раннем послеоперационном периоде у 3 (6,4 %) пациентов основной группы и 1 (2,3 %) пациента контрольной группы развился тромбоз наружных геморроидальных узлов. На 5–7-е сутки после вмешательства у 1 больного после лазерной деструкции и у 1 больного после склерозирующего лечения возникла язва слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, пролеченная консервативно. Определяемые до операции внутренние геморроидальные узлы через месяц после вмешательства не визуализировались как при аноскопии, так и при выполнении ультразвукового исследования ректальным датчиком у 45 (95,7 %) пациентов основной и 36 (83,7 %) — контрольной группы. Данный эффект стойко сохранялся через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства. По результатам спектрально-волновой доплерографии отмечалось стойкое снижение показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в 4 раза у пациентов основной и в 3 раза у пациентов контрольной группы в сроки до 12 месяцев после операции. По данным сфинктерометрии не отмечено изменения параметров функции анальных сфинктеров по сравнению с дооперационными показателями. Через 6 месяцев после операции у 1 (2,3 %) пациента диагностирован рецидив геморроидальной болезни. Проведенный анализ показал, что причиной возврата клинических проявлений заболевания явилось введение недостаточного количества склерозирующего препарата.

Заключение. Полученные предварительные результаты исследования демонстрируют более высокую эффективность лазерной подслизистой деструкции в сравнении со склеротерапией в лечении геморроя 2–3-й стадий. Так, за период наблюдения в течение 12 месяцев после операции не отмечено ни одного случая возврата клинических проявлений геморроидальной болезни в основной группе, тогда как среди пациентов контрольной группы зарегистрирован 1 (2,3 %) рецидив заболевания, возникший через 6 месяцев после вмешательства. Однако стоит отметить, что лазерная деструкция является более инвазивным методом в сравнении со склеротерапией, что подтверждается большим количеством интра- и послеоперационных осложнений, а также есть необходимость выполнения операции под одним из видов анестезии.

Ключевые слова: геморрой, лазерная деструкция, склерозирующее лечение, малоинвазивные методы лечения геморроя, лазерная геморроидопластика, лазер, рецидив

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М., Варданян А.В., Трубачева Ю.Л. Лазерная деструкция или склерозирование в лечении геморроя 2–3-й стадий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):73–84. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-73-84

Laser Destruction or Sclerotherapy in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids

Maria G. Yusova*, Vyacheslav Yu. Korolik, Alexandr M. Kuzminov, Armen V. Vardanyan, Yuliya L. Trubacheva
National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve treatment outcomes in patients with grade 2–3 hemorrhoids.
Materials and methods. Currently 91 patients with grade 2–3 hemorrhoids who met the inclusion criteria are enrolled in a single-center prospective randomized study. Of these, 48 patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes using a water-absorbing laser with a wavelength of 1940 nm according to our proposed technique. Forty-three patients underwent sclerotherapy of internal hemorrhoidal nodes using the traditional method (injections of 3 % polidocanol (Aethoxysklerol®, Kreussler Pharma) into three internal hemorrhoidal nodes in a single session). Due to intraoperative bleeding, one patient was excluded from the laser group and underwent hemorrhoidectomy.
The primary endpoints of the study were the absence of cavernous tissue in internal hemorrhoidal nodes one month after surgery and the frequency of disease recurrence 6–12 months postoperatively. The effectiveness of the technique was assessed using anoscopy and rectal ultrasound with spectral Doppler imaging at 1, 3, 6, and 12 months after surgery. During the same periods, quality of life and severity of hemorrhoidal symptoms were evaluated using the SF-36 scale and a clinical symptom scoring system. In the first 7 days after surgery, pain intensity was assessed using the Visual Analog Scale (VAS). To evaluate the potential impact of these minimally invasive techniques on rectal sphincter function, sphincterometry was performed in all patients before and one month after surgery. Intra- and postoperative complications, as well as recurrence rates, were recorded over a 12-month follow-up period in both groups.
Results. In the group of transdermal laser submucosal destruction, the pain intensity on postoperative day 7 was 0 points on the VAS in 28 patients (59.6 %), while in the sclerotherapy group, this was observed in 31 (72.1 %) patients. Intraoperative complications occurred only in the main group: 1 (2.1 %) patient experienced bleeding, and 4 (8.5 %) patients developed submucosal hematomas. In the early postoperative period, thrombosis of external hemorrhoidal nodes occurred in 3 (6.4 %) patients in the main group and in 1 (2.3 %) patient in the control group. On days 5–7 after the procedure, mucosal ulceration at the site of the internal hemorrhoidal node was observed in one patient from each group; both cases were managed conservatively.
Internal hemorrhoidal nodes, which had been identified prior to the intervention, were no longer visualized one month after treatment in 45 (95.7 %) patients in the main group and 36 (83.7 %) patients in the control group, as confirmed by both anoscopy and transrectal ultrasonography. This effect persisted consistently at 3, 6, and 12 months postoperatively. Spectral wave Doppler imaging demonstrated a sustained reduction in blood flow through the terminal branches of the superior rectal artery by a factor of 4 in the main group and by a factor of 3 in the control group up to 12 months post-intervention.
Sphincterometric evaluation revealed no significant changes in anorectal sphincter function compared to preoperative values. At 6 months postoperatively, 1 (2.3 %) patient in the control group was diagnosed with recurrent hemorrhoidal disease. Analysis indicated that the recurrence was associated with an insufficient volume of the sclerosing agent administered.
Conclusion. The preliminary results of the study demonstrate higher efficacy of laser submucosal destruction compared to sclerotherapy in the treatment of grade 2–3 hemorrhoids. During the 12-month follow-up period, no cases of recurrence of hemorrhoidal symptoms were observed in the laser group, whereas 1 (2.3 %) case of recurrence occurred in the sclerotherapy group six months after the procedure. However, it should be noted that laser destruction is a more invasive technique compared to sclerotherapy, as evidenced by a higher incidence of intra- and postoperative complications and the requirement for anesthesia during the procedure.
Keywords: hemorrhoids, laser destruction, sclerotherapy treatment, minimally invasive methods of hemorrhoid treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser, relapse
Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M., Vardanyan A.V., Trubacheva Yu.L. Laser Destruction or Sclerotherapy in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):73–84. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-73-84

Введение

Геморрой остается одним из самых распространенных колопроктологических заболеваний у лиц трудоспособного возраста [1]. В настоящее время в лечении геморроидальной болезни 2–3-й стадий при неэффективности консервативной терапии широко применяются различные малоинвазивные методики, которые по сравнению с радикальной операцией позволяют пациентам избежать интенсивного

послеоперационного болевого синдрома, а также в кратчайшие сроки вернуться к привычной жизнедеятельности. Наряду с такими давно известными методами, как лигирование латексными кольцами, склеротерапия, инфракрасная фотокоагуляция, все большее распространение получают методики с применением различных видов лазеров [2–4]. Наиболее часто используемыми из них являются лазерная дезартеризация (HeLP) и лазерная деструкция внутренних геморроидальных узлов (LHP) [5, 6]. Достаточно перспективным методом, не требующим использования дополнительного оборудования в виде доплеровского датчика, является LHP [6]. На сегодняшний день эта методика, по имеющимся литературным данным, выполняется двумя способами: транснодально и трансдермально при помощи лазеров с длинами волн 980 и 1470 нм с эффективностью, достигающей 98 % [6, 7]. При выполнении процедуры первым способом при помощи лазерного инструмента осуществляется прокол непосредственно слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, после чего осуществляется воздействие на кавернозную ткань. При трансдермальном способе подведение лазерной энергии к внутреннему геморроидальному узлу осуществляется через прокол лазерным инструментом кожи перианальной области на расстоянии 0,5–1 см от края ануса и подкожно-подслизистым его проведением. По нашему мнению, данный вариант является более предпочтительным, так как отсутствие ран в анальном канале позволяет снизить риск развития гнойно-воспалительных осложнений.

В связи с появлением литературных публикаций, демонстрирующих гораздо меньшее термическое повреждение окружающих тканей при воздействии длинноволновыми лазерами, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» для выполнения лазерной деструкции используется водопоглощаемый лазер отечественного производства с длиной волны 1940 нм [8].

В результате обработки внутреннего геморроидального узла лазерным излучением запускается процесс асептического воспаления, завершающийся замещением кавернозной ткани на соединительную. Среди давно известных и широко используемых малоинвазивных методов лечения геморроя аналогичным механизмом действия обладает склеротерапия, где такой же каскад реакций запускается в ответ на введение в ткань внутреннего геморроидального узла химического детергента. В связи с этим в качестве контрольной группы рандомизированного исследования, посвященного оценке эффективности трансдермальной лазерной подслизистой деструкции, был выбран метод склерозирующего лечения.

Пациенты и методы

С сентября 2023 г. на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» начато одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, посвященное применению трансдермальной лазерной подслизистой деструкции в лечении геморроя 2–3-й стадий.

Гипотеза исследования: эффективность трансдермальной лазерной подслизистой деструкции внутренних геморроидальных узлов лазером с длиной волны 1940 нм превышает эффективность склеротерапии.

В данное исследование включаются совершеннолетние пациенты с геморроем 2–3-й стадий, которым планируется выполнение оперативного вмешательства по одной из вышеуказанных малоинвазивных методик после подписания ими добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения являются: острый геморрой, геморроидальная болезнь 4-й стадии, ранее перенесенные хирургические вмешательства на анальном канале, наличие у больных воспалительных заболеваний толстой кишки, сопутствующей патологии аноректальной области, а также тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации. К критериям исключения относится отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе, в том числе отказ от выполнения рекомендаций или изменение объема оперативного вмешательства.

Первичными точками нашего исследования являются отсутствие кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов через месяц после операции и частота рецидивов заболевания через 6–12 месяцев. Вторичные точки включают оценку интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), частоты и структуры послеоперационных осложнений, частоты развития недостаточности запирательного аппарата прямой кишки, оценку симптомов геморроидальной болезни и качества жизни пациентов. Рандомизация больных проводится методом случайных чисел, в результате чего каждому больному, включенному в исследование, присваивается индивидуальный номер рандомизации. В соответствии с присвоенным номером пациенты разделяются на две группы: 1) группа трансдермальной лазерной подслизистой деструкции и 2) группа склерозирующего лечения. Расчетный размер выборки при мощности исследования 80 % и 0,5 % ДИ составил по 63 пациента в каждую группу.

В соответствии с протоколом исследования пациенты обеих групп однотипно обследуются до операции и в определенные сроки после нее. В дооперационном периоде всем больным в обязательном порядке выполняется колоноскопия с целью исключения сопутствующей патологии толстой кишки. На амбулаторном приеме до операции, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства пациентам проводится аноскопия, в ходе которой осуществляется визуальная оценка состояния и размеров внутренних геморроидальных узлов. В эти же сроки больным выполняется ультразвуковое

исследование ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией при помощи высокочастотного ректального датчика с частотой 10 МГц Arietta V 70a (Hitachi, Япония) с целью определения площади кавернозной ткани и скоростных показателей по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии. Для оценки возможного воздействия данных малоинвазивных методик на запирательный аппарат прямой кишки до и через 1 месяц после операции пациентам выполняется сфинктерометрия. Исследование проводится на комплексе WPM Solar (MMS, Нидерланды) с регистрацией манометрических показателей тонуса анальных сфинктеров в покое, а также сократительной способности наружного анального сфинктера при волевом сокращении. Также в ранние сроки после операции нами регистрируются интра- и послеоперационные осложнения данных методик, в первые 7 суток после операции при помощи визуально-аналоговой шкалы оценивается уровень болевого синдрома как на фоне дефекации, так и без нее.

Для возможности оценки клинических проявлений геморроидальной болезни в цифровом эквиваленте нами применяется шкала балльной оценки клинических проявлений геморроя, предложенная в нашем центре [9]. Качество жизни пациентов оценивается при помощи стандартизированного опросника SF-36 до, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Как было сказано выше, в нашем исследовании лазерная подслизистая деструкция выполняется при помощи волоконного лазера с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм (ООО НТО «ИРЭ-Полюс»), на который имеется регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2019/9361. Проведение лазерного инструмента к внутреннему геморроидальному узлу осуществляется подкожно-подслизисто через прокол на коже перианальной области. Затем веерообразными движениями в импульсно-периодическом режиме производится обработка кавернозной ткани лазером, мощность подаваемой энергии — 7 Вт, импульс — 500 мс, пауза — 750 мс (патент на изобретение № 2785255 от 05.12.2022 «Способ лечения геморроя с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм»). Для определения количества лазерной энергии в джоулях (Дж), необходимого для обработки конкретного геморроидального узла, после выполнения анестезии производится измерение протяженности внутренних узлов при помощи линейки по типу штангенциркуля. Так, на основании проведенного нами ранее пилотного исследования мы пришли к выводу, что для оказания эффективного и безопасного воздействия на 1 см кавернозной ткани необходимо приблизительно 100 Дж лазерной энергии. Обобщая данные пациентов, включенных в наше исследование, для обработки геморроидального узла на 3 часах (здесь и далее — по условному циферблату) со средней протяженностью 18 (12–20) мм потребовалось в среднем 140 Дж лазерной энергии. На кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла на 7 часах средними размерами 17 (11–22) мм было передано 150 Дж энергии, а на геморроидальный узел на 11 часах протяженностью 19 (13–23) мм — 170 Дж (табл. 1).

Несмотря на наличие в настоящее время множества вариантов склерозирующего лечения, в нашем исследовании пациентам выполняется наиболее широко используемые и не требующие дополнительного оборудования инъекции жидкого 3%-го этоксисклерола (лауромакрогол-400) в кавернозную ткань. Мы выполняем склерозирование трех геморроидальных узлов в один этап. Количество вводимого препарата коррелирует с объемом кавернозной ткани [9]. Так, на внутренний геморроидальный узел протяженностью до 1,5 см требуется введение 1 мл склерозирующего вещества.

Информация по анализируемым показателям вносилась в реляционную базу данных в Microsoft Access (Microsoft Corp., США). Статистическая обработка данных выполнена в RStudio (R v. 4.4.1; R Core Team, Австрия) с применением библиотек RODBC, dplyr, gtsummary. Все количественные величины представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1; Q3)); качественные — абсолютными и относительными частотами (n (%) или n/N (%)). Сравнение групп проводили критерием суммы рангов Уилкоксона для количественных и качественных порядковых величин; бинарные качественные — критерием χ^2 Пирсона при ожидаемых значениях > 10, при меньших значениях — двусторонним точным критерием Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На данный момент в наше исследование включен 91 пациент, 48 (52,7 %) из которых были оперированы в объеме трансдермальной лазерной подслизистой деструкции внутренних геморроидальных узлов, 43 (47,3 %) выполнялось склерозирующее лечение традиционным методом. Из основной группы был исключен 1 (2,1 %) пациент по причине возникновения интраоперационного кровотечения, что потребовало изменения объема оперативного вмешательства и выполнения геморроидэктомии. В течение года прослежены 15 (16,7 %) пациентов, из них 8 (8,9 %) были оперированы в объеме лазерной деструкции, 7 (7,8 %) — перенесли склерозирующее лечение. Необходимые обследования в течение 6 месяцев прошли 16 (34 %) больных основной и 14 (32,6 %) пациентов контрольной группы, в течение 3 месяцев — 32 (68,1 %) человека основной и 28 (65,1 %) больных контрольной группы.

В результате сравнения по основным характеристикам включенных в исследование пациентов статистически значимой разницы по полу, возрасту, длительности анамнеза заболевания, а также

среднему показателю индекса массы тела между обеими группами получено не было (табл. 1). Однако стоит отметить, что среди пациентов, оперированных по методике трансдермальной лазерной подслизистой деструкции, преобладали больные с 3-й стадией заболевания (31 (66 %) человек), а в группе склерозирующего лечения — со второй (30 (69,8 %) человек) (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что всем больным из группы лазерной деструкции вмешательство выполнялось под одним из видов обезболивания. Так, с учетом предпочтения пациентов 31 (64,6 %) человеку операция была выполнена под местной анестезией, а 17 (35,4 %) — под спинальной. Процедура склерозирования проводилась без обезболивания всем 43 пациентам (табл. 1).

Важным моментом в ходе выполнения данных вмешательств является наличие интраоперационных визуальных изменений внутренних геморроидальных узлов. В связи с достаточно низкой проникающей способностью 0,7 мм лазера с длиной волны 1940 нм в ходе операции размеры и слизистая оболочка над внутренним геморроидальным узлом не изменяются. Сразу после введения склерозанта отмечается побледнение и уплотнение ткани внутреннего геморроидального узла.

Нами был проведен анализ интра- и послеоперационных осложнений в обеих группах. Так, у 1 (2,1 %) пациента из группы лазерной деструкции возникло интраоперационное кровотечение по причине травматизации лазерным инструментом внутреннего геморроидального узла на 3 часах, послужившее причиной изменения объема оперативного вмешательства у данного больного и дальнейшего исключения его из исследования. С целью остановки кровотечения этому пациенту потребовалось выполнение геморроидэктомии в проекции 3 часов. Также у 4 (8,5 %) человек основной группы интраоперационно образовалась подслизистая гематома. Всем больным было выполнено ультразвуковое исследование ректальным датчиком во время операции и на третьи сутки после нее, в ходе чего было установлено, что в основе данных изменений узлов у этих пациентов лежат разные патогенетические механизмы. Проведя анализ возможных причин развития данных осложнений, мы получили, что во всех случаях произошло попадание лазерного инструмента в геморроидальную вену, однако у 1 (2,1 %) пациента было подано небольшое количество лазерной энергии и образовалась истинная гематома, которая сохранялась в течение нескольких суток после операции и велась консервативно. Другие случаи являлись результатом воздействия на геморроидальную вену большого количества лазерной энергии, что вызвало взрывной пузырьковый эффект и формирование «ложной» гематомы, которая не определялась уже на следующий день после вмешательства.

У пациентов, которым выполнялось склерозирование внутренних геморроидальных узлов, интраоперационных осложнений зарегистрировано не было.

В раннем послеоперационном периоде у 3 (6,4 %) больных основной и 1 (2,3 %) пациента контрольной группы развился тромбоз наружных геморроидальных узлов. У больных, оперированных по методике трансдермальной лазерной подслизистой деструкции, данное осложнение является результатом воздействия лазерной энергии на кавернозную ткань наружных геморроидальных узлов. В ходе анализа

Таблица 1. Общая характеристика пациентов основной и контрольной групп
Table 1. General characteristics of patients in the main and control groups

Показатель ***Parameter***	**Основная группа** ***Main group*** ***n* = 48**	**Контрольная группа** ***Control group*** ***n* = 43**
Пол / *Gender*		
мужской / *male*	28 (58,3 %)	24 (55,8 %)
женский / *female*	20 (41,7 %)	19 (44,2 %)
Возраст, лет / *Age, years*	41 (19; 78)	38 (21; 75)
Индекс массы тела, кг/м^2 *Body mass index, kg/cm^2*	24,8 (17,7; 38,9)	23,2 (18; 31,3)
Анамнез заболевания, мес. *Medical history, months*	5 (0,2–21,0)	4 (0,3–17)
Стадия геморроя / *Grades of hemorrhoids*		
вторая / *Grade 2*	17 (35,4 %)	30 (69,8 %)
третья / *Grade 3*	31 (64,6 %)	13 (30,2 %)
Вид анестезии / *Type of anesthesia*		
местная / *local*	31 (64,6 %)	–
спинальная / *spinal*	17 (35,4 %)	–
Размер внутренних геморроидальных узлов, мм *Size of internal hemorrhoids, mm*		
на 3 часах / *at 3 o'clock*	18 (13; 28)	16 (10; 22)
на 7 часах / *at 7 o'clock*	16 (11; 26)	15 (11; 23)
на 11 часах / *at 11 o'clock*	15 (10; 27)	14 (9; 21)

причин развития данного осложнения, мы отметили, что тромбоз наружных узлов возникал только в случае выполнения операции под спинальной анестезией. Данный вид обезболивания вызывал полную релаксацию мышц запирательного аппарата прямой кишки и максимальное пролабирование внутренних геморроидальных узлов, что затрудняло правильное проведение лазерного инструмента и прицельное воздействие только на кавернозную ткань внутренних геморроидальных узлов.

В группе склеротерапии у 1 (2,3 %) пациента также отмечено возникновение тромбоза наружного геморроидального узла. Все больные были пролечены консервативно с положительным эффектом.

У 1 (2,1 %) пациента основной и 1 (2,3 %) пациента контрольной группы на 5–7-е сутки после оперативного вмешательства возникло такое осложнение, как язва слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, которое в обоих случаях на трансректальном ультразвуковом исследовании выглядело как гипоэхогенный дефект с гиперэхогенным включением. Нами проведен анализ причин развития данного осложнения. Так, у пациента из группы лазерной деструкции возникновение характерных послеоперационных изменений связано с очень близким прохождением лазерным инструментом к слизистой оболочке внутреннего геморроидального узла во время операции, что, благодаря низкой проникающей способности данного лазера, не вызвало интраоперационных визуальных изменений, однако привело к некрозу этого участка слизистой и формированию язвенного дефекта через 7 дней после вмешательства. Причиной развития аналогичного осложнения у пациента после склерозирующего лечения послужило подслизистое введение склерозирующего препарата, что также привело к частичному некрозу ткани. Обоим больным была проведена консервативная терапия антибактериальными мазями с положительным эффектом, и при аноскопии и контрольном ультразвуковом исследовании ректальным датчиком на 14-й день язвенные дефекты не визуализировались.

В первые 7 суток после операции мы проводили оценку интенсивности болевого синдрома при помощи ВАШ (от 0 до 10 баллов). Так, нами было отмечено, что ко второму дню после операции болевой синдром не превышал 3 баллов у 30 (63,8 %) человек группы лазерной деструкции в сравнении с 33 (76,7 %) пациентами из группы склеротерапии. К седьмому дню после вмешательства болевой синдром отсутствовал у 28 (59,6 %) больных основной группы и 31 (72,1 %) человека контрольной (табл. 2). Аналогичная тенденция прослеживалась и при оценке уровня боли на фоне акта дефекации.

С целью оценки первичной точки нашего исследования всем пациентам выполнялась аноскопия и трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Так, при визуальной оценке состояния внутренних геморроидальных узлов в ходе аноскопии мы видим, что у 45 (95,7 %) человек из группы трансдермальной лазерной подслизистой деструкции через месяц после оперативного вмешательства определяемые в дооперационном периоде внутренние геморроидальные узлы не визуализировались. Данная картина сохранялась и через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства у пациентов, обследованных в эти сроки. Отсутствие внутренних геморроидальных узлов в группе склеротерапии было зарегистрировано у 35 (81,4 %) пациентов через месяц после процедуры, что стойко сохранялось у всех 28 больных, обследованных через 3 месяца, и 13 (92,9 %), обследованных через полгода.

В ходе инструментальной оценки эффективности данных малоинвазивных методик при помощи ультразвукового исследования ректальным датчиком отмечена точная корреляция с данными аноскопии. Так, на данном этапе исследования только у 1 пациента из группы склеротерапии зарегистрировано появление островков остаточной кавернозной ткани через 6 месяцев после вмешательства (табл. 3).

Как было сказано выше, для оценки изменения скорости кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии применялась спектрально-волновая допплерография, выполняемая при помощи высокочастотного ректального датчика с частотой 10 МГц Arietta V 70a (Hitachi, Япония). Оценивались такие скоростные показатели, как пиковая систолическая, конечная диастолическая, средняя скорости, индекс резистентности

Таблица 2. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ на 1–7-е сутки после операции, баллы
Table 2. Pain intensity according to VAS on days 1–7 after surgery, points

Сутки после операции *Day after surgery*	**Основная группа** *Main group* $n = 47$	**Контрольная группа** *Control group* $n = 43$
1	6 (5; 6)	5 (3;5)
2	5 (3; 5)	4 (2; 2)
3	4 (2; 5)	3 (2; 3)
4	3 (2; 3)	2 (2; 3)
5	3 (3; 2)	2 (1; 2)
6	2 (1; 3)	1 (1; 2)
7	1 (2; 3)	1 (1; 2)

Таблица 3. Результаты трансректального ультразвукового исследования через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Table 3. Results of transrectal ultrasound examination at 1, 3, 6, and 12 months after surgery

Месяцы после операции ***Months after surgery***	**Основная группа** ***Main group*** ***n* = 47**		**Контрольная группа** ***Control group*** ***n* = 43**	
Через 1 месяц *in 1 month*	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань не определяется *cavernous tissue is not detected*	*n* = 47 *n* = 45 (95,7 %)	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань *не определяется cavernous tissue is not detected*	*n* = 43 *n* = 36 (83,7 %)
Через 3 месяца *in 3 months*	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань не определяется *cavernous tissue is not detected*	*n* = 32 *n* = 30 (93,8 %)	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань *не определяется cavernous tissue is not detected*	*n* = 28 *n* = 21 (75 %)
Через 6 месяцев *in 6 months*	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань не определяется *cavernous tissue is not detected*	*n* = 16 *n* = 15 (93,8 %)	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань *не определяется cavernous tissue is not detected*	*n* = 14 *n* = 10 (71,4 %)
Через 12 месяцев *in 12 months*	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань не определяется *cavernous tissue is not detected*	*n* = 8 *n* = 7 (87,5 %)	Обследованы: / *Examined:* кавернозная ткань *не определяется cavernous tissue is not detected*	*n* = 7 *n* = 4 (57,1 %)

Таблица 4. Результаты спектрально-волновой доплерографии через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Table 4. Results of spectral wave Doppler ultrasonography at 1, 3, 6, and 12 months after surgery

Месяцы после операции ***Months after surgery***	**Основная группа** ***Main group*** ***n* = 47**		**Контрольная группа** ***Control group*** ***n* = 43**	
Через 1 месяц *in 1 month*	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза *a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 47 *n* = 44 (93,6 %)	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза *a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 43 *n* = 34 (79,1 %)
Через 3 месяца *in 3 months*	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза *a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 32 *n* = 29 (90,6 %)	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза *a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 28 *n* = 21 (75 %)
Через 6 месяцев *in 6 months*	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза *a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 16 *n* = 14 (97,5 %)	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза *a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 14 *n* = 10 (71,4 %)
Через 12 месяцев *in 12 months*	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза *a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 8 *n* = 7 (87,5 %)	Обследованы: / *Examined:* снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза *a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators*	*n* = 7 *n* = 4 (57,1 %)

и пульсационный индекс. Так, через месяц после вмешательства у 44 (93,6 %) пациентов после лазерной деструкции зарегистрировано снижение скорости кровотока в 4 раза, у 34 (79,1 %) больных, перенесших склерозирующее лечение, скоростные показатели снизились в 3 раза. Сохранение такого эффекта отмечено у всех пациентов основной группы, прошедших контрольные обследования через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства. У всех больных, оперированных в объеме склеротерапии, данные результаты лечения сохранялись в течение 3 месяцев после процедуры. На данном этапе исследования через 6 месяцев у 1 пациента отмечено увеличение скоростных показателей (табл. 4).

Обращает на себя внимание тот факт, что в некоторых случаях после выполнения процедуры склерозирования отмечено увеличение конечной диастолической скорости. Такой эффект зарегистрирован у 9 (20,9 %) пациентов контрольной группы через 1 месяц после вмешательства с последующим сохранением в течение наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев.

При анализе субъективной оценки пациентами устранения симптомов геморроидальной болезни мы видим, что медиана баллов по оценке клинических проявлений геморроя в обеих группах снижалась с 18 до 0 через месяц после вмешательства (табл. 5).

При оценке возможного влияния данных малоинвазивных вмешательств на мышцы запирательного аппарата прямой кишки по данным сфинктерометрии, выполненной всем пациентам через месяц после операции, различий между до- и послеоперационными показателями не получено, что подтверждает безопасность вышеуказанных малоинвазивных методик (табл. 6).

Также при помощи опросника SF-36 нами проводилась оценка качества жизни пациентов, включенных в исследование. В обеих группах мы видим статистически значимое улучшение показателей физического функционирования (PF) и психологического здоровья (MH) после операции. (табл. 7).

На данном этапе исследования у 1 (2,3 %) больного из группы склеротерапии зарегистрирован возврат клинических проявлений геморроидальной болезни. Данный пациент изначально обратился с жалобами на выделение крови из анального канала и выпадение внутренних геморроидальных узлов при акте дефекации с последующим их вправлением при помощи ручного пособия. Больному была установлена 3-я стадия заболевания, сумма баллов по шкале балльной оценки клинических проявлений геморроя равнялась 17. По результатам аноскопии на 3, 7 и 11 часах визуализировались увеличенные внутренние геморроидальные узлы протяженностью 18, 20 и 16 мм соответственно. По данным трансректального ультразвукового исследования площадь кавернозной ткани данных

Таблица 5. Медиана баллов по оценке клинических проявлений геморроя до и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции
Table 5. Median scores for assessing clinical manifestations of hemorrhoids before and 1, 3, 6, and 12 months after surgery

Месяцы после операции ***Months after surgery***	**Основная группа** ***Main group*** ***n* = 47**	**Контрольная группа** ***Control group*** ***n* = 43**
До операции / *Before surgery*	18 (2–30)	17 (2–29)
Через 1 месяц / *In 1 month*	0 (0–5)	0 (0–4)
Через 3 месяца / *In 3 months*	0 (0–4)	0 (0–4)
Через 6 месяцев / *In 6 months*	0 (0–4)	0 (0–12)
Через 12 месяцев / *In 12 months*	0 (0–4)	0 (0–5)

Таблица 6. Показатели сфинктерометрии до и после операции
Table 6. Sphincterometry parameters before and after surgery

Показатели ***Parameters***	**Основная группа** ***Main group*** ***n* = 47**			**Контрольная группа** ***Control group*** ***n* = 43**		
	До операции ***Before surgery***	**30-й день после операции** ***Day 30 after surgery***	***p***	**До операции** ***Before surgery***	**30-й день после операции** ***Day 30 after surgery***	***p***
Среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма: 41–63) *Average pressure in the anal canal at rest, mmHg (normal: 41–63)*	38 (36; 43)	38 (37; 41)	0,6	40 (33; 47)	41 (34; 46)	0,6
Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма: 110–227) *Maximum pressure in the anal canal during voluntary contraction, mmHg (normal: 110–227)*	177,5 (136; 207)	171,5 (138; 188)	0,09	182 (141; 223)	180 (139; 221)	0,08

Таблица 7. Оценка качества жизни по шкале SF-36 до и после операции
Table 7. Assessment of quality of life according to the SF-36 scale before and after surgery

Показатели ***Parameters***	**Основная группа** ***Main group*** ***n* = 47**		**Контрольная группа** ***Control group*** ***n* = 43**	
	До операции ***Before surgery***	**30-й день после операции** ***Day 30 after surgery***	**До операции** ***Before surgery***	**30-й день после операции** ***Day 30 after surgery***
Физическое функционирование (PF) *Physical functioning (PF)*	85,1 (15; 100)	91,8 (38; 100)	86,3 (16; 47)	92,1 (39; 100)
Психологическое здоровье (MH) *Mental health (MH)*	61,8 (40; 100)	77,3 (39; 100)	60,4 (39; 100)	76,8 (40; 100)

узлов составляла 0,9, 1,4 и 0,64 см^2. При помощи спектрально-волновой допплерографии были зарегистрированы дооперационные скоростные показатели кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии.

Пациенту было выполнено склерозирование внутренних геморроидальных узлов традиционным методом, в проекции 3, 7 и 11 часов введено 0,5, 1 и 0,5 мл 3%-го этоксисклерола соответственно. Через 1 месяц после выполнения склерозирующего лечения пациент сообщил об исчезновении ранее беспокоящих его симптомов (сумма баллов по шкале балльной оценки равнялась 0), по результатам аноскопии и трансректального ультразвукового исследования отмечено отсутствие кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов, по данным спектрально-волновой доплерографии зарегистрировано снижение скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в 3 раза по сравнению с дооперационными величинами. Данный результат стойко сохранялся в течение 3 месяцев после вмешательства.

Через полгода после операции пациент вновь отметил появление жалоб на выпадение геморроидального узла при акте дефекации, вправляющегося самостоятельно, а также на наличие крови на туалетной бумаге, что соответствовало 12 баллам по шкале балльной оценки клинических проявлений. Больному была установлена 2-я стадия геморроя. В ходе аноскопии и ультразвукового исследования ректальным датчиком было зарегистрировано появление островка остаточной кавернозной ткани площадью 0,56 см^2 на 3 часах. Также было отмечено увеличение скоростных показателей кровотока в сравнении с данными, полученными в ходе последнего контрольного обследования. Так, через 3 месяца после вмешательства пиковая систолическая скорость (PSV) составляла 7,2 см/с, конечная диастолическая скорость (EDV) — 0,6 см/с, средняя скорость (MnV) — 3,9 см/с. Через 6 месяцев эти показатели составляли 13,3, 1,4 и 7,35 см/с соответственно. После беседы с пациентом было принято решение о выполнении повторной процедуры склерозирования внутреннего геморроидального узла в проекции 3 часов с положительным эффектом.

По результатам анализа причин развития рецидива геморроидальной болезни у данного пациента мы пришли к выводу о введении недостаточного количества склерозирующего препарата в конкретный геморроидальный узел.

Обсуждение

В последнее время лазерная деструкция внутренних геморроидальных узлов получает все большее распространение в лечении геморроидальной болезни. Наряду со всеми преимуществами малоинвазивных методов она демонстрирует достаточно высокую эффективность при лечении геморроя 2–3-й стадий.

Так, еще в начале освоения данной методики и использования лазера с длиной волны 980 нм, A. Jahanshahi et al. опубликовали результаты исследования с участием 341 пациента с геморроем 2–3-й стадий. Авторы продемонстрировали высокую эффективность методики и отсутствие рецидивов заболевания в течение периода наблюдения в 1 год, а также зарегистрировали некоторые послеоперационные осложнения у 12 (3,51 %) пациентов. Так, у 8 (2,34 %) больных был отмечен отек наружных геморроидальных узлов, у 2 (0,58 %) пациентов — кровотечение и у 2 (0,58 %) — абсцесс [10].

Аналогичные результаты получили своей работе L. Brusciano et al. В своем исследовании авторы продемонстрировали результаты наблюдения 50 пациентов с геморроем 2–3-й стадий, прооперированных в объеме лазерной деструкции при помощи диодного лазера с длиной волны 1470 нм. В течение периода наблюдения 8,6 месяца ни одного рецидива заболевания зарегистрировано не было. Также авторы обратили внимание на отсутствие значимых интраоперационных осложнений, что, по их мнению, связано с уменьшением проникающей способности данного лазера до 2 мм в связи с увеличением длины волны [11].

Некоторые исследователи проводили сравнение между лазерной деструкцией (LHP) и радикальным вмешательством. Так, P.L. Cheng et al. провели метаанализ с включением 17 исследований и в общей сложности 1196 пациентов, из которых 596 (49,8 %) была выполнена операция по методике LHP, а 600 (50,2 %) — геморроидэктомия по Миллигану — Моргану или Фергюсону. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что лазерная деструкция внутренних геморроидальных узлов по частоте рецидивов равнозначна геморроидэктомии. Также P.L. Cheng et al. отметили, что LHP связана с более низким риском развития после-операционного кровотечения и более высокой вероятностью возникновения тромбоза наружных геморроидальных узлов. При проведении сравнения результатов выполнения лазерной деструкции при помощи лазеров с длинами волн 980 и 1470 нм зарегистрировано развитие меньшего количества случаев такого осложнения, как острая задержка мочеиспускания (3 vs. 5) [12].

В нашем исследовании мы использовали водопоглощаемый лазер с длиной волны 1940 нм. Как было сказано выше, преимуществом данного лазера является его маленькая проникающая способность, составляющая 0,7 мм [8]. Данный факт позволяет лазерному излучению с данной длиной волны снижать риск развития интра- и послеоперационных осложнений наряду с сохранением высокой эффективности операции [13].

Немаловажными являются особенности выполнения вмешательства по запатентованной нами методике. Проведение лазерного инструмента до проксимальной границы внутреннего геморроидального узла позволяет нам осуществлять воздействие как на кавернозную ткань, так и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии, то есть дополнительно обеспечивать эффект дезартеризации. Данный факт наглядно отражается на результатах спектрально-волновой доплерографии.

Обращает на себя внимание стойкое сохранение эффекта, полученного в результате лазерной деструкции, и отсутствие рецидивов заболевания в течение полугода после операции.

Проводя сравнение с таким известным малоинвазивным методом, как склерозирование внутренних геморроидальных узлов, мы видим, что, несмотря на схожий патогенетический механизм развития эффекта, результаты несколько разнятся. Обращает на себя внимание наличие изменений скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии по данным спектрально-волновой доплерографии. Однако данный эффект обусловлен не эффектом дезартеризации, как в случае лазерной деструкции, а изменением особенностей кровоснабжения частично или полностью фиброзированной ткани внутренних геморроидальных узлов. Также в некоторых случаях после склерозирующего лечения отмечается увеличение конечной диастолической скорости, что может объясняться усиленным отражением пульсовой волны от уплотненной фиброзной ткани [9].

Выводы

Полученные предварительные результаты исследования демонстрируют более высокую эффективность лазерной подслизистой деструкции в сравнении со склеротерапией в лечении геморроя 2–3-й стадий. Так, за период наблюдения в течение 12 месяцев после операции не отмечено ни одного случая возврата клинических проявлений геморроидальной болезни в основной группе, тогда как среди пациентов контрольной группы зарегистрирован 1 (2,3 %) рецидив заболевания, возникший через 6 месяцев после вмешательства. Однако стоит отметить, что лазерная деструкция является более инвазивным методом в сравнении со склеротерапией, что подтверждается большим количеством интра- и послеоперационных осложнений, а также есть необходимость выполнения операции под одним из видов анестезии.

Литература / References

1. *Аносов И.С., Костарев И.В., Кузьминов А.М., Майновская О.А., Мудров А.А., Ачкасов С.И. и др.* Геморрой. *Диагностика и лечение.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [*Anosov I.S., Kostarev I.V., Kuzminov A.M., Mainovskaya O.A., Mudrov A.A., Achkasov S.I. et al.* Hemorrhoids. *Diagnosis and treatment.* Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2022. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-7148-7-GER-2022-1-216
2. *Gallo G., Picciariello A., Armellin C., Lori E., Tomasicchio G., Di Tanna G.L., et al.* Sclerotherapy for hemorrhoidal disease: Systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2024;28(1):28. DOI: 10.1007/s10151-023-02908-w
3. *Komporozos V., Ziozia V., Komporozou A., Stravodimos G., Kolinioti A., Papazoglou A.* Rubber band ligation of symptomatic hemorrhoids: an old solution to an everyday problem. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(8):1723–9. DOI: 10.1007/s00384-021-03900-2
4. *Nikshoar M.R., Maleki Z., Nemati Honar B.* The clinical efficacy of infrared photocoagulation versus closed hemorrhoidectomy in treatment of hemorrhoid. *J Lasers Med Sci.* 2018;9(1):23–6. DOI: 10.15171/jlms.2018.06
5. *Giamundo P., Braini A., Calabrò G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al.* Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): Indications and clinical outcome in the long-term: Results of a multicenter trial. *Surg Endosc.* 2022;36(1):143–8. DOI: 10.1007/s00464-020-08248-2
6. *Хитарьян А.Г., Алибеков А.З., Ковалев С.А., Орехов А.А., Бурдаков И.Ю., Головина А.А. и др.* Результаты применения интранодальной лазерной коагуляции у больных хроническим внутренним геморроем 3 стадии. *Колопроктология.* 2021;20(1):33–40. [*Khitaryan A.G., AlibekovA.Z., KovalevS.A., OrekhovA.A., BurdakovI.Yu., Golovina A.A., et al.* Results of the use of intranodal laser coagulation in patients with chronic internal hemorrhoids stage III. *Koloproktologia.* 2021;20(1):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-33-40
7. *Durgun C., Yiğit E.* Laser hemorrhoidoplasty versus ligasure hemorrhoidectomy: A comparative analysis. *Cureus.* 2023;15(8):e43119. DOI: 10.7759/cureus.43119

8. *Żywicka B., Rybak Z., Janeczek M., Czerski A., Bujok J., Szymonowicz M., et al.* Comparison of a 1940 nm thulium-doped fiber laser and a 1470 nm diode laser for cutting efficacy and hemostasis in a pig model of spleen surgery. *Materials (Basel)*. 2020;13(5):1167. DOI: 10.3390/ma13051167
9. *Костарев И.В.* Склерозирующее лечение геморроя в сочетании с ультразвуковой кавитацией: *дисс. ... канд. мед. наук*. М., 2009. [*Kostarev I.V.* Sclerosing treatment of hemorrhoids in combination with ultrasonic cavitation: *Dissertation of Cand. Sci. (Med.)*. Moscow, 2009. (In Russ.)].
10. *Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H.* Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: A short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
11. *Brusciano L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al.* Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72(3):851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
12. *Cheng P.L., Chen C.C., Chen J.S., Wei P.L., Huang Y.J.* Diode laser hemorrhoidoplasty versus conventional Milligan – Morgan and Ferguson hemorrhoidectomy for symptomatic hemorrhoids: Meta-analysis. *Asian J Surg*. 2024;47(11):4681–90. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.04.156
13. *Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С. и др.* Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [*Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al.* Ilaser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78

Сведения об авторах

Юсова Мария Геннадьевна* – врач-колопроктолог отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: yusovamasha1996@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-2562-2645

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

Кузьминов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Варданян Армен Восканович – доктор медицинских наук, заведующий отделением колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Armvard@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6781-2458

Трубачева Юлия Леонидовна – доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8403-195X

Information about the authors

Maria G. Yusova* – Coloproctologist in the Colorectal Surgery Department, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: yusovamasha1996@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-2562-2645

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

Alexandr M. Kuzminov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Armen V. Vardanyan – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: Armvard@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6781-2458

Yuliya L. Trubacheva – Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8403-195X

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М.
Сбор и обработка материалов: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Трубачева Ю.Л.
Анализ и интерпретация данных: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М.
Написание текста: Юсова М.Г., Королик В.Ю.
Редактирование: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Варданян А.В.
Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Юсова М.Г.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M.
Collection and processing of the material: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Trubacheva Yu.L.
Data analysis and interpretation: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M.
Writing of the text: Yusova M.G., Korolik V.Yu.
Editing: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Vardanyan A.V.
Proof checking and approval with authors: Yusova M.G.

Поступила: 29.07.2025 Принята: 30.09.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 29.07.2025 Accepted: 30.09.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-73-84
UDC 616.147.17-007.64-085.849.19

CC BY NC ND

Laser Destruction or Sclerotherapy in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids

Maria G. Yusova*, Vyacheslav Yu. Korolik, Alexandr M. Kuzminov, Armen V. Vardanyan, Yuliya L. Trubacheva

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

Aim: to improve treatment outcomes in patients with grade 2–3 hemorrhoids.

Materials and methods. Currently 91 patients with grade 2–3 hemorrhoids who met the inclusion criteria are enrolled in a single-center prospective randomized study. Of these, 48 patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes using a water-absorbing laser with a wavelength of 1940 nm according to our proposed technique. Forty-three patients underwent sclerotherapy of internal hemorrhoidal nodes using the traditional method (injections of 3 % polidocanol (Aethoxysklerol®, Kreussler Pharma) into three internal hemorrhoidal nodes in a single session). Due to intraoperative bleeding, one patient was excluded from the laser group and underwent hemorrhoidectomy.

The primary endpoints of the study were the absence of cavernous tissue in internal hemorrhoidal nodes one month after surgery and the frequency of disease recurrence 6–12 months postoperatively. The effectiveness of the technique was assessed using anoscopy and rectal ultrasound with spectral Doppler imaging at 1, 3, 6, and 12 months after surgery. During the same periods, quality of life and severity of hemorrhoidal symptoms were evaluated using the SF-36 scale and a clinical symptom scoring system. In the first 7 days after surgery, pain intensity was assessed using the Visual Analog Scale (VAS). To evaluate the potential impact of these minimally invasive techniques on rectal sphincter function, sphincterometry was performed in all patients before and one month after surgery. Intra- and postoperative complications, as well as recurrence rates, were recorded over a 12-month follow-up period in both groups.

Results. In the group of transdermal laser submucosal destruction, the pain intensity on postoperative day 7 was 0 points on the VAS in 28 patients (59.6 %), while in the sclerotherapy group, this was observed in 31 (72.1 %) patients. Intraoperative complications occurred only in the main group: 1 (2.1 %) patient experienced bleeding, and 4 (8.5 %) patients developed submucosal hematomas. In the early postoperative period, thrombosis of external hemorrhoidal nodes occurred in 3 (6.4 %) patients in the main group and in 1 (2.3 %) patient in the control group. On days 5–7 after the procedure, mucosal ulceration at the site of the internal hemorrhoidal node was observed in one patient from each group; both cases were managed conservatively.

Internal hemorrhoidal nodes, which had been identified prior to the intervention, were no longer visualized one month after treatment in 45 (95.7 %) patients in the main group and 36 (83.7 %) patients in the control group, as confirmed by both anoscopy and transrectal ultrasonography. This effect persisted consistently at 3, 6, and 12 months postoperatively. Spectral wave Doppler imaging demonstrated a sustained reduction in blood flow through the terminal branches of the superior rectal artery by a factor of 4 in the main group and by a factor of 3 in the control group up to 12 months post-intervention.

Sphincterometric evaluation revealed no significant changes in anorectal sphincter function compared to preoperative values. At 6 months postoperatively, 1 (2.3 %) patient in the control group was diagnosed with recurrent hemorrhoidal disease. Analysis indicated that the recurrence was associated with an insufficient volume of the sclerosing agent administered.

Conclusion. The preliminary results of the study demonstrate higher efficacy of laser submucosal destruction compared to sclerotherapy in the treatment of grade 2–3 hemorrhoids. During the 12-month follow-up period, no cases of recurrence of hemorrhoidal symptoms were observed in the laser group, whereas 1 (2.3 %) case of recurrence occurred in the sclerotherapy group six months after the procedure. However, it should be noted that laser destruction is a more invasive technique compared to sclerotherapy, as evidenced by a higher incidence of intra- and postoperative complications and the requirement for anesthesia during the procedure.

Keywords: hemorrhoids, laser destruction, sclerotherapy treatment, minimally invasive methods of hemorrhoid treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser, relapse

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

For citation: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M., Vardanyan A.V., Trubacheva Yu.L. Laser Destruction or Sclerotherapy in the Treatment of Grade 2–3 Hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):73–84. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-73-84

Лазерная деструкция или склерозирование в лечении геморроя 2–3-й стадий

М.Г. Юсова*, В.Ю. Королик, А.М. Кузьминов, А.В. Варданян, Ю.Л. Трубачева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшение результатов лечения пациентов с геморроем 2–3-й стадий.

Материалы и методы. На данный момент в одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включен 91 пациент с геморроем 2–3-й стадий, соответствующий критериям включения. Из них 48 пациентам выполнена трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов при помощи водопоглощаемого лазера с длиной волны 1940 нм по предложенной нами методике, 43 пациентам — склерозирование внутренних геморроидальных узлов традиционным методом (инъекции 3%-го этоксисклерола в три внутренних геморроидальных узла в один этап). Один пациент исключен из основной группы исследования в связи с развившимся интраоперационным кровотечением — была выполнена геморроидэктомия. Первичными точками исследования являлись отсутствие кавернозной ткани внутренних геморроидальных узлов через месяц после операции и частота рецидивов заболевания через 6–12 месяцев после вмешательства. Оценка эффективности методики проводилась при помощи аноскопии, ультразвукового исследования ректальным датчиком со спектрально-волновой доплерографией через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. В эти же сроки выполнялась оценка качества жизни и степени выраженности симптомов геморроидальной болезни по шкале SF-36 и балльной оценки клинических проявлений геморроя. В первые 7 дней после операции проводился анализ интенсивности болевого синдрома при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки возможного воздействия данных малоинвазивных методик на запирательный аппарат прямой кишки всем пациентам до и через 1 месяц после операции выполнялась сфинктерометрия. Также были зарегистрированы интра- и послеоперационные осложнения и рецидивы заболевания в течение 12 месяцев в обеих группах.

Результаты. В группе трансдермальной лазерной подслизистой деструкции уровень болевого синдрома к 7-му дню после операции соответствовал 0 баллов по ВАШ у 28 (59,6 %) пациентов, в группе склеротерапии — у 31 (72,1 %) пациента. Интраоперационные осложнения были зарегистрированы только у пациентов основной группы: у 1 (2,1 %) больного возникло кровотечение и у 4 (8,5 %) пациентов образовалась подслизистая гематома. В раннем послеоперационном периоде у 3 (6,4 %) пациентов основной группы и 1 (2,3 %) пациента контрольной группы развился тромбоз наружных геморроидальных узлов. На 5–7-е сутки после вмешательства у 1 больного после лазерной деструкции и у 1 больного после склерозирующего лечения возникла язва слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, пролеченная консервативно. Определяемые до операции внутренние геморроидальные узлы через месяц после вмешательства не визуализировались как при аноскопии, так и при выполнении ультразвукового исследования ректальным датчиком у 45 (95,7 %) пациентов основной и 36 (83,7 %) — контрольной группы. Данный эффект стойко сохранялся через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства. По результатам спектрально-волновой доплерографии отмечалось стойкое снижение показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии в 4 раза у пациентов основной и в 3 раза у пациентов контрольной группы в сроки до 12 месяцев после операции. По данным сфинктерометрии не отмечено изменения параметров функции анальных сфинктеров по сравнению с дооперационными показателями. Через 6 месяцев после операции у 1 (2,3 %) пациента диагностирован рецидив геморроидальной болезни. Проведенный анализ показал, что причиной возврата клинических проявлений заболевания явилось введение недостаточного количества склерозирующего препарата.

Заключение. Полученные предварительные результаты исследования демонстрируют более высокую эффективность лазерной подслизистой деструкции в сравнении со склеротерапией в лечении геморроя 2–3-й стадий. Так, за период наблюдения в течение 12 месяцев после операции не отмечено ни одного случая возврата клинических проявлений геморроидальной болезни в основной группе, тогда как среди пациентов контрольной группы зарегистрирован 1 (2,3 %) рецидив заболевания, возникший через 6 месяцев после вмешательства. Однако стоит отметить, что лазерная деструкция является более инвазивным методом в сравнении со склеротерапией, что подтверждается большим количеством интра- и послеоперационных осложнений, а также есть необходимость выполнения операции под одним из видов анестезии.

Ключевые слова: геморрой, лазерная деструкция, склерозирующее лечение, малоинвазивные методы лечения геморроя, лазерная геморроидопластика, лазер, рецидив

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М., Варданян А.В., Трубачева Ю.Л. Лазерная деструкция или склерозирование в лечении геморроя 2–3-й стадий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):73–84. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-73-84

Introduction

Hemorrhoids remain one of the most common proctological diseases in people of working age [1]. Currently, various minimally invasive techniques are widely used in the treatment of grade 2–3 hemorrhoidal disease when conservative therapy is ineffective. Compared with radical surgery, they allow patients to avoid intense postoperative pain syndrome and return to their normal activities as soon as possible. Along with such well-known methods as ligation with latex rings, sclerotherapy, infrared photocoagulation, techniques using various types of lasers are becoming increasingly widespread [2–4]. The most commonly used of these are laser dearterialization (Hemorrhoidal LASER Procedure, HeLP) and laser destruction of internal hemorrhoids (Laser Hemorrhoidoplasty, LHP) [5, 6]. LHP is a fairly promising method that does not require the use of additional equipment in the form of a Doppler sensor [6]. To date, this technique, according to available literature data, is performed in two ways: transnodally and transdermally using lasers with wavelengths of 980 and 1470 nm with an efficiency of up to 98 % [6, 7]. When performing the procedure in the first way, a laser instrument is used to directly puncture the mucous membrane of the internal hemorrhoid, after which the cavernous tissue is affected. With the transdermal method, laser energy is supplied to the internal hemorrhoid through a puncture with a laser instrument in the skin of the perianal region at a distance of 0.5–1 cm from the edge of the anus and its subcutaneous-submucous administration. In our opinion, this option is preferable, since the absence of wounds in the anal canal reduces the risk of developing purulent-inflammatory complications.

In connection with the emergence of literary publications demonstrating much less thermal damage to surrounding tissues when exposed to long-wave lasers, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh uses a domestically produced water-absorbing laser with a wavelength of 1940 nm to perform laser destruction [8].

As a result of treating the internal hemorrhoidal node with laser radiation, the process of aseptic inflammation is launched, ending with the replacement of cavernous tissue with connective tissue. Among the long-known and widely used minimally invasive methods of treating hemorrhoids, the one that has a similar mechanism of action is sclerotherapy, where the same cascade of reactions is launched in response to the introduction of a chemical detergent into the tissue of the internal hemorrhoidal node. In this regard, the sclerosing treatment method was chosen as the control group for a randomized study devoted to assessing the effectiveness of transdermal laser submucosal destruction.

Patients and methods

Since September 2023, a single-center prospective randomized study has been conducted at the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh (Moscow, Russia), evaluating the use of transdermal laser submucosal destruction for the treatment of grade 2–3 hemorrhoids.

Study hypothesis: transdermal submucosal laser destruction of internal hemorrhoidal nodes using a 1940 nm wavelength laser is more effective than sclerotherapy.

Eligible participants included adult patients with grade 2–3 hemorrhoids scheduled for minimally invasive intervention, who provided written informed consent to participate. Exclusion criteria comprised acute hemorrhoids, grade 4 disease, prior anorectal surgery, inflammatory bowel disease, concurrent anorectal pathology, or severe decompensated systemic illnesses. Patients were also excluded if they withdrew consent at any point, failed to follow the treatment protocol, or required a change in the surgical procedure.

Primary endpoints included the absence of cavernous tissue in internal hemorrhoidal nodes one month after surgery and the rate of disease recurrence at 6–12 months. Secondary endpoints included assessment of postoperative pain intensity using the Visual Analog Scale (VAS), the incidence and types of postoperative complications, sphincter function abnormalities, and evaluation of hemorrhoidal symptoms and quality of life. Patients were randomized by computer-generated numbers and assigned to one of two groups: 1) transdermal laser submucosal destruction group; 2) sclerotherapy group. The calculated sample size for each group was 63 patients, based on 80 % study power and a 0.5 % confidence interval.

According to the study protocol, patients in both groups underwent identical preoperative

assessments and scheduled follow-up examinations. Preoperatively, all patients underwent colonoscopy to exclude concomitant colorectal pathology. At baseline, and at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively, anoscopy was performed to visually assess the state and size of internal hemorrhoidal nodes. During the same follow-up intervals, transrectal ultrasonography combined with spectral Doppler imaging was performed using a high-frequency (10 MHz) rectal probe Arietta V 70a (Hitachi, Japan) to evaluate the area of cavernous tissue and flow velocity in the terminal branches of the superior rectal artery. To assess any impact of the interventions on anorectal sphincter function, all patients underwent anorectal manometry before and one month after surgery using the WPM Solar system (MMS, Netherlands). Parameters included resting tone of the anal sphincters and voluntary contraction strength of the external anal sphincter. Intraoperative and early postoperative complications were recorded, and VAS scores for pain (both during defecation and at rest) were assessed within the first 7 days postoperatively.

To quantify hemorrhoidal symptoms, we used the hemorrhoid symptom score developed at our center [9]. Quality of life was assessed with the standardized SF-36 questionnaire preoperatively and at 1, 3, 6, and 12 months after surgery.

As previously mentioned, laser submucosal destruction in our study was performed using a 1940 nm diode-pumped fiber laser (IRE-Polus LLC, Russia), approved for medical use (Registration certificate No. RZN 2019/9361). The laser probe was inserted subcutaneously/submucosally via a skin puncture in the perianal region. Laser energy was delivered in a fan-shaped motion in pulsed mode with the following settings: power — 7 W, pulse duration — 500 ms, pause — 750 ms (Patent of the Russian Federation No 2785255, dated 05.12.2022, "Method for treating hemorrhoids using a 1940 nm fiber laser"). To determine the amount of laser energy in joules (J) required to treat a specific hemorrhoid, after anesthesia is administered, the length of the internal nodes is measured using a caliper-type ruler. Thus, based on our previously conducted pilot study, we came to the conclusion that approximately 100 J of laser energy is required to provide an effective and safe effect on 1 cm of cavernous tissue. Summarizing the data of the patients included in our study, an average of 140 J of laser energy was required to treat a hemorrhoid at 3 o'clock (hereinafter referred to as the conventional clock face) with an average length of 18 (12–20) mm. 150 J of energy was transferred to the cavernous tissue of an internal hemorrhoid at 7 o'clock with an average size of 17 (11–22) mm, and 170 J to a hemorrhoid at 11 o'clock with a length of 19 (13–23) mm (Table 1).

Despite the availability of various sclerotherapy methods, our study employed the most commonly used and equipment-free technique: injection of liquid 3 % polidocanol (lauromacrogol 400) into the cavernous tissue. We performed sclerotherapy on all three hemorrhoidal nodes in a single session. The volume of sclerosant was adjusted according to the size of the node [9]. For a node up to 1,5 cm in length, 1 mL of sclerosant was administered.

All collected data were entered into a relational database using Microsoft Access (Microsoft Corp., USA). Statistical analysis was performed using RStudio (R v. 4.4.1; R Core Team, Austria) with the support of R packages: RODBC, dplyr, and gtsummary. Quantitative variables are presented as median with interquartile range (Me [Q1; Q3]); qualitative variables are presented as absolute and relative frequencies (n (%) or n/N (%)). Group comparisons were conducted using the Wilcoxon rank-sum test for quantitative and ordinal categorical variables. Binary categorical variables were compared using Pearson's χ^2 test when the expected frequency was > 10; otherwise, the two-sided Fisher's exact test was applied. Statistical significance was established at $p < 0,05$.

Results

At the time of analysis, 91 patients were enrolled in the study. Among them, 48 (52.7 %) patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes, while 43 (47.3 %) patients received traditional sclerotherapy. One patient (2.1 %) in the laser group was excluded due to intraoperative bleeding, which necessitated conversion to open hemorrhoidectomy. Fifteen patients (16.7 %) have completed the 12-month follow-up period to date, including 8 (8.9 %) patients from the laser group and 7 (7.8 %) patients from the sclerotherapy group. Six-month follow-up examinations were completed by 16 (34 %)

patients in the laser group and 14 (32.6 %) patients in the control group; 3-month follow-up data were available for 32 (68.1 %) patients in the laser group and 28 (65.1 %) patients in the sclerotherapy group.

Comparison of baseline demographic and clinical characteristics revealed no statistically significant differences between groups with respect to sex, age, disease duration, or mean body mass index (Table 1). However, it is noteworthy that a greater proportion of patients in the laser group had grade 3 hemorrhoids (31 patients, 66 %), while grade 2 predominated in the sclerotherapy group (30 patients, 69.8 %) (Table 1).

An important observation is that all patients in the laser group underwent the procedure under anesthesia. Based on patient preference, 31 (64.6 %) patients received local anesthesia and 17 (35.4 %) patients underwent spinal anesthesia. In contrast, all 43 patients in the sclerotherapy group were treated without anesthesia (Table 1).

An important aspect during the performance of these interventions is the presence of intraoperative visual changes in the internal hemorrhoidal nodes. Due to the relatively low penetration depth (0,7 mm) of the 1940 nm wavelength laser, there were no changes in the size or mucosal surface over the internal hemorrhoidal nodes during the procedure. Immediately after sclerosant injection, tissue pallor and induration of the internal hemorrhoidal node were observed.

We analyzed intra- and postoperative complications in both groups. In the laser group, intraoperative bleeding occurred in 1 (2.1 %) patient due to trauma to the internal hemorrhoidal node at the 3 o'clock position, which necessitated conversion to hemorrhoidectomy and subsequent exclusion from the study. Hemorrhoidectomy was performed to control bleeding at the 3 o'clock site. Additionally, 4 (8.5 %) patients in the laser group developed submucosal hematomas intraoperatively. All these patients underwent intraoperative and postoperative (day 3) transrectal ultrasound examinations, which revealed differing pathogenetic mechanisms underlying these nodal changes. Analysis showed that in all cases, the laser fiber contacted the venous plexus (venous sinusoids), but in 1 (2.1 %) patient, a small amount of laser energy was applied, resulting in a true hematoma that persisted for several days and was managed conservatively. In the other cases, exposure of the venous plexus to high laser energy caused a rapid cavitation ("bubble burst") effect with formation of a "false" hematoma, which was not detectable on ultrasound by the next day.

No intraoperative complications were recorded in patients undergoing sclerotherapy of internal hemorrhoidal nodes.

Table 1. General characteristics of patients in the main and control groups
Таблица 1. Общая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Parameter ***Показатель***	**Main group** ***Основная группа*** ***n* = 47**	**Control group** ***Контрольная группа*** ***n* = 43**
Gender / *Пол*		
male / *мужской*	28 (58.3 %)	24 (55.8 %)
female / *женский*	20 (41.7 %)	19 (44.2 %)
Age, years / *Возраст, лет*	41 (19; 78)	38 (21; 75)
Body mass index, kg/cm^2 *Индекс массы тела, кг/м^2*	24.8 (17.7; 38.9)	23.2 (18; 31.3)
Medical history, months *Анамнез заболевания, мес.*	5 (0.2–21.0)	4 (0.3–17)
Grades of hemorrhoids / *Стадия геморроя*		
Grade 2 / *Вторая*	17 (35.4 %)	30 (69.8 %)
Grade 3 / *Третья*	31 (64.6 %)	13 (30.2 %)
Type of anesthesia / *Вид анестезии*		
local / *местная*	31 (64.6 %)	–
spinal / *спинальная*	17 (35.4 %)	–
Size of internal hemorrhoids, mm *Размер внутренних геморроидальных узлов, мм*		
at 3 o'clock / *на 3 часах*	18 (13; 28)	16 (10; 22)
at 7 o'clock / *на 7 часах*	16 (11; 26)	15 (11; 23)
at 11 o'clock / *на 11 часах*	15 (10; 27)	14 (9; 21)

In the early postoperative period, thrombosis of external hemorrhoidal nodes developed in 3 (6.4 %) patients from the laser group and in 1 (2.3 %) patient from the control group. In patients treated with transdermal laser submucosal destruction, this complication was attributed to the effect of laser energy on the cavernous tissue of external hemorrhoids. Notably, thrombosis of external nodes occurred only in cases performed under spinal anesthesia, which caused complete relaxation of the anal sphincter and maximal prolapse of internal hemorrhoidal nodes, complicating accurate laser fiber positioning and targeting solely of internal hemorrhoidal tissue.

In the sclerotherapy group, thrombosis of an external hemorrhoidal node occurred in 1 (2.3 %) patient. All patients with thrombosis were managed conservatively with favorable outcomes.

Ulceration of the mucosa of internal hemorrhoidal nodes developed on postoperative days 5–7 in 1 (2.1 %) patient in the laser group and 1 (2.3 %) patient in the control group. Transrectal ultrasound revealed these ulcers as hypoechoic defects with hyperechoic inclusions. In the laser group, the complication was linked to very close proximity of the laser fiber to the mucosal surface during the procedure. Due to the low penetration depth of the laser, no intraoperative visual changes were noted, but mucosal necrosis and ulcer formation developed by day 7. In the sclerotherapy patient, submucosal injection of the sclerosant led to partial tissue necrosis and ulcer formation. Both patients received conservative treatment with topical antibacterial ointments with positive effect. Follow-up anoscopy and ultrasound on day 14 showed no residual ulcerative defects.

Pain intensity was assessed using a visual analog scale (VAS, 0–10 points) during the first 7 postoperative days. On day 2, pain intensity did not exceed 3 points in 30 (63.8 %) patients from the laser group and 33 (76.7 %) patients in the sclerotherapy group. By day 7, pain was absent in 28 (59.6 %) patients in the laser group and 31 (72.1 %) patients in the control group (Table 2). Similar trends were observed when evaluating pain during defecation.

To assess the primary endpoint of our study, all patients underwent anoscopy and transrectal ultrasound with Doppler imaging at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively. Visual assessment during anoscopy demonstrated that in the transdermal laser submucosal destruction group, internal hemorrhoidal nodes identified preoperatively were no longer visualized in 45 (95.7 %) patients at 1 month after surgery. This finding persisted at 3, 6, and 12 months after intervention. In the sclerotherapy group, absence of internal hemorrhoidal nodes was recorded in 35 (81.4 %) patients at 1 month, with sustained absence confirmed in all 28 patients examined at 3 months and in 13 (92.9 %) patients assessed at 6 months.

Instrumental evaluation of the effectiveness of these minimally invasive techniques using transrectal ultrasound showed strong correlation with the anoscopic findings. At this stage of the study, only one patient in the sclerotherapy group demonstrated residual islands of cavernous tissue at 6 months post-procedure (Table 3).

As mentioned above, spectral Doppler wave analysis was used to assess changes in blood flow velocity in the terminal branches of the superior rectal artery. This was performed using a high-frequency 10 MHz transrectal probe (Arietta V70a, Hitachi, Japan). The measured velocity parameters included peak systolic velocity, end-diastolic velocity, mean velocity, resistive index, and pulsation index. One month after the procedure, a fourfold reduction in blood flow velocity was observed in 44 (93.6 %)

Table 2. Pain intensity according to VAS on days 1–7 after surgery, points
Таблица 2. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ на 1–7-е сутки после операции, баллы

Day after surgery ***Сутки после операции***	**Main group** ***Основная группа*** ***n* = 47**	**Control group** ***Контрольная группа*** ***n* = 43**
1	6 (5; 6)	5 (3;5)
2	5 (3; 5)	4 (2; 2)
3	4 (2; 5)	3 (2; 3)
4	3 (2; 3)	2 (2; 3)
5	3 (3; 2)	2 (1; 2)
6	2 (1; 3)	1 (1; 2)
7	1 (2; 3)	1 (1; 2)

Table 3. Results of transrectal ultrasound examination at 1, 3, 6, and 12 months after surgery
Таблица 3. Результаты трансректального ультразвукового исследования через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Months after surgery ***Месяцы после операции***	**Main group** ***Основная группа*** ***n* = 47**		**Control group** ***Контрольная группа*** ***n* = 43**	
In 1 month *Через 1 месяц*	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 47 *n* = 45 (95.7 %)	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 43 *n* = 36 (83.7 %)
In 3 months *Через 3 месяца*	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 32 *n* = 30 (93.8 %)	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 28 *n* = 21 (75 %)
In 6 months *Через 6 месяцев*	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 16 *n* = 15 (93.8 %)	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 14 *n* = 10 (71.4 %)
In 12 months *Через 12 месяцев*	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 8 *n* = 7 (87.5 %)	Examined: / *Обследованы:* cavernous tissue is not detected *кавернозная ткань не определяется*	*n* = 7 *n* = 4 (57.1 %)

Table 4. Results of spectral wave Doppler ultrasonography at 1, 3, 6, and 12 months after surgery
Таблица 4. Результаты спектрально-волновой доплерографии через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Months after surgery ***Месяцы после операции***	**Main group** ***Основная группа*** ***n* = 47**		**Control group** ***Контрольная группа*** ***n* = 43**	
In 1 month *Через 1 месяц*	Examined: / *Обследованы:* a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза*	*n* = 47 *n* = 44 (93.6 %)	Examined: / *Обследованы:* a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза*	*n* = 43 *n* = 34 (79.1 %)
In 3 months *Через 3 месяца*	Examined: / *Обследованы:* a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 4 раз*а	*n* = 32 *n* = 29 (90.6 %)	Examined: / *Обследованы:* a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза*	*n* = 28 *n* = 21 (75 %)
In 6 months *Через 6 месяцев*	Examined: / *Обследованы:* a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза*	*n* = 16 *n* = 14 (97.5 %)	Examined: / *Обследованы:* *a 3-fold decrease in blood flow* velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза*	*n* = 14 *n* = 10 (71.4 %)
In 12 months *Через 12 месяцев*	Examined: / *Обследованы:* a 4-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 4 раза*	*n* = 8 *n* = 7 (87.5 %)	Examined: / *Обследованы:* a 3-fold decrease in blood flow velocity indicators *снижение скоростных показателей кровотока в 3 раза*	*n* = 7 *n* = 4 (57.1 %)

patients after laser submucosal destruction, whereas in the sclerotherapy group, velocity parameters decreased threefold in 34 (79.1 %) patients. This effect persisted in all patients of the laser group who underwent follow-up examinations at 3, 6, and 12 months post-intervention. In contrast, the therapeutic effect in the sclerotherapy group was maintained only up to 3 months post-procedure. At the 6-month follow-up, one patient showed an increase in velocity parameters (Table 4).

It is noteworthy that in some cases following sclerotherapy, an increase in end-diastolic velocity was observed. This effect was recorded in 9 (20.9 %) patients of the control group one month after the procedure, with persistence throughout the follow-up at 3, 6, and 12 months.

Analysis of the patients' subjective assessment of symptom relief showed that the median score on the clinical manifestations scale of hemorrhoidal disease decreased from 18 to 0 in both groups one month after the intervention (Table 5).

Assessment of the potential impact of these minimally invasive interventions on the anal sphincter muscles, based on sphincterometry performed on all patients one month after surgery, revealed no significant differences between pre- and postoperative measurements, confirming the safety of the aforementioned minimally invasive techniques (Table 6).

Additionally, quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire in all patients enrolled in the study. Statistically significant improvements were observed in both groups in the domains of Physical Functioning (PF) and Mental Health (MH) after surgery (Table 7).

At this stage of the study, recurrence of hemorrhoidal disease symptoms was observed in 1 (2.3 %) patient from the sclerotherapy

Table 5. Median scores for assessing clinical manifestations of hemorrhoids before and 1, 3, 6, and 12 months after surgery

Таблица 5. Медиана баллов по оценке клинических проявлений геморроя до и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Months after surgery ***Месяцы после операции***	**Main group** ***Основная группа*** ***n* = 47**	**Control group** ***Контрольная группа*** ***n* = 43**
Before surgery / *До операции*	18 (2–30)	17 (2–29)
In 1 month / *Через 1 месяц*	0 (0–5)	0 (0–4)
In 3 months / *Через 3 месяца*	0 (0–4)	0 (0–4)
In 6 months / *Через 6 месяцев*	0 (0–4)	0 (0–12)
In 12 months / *Через 12 месяцев*	0 (0–4)	0 (0–5)

Table 6. Sphincterometry parameters before and after surgery

Таблица 6. Показатели сфинктерометрии до и после операции

Parameter ***Показатель***	**Main group** ***Основная группа*** ***n* = 47**			**Control group** ***Контрольная группа*** ***n* = 43**		
	Before surgery ***До операции***	**Day 30 after surgery** ***30-й день после операции***	***p***	**Before surgery** ***До операции***	**Day 30 after surgery** ***30-й день после операции***	***p***
Average pressure in the anal canal at rest, mmHg (normal: 41–63) *Среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (норма: 41–63)*	38 (36; 43)	38 (37; 41)	0.6	40 (33; 47)	41 (34; 46)	0.6
Maximum pressure in the anal canal during voluntary contraction, mmHg (normal: 110–227) *Максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (норма: 110–227)*	177.5 (136; 207)	171.5 (138; 188)	0.09	182 (141; 223)	180 (139; 221)	0.08

Table 7. Assessment of quality of life according to the SF-36 scale before and after surgery
Таблица 7. Оценка качества жизни по шкале SF-36 до и после операции

Parameter *Показатель*	Main group *Основная группа* $n = 47$		Control group *Контрольная группа* $n = 43$	
	Before surgery *До операции*	Day 30 after surgery *30-й день после операции*	Before surgery *До операции*	Day 30 after surgery *30-й день после операции*
Physical functioning (PF) *Физическое функционирование (PF)*	85.1 (15; 100)	91.8 (38; 100)	86.3 (16; 47)	92.1 (39; 100)
Mental health (MH) *Психологическое здоровье (MH)*	61.8 (40; 100)	77.3 (39; 100)	60.4 (39; 100)	76.8 (40; 100)

group. The patient initially presented with complaints of rectal bleeding and prolapse of internal hemorrhoidal nodes during defecation, which required manual reduction. The disease was classified as grade 3, and the clinical symptom score totaled 17 points. Anoscopy revealed enlarged internal hemorrhoidal nodes located at 3, 7, and 11 o'clock positions, measuring 18 mm, 20 and 16 mm, respectively. Transrectal ultrasonography showed the area of cavernous tissue to be 0.9, 1.4 and 0.64 cm^2, respectively. Spectral Doppler ultrasonography registered preoperative flow velocity parameters in the terminal branches of the superior rectal artery. The patient underwent conventional sclerotherapy of internal hemorrhoids at the 3, 7, and 11 o'clock positions using 0.5, 1.0 and 0.5 mL of 3 % polidocanol (ethoxysclerol), respectively. One month after treatment, the patient reported complete resolution of symptoms (clinical score — 0). Anoscopy and transrectal ultrasonography revealed no cavernous tissue in the treated hemorrhoidal sites, and spectral Doppler sonography demonstrated a threefold reduction in blood flow velocity in the terminal branches of the superior rectal artery compared to preoperative values. These results remained stable over the first three months postoperatively. However, six months after the procedure, the patient reported recurrence of symptoms, including prolapse of a hemorrhoidal node during defecation (which reduced spontaneously) and the presence of blood on toilet paper. The clinical score at that point was 12, corresponding to grade 2 hemorrhoids. Anoscopy and transrectal ultrasonography revealed a residual island of cavernous tissue (0.56 cm^2) at the 3 o'clock position. Additionally, spectral Doppler parameters showed increased blood flow compared to the previous follow-up examination. Specifically, 3 months postoperatively, the peak systolic velocity (PSV) was 7.2 cm/s, end-diastolic velocity (EDV) — 0.6 cm/s, and mean velocity (MnV) — 3.9 cm/s. At 6 months, these values increased to 13.3, 1.4 and 7.35 cm/s, respectively. After discussion with the patient, a repeat sclerotherapy session targeting the internal hemorrhoid at the 3 o'clock position was performed, yielding a positive clinical response. Based on our analysis of the recurrence, we concluded that the initial procedure likely involved an insufficient volume of sclerosant administered to the specific hemorrhoidal node.

Discussion

In recent years, laser destruction of internal hemorrhoidal nodes has been increasingly used in the treatment of hemorrhoidal disease. Along with all the advantages of minimally invasive techniques, it demonstrates a high level of effectiveness in the treatment of grade 2–3 hemorrhoids.

Back in the early stages of implementing this technique using a 980 nm wavelength laser, A. Jahanshahi et al. published the results of a study involving 341 patients with grade 2–3 hemorrhoids. The authors demonstrated high efficacy of the method, with no disease recurrence observed during the one-year follow-up period. Postoperative complications were reported in 12 (3.51 %) patients, including external hemorrhoidal edema in 8 (2.34 %) patients, bleeding in 2 (0.58 %), and perianal abscess in 2 (0.58 %) [10].

Similar results were obtained by L. Brusciano et al., who evaluated 50 patients with grade 2–3 hemorrhoids treated using diode laser destruction

at a wavelength of 1470 nm. During a mean follow-up of 8.6 months, no recurrences were reported. The authors also noted the absence of significant intraoperative complications, which they attributed to the reduced tissue penetration depth (up to 2 mm) associated with the increased wavelength of this laser system [11].

Several researchers have compared laser destruction with more radical surgical interventions. P.L. Cheng et al. conducted a meta-analysis including 17 studies with a total of 1,196 patients, among whom 596 (49.8 %) underwent laser hemorrhoidoplasty (LHP) and 600 (50.2 %) underwent Milligan — Morgan or Ferguson hemorrhoidectomy. The results showed that LHP was equivalent to hemorrhoidectomy in terms of recurrence rates. However, LHP was associated with a lower risk of postoperative bleeding and a higher incidence of external hemorrhoidal thrombosis. When comparing laser systems with wavelengths of 980 and 1470 nm, fewer cases of acute urinary retention were reported with the 1470 nm laser (3 vs. 5 cases) [12].

In our study, we utilized a water-absorbing laser with a wavelength of 1940 nm. As previously noted, a major advantage of this wavelength is its shallow penetration depth of approximately 0.7 mm [8], which allows effective ablation of hemorrhoidal tissue while minimizing the risk of intra- and postoperative complications [13].

Equally important is the specific technique used in our patented approach. By advancing the laser fiber to the proximal border of the internal hemorrhoidal node, we are able to target both the cavernous tissue and the terminal branches of the superior rectal artery, thereby achieving an additional dearterialization effect. This outcome is clearly reflected in the results of spectral Doppler ultrasound.

Our findings also emphasize the sustained effectiveness of laser destruction, with no recurrences observed during the six-month follow-up period.

When comparing this method with the well-known minimally invasive technique of internal hemorrhoidal sclerotherapy, we note that, despite a similar pathophysiological mechanism of action, the clinical outcomes differ somewhat. Notably, there are measurable changes in blood flow velocity in the terminal branches of the superior rectal artery on Doppler ultrasonography. However, unlike laser treatment, these changes are not related to dearterialization, but rather to altered perfusion of partially or completely fibrotic hemorrhoidal tissue. In some cases, sclerotherapy was associated with an increase in end-diastolic velocity, which may be explained by intensified pulse wave reflection from the fibrotic tissue [9].

Conclusion

The preliminary results of our study demonstrate higher efficacy of submucosal laser destruction compared to sclerotherapy in the treatment of grade 2–3 hemorrhoidal disease. During the 12-month postoperative follow-up, no recurrences of clinical symptoms were observed in the laser group, whereas one case (2.3 %) of recurrence was documented in the sclerotherapy group at 6 months post-treatment. However, it is important to note that laser destruction is a more invasive technique compared to sclerotherapy. This is evidenced by the higher incidence of intra- and postoperative complications and the requirement for anesthesia.

References / Литература

1. *Аносов И.С., Костарев И.В., Кузьминов А.М., Майновская О.А., Мудров А.А., Ачкасов С.И. и др.* Геморрой. *Диагностика и лечение.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [*Anosov I.S., Kostarev I.V., Kuzminov A.M., Mainovskaya O.A., Mudrov A.A., Achkasov S.I. et al.* Hemorrhoids. *Diagnosis and treatment.* Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2022. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-7148-7-GER-2022-1-216
2. *Gallo G., Picciariello A., Armellin C., Lori E., Tomasicchio G., Di Tanna G.L., et al.* Sclerotherapy for hemorrhoidal disease: Systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2024;28(1):28. DOI: 10.1007/s10151-023-02908-w
3. *Komporozos V., Ziozia V., Komporozou A., Stravodimos G., Kolinioti A., Papazoglou A.* Rubber band ligation of symptomatic hemorrhoids: an old solution to an everyday problem. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(8):1723–9. DOI: 10.1007/s00384-021-03900-2
4. *Nikshoar M.R., Maleki Z., Nemati Honar B.* The clinical efficacy of infrared photocoagulation versus closed hemorrhoidectomy in treatment of hemorrhoid. *J Lasers Med Sci.* 2018;9(1):23–6. DOI: 10.15171/jlms.2018.06
5. *Giamundo P., Braini A., Calabrò G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al.* Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): Indications and clinical outcome in the long-term: Results of a multicenter trial. *Surg Endosc.* 2022;36(1):143–8. DOI: 10.1007/s00464-020-08248-2
6. *Хитарьян А.Г., Алибеков А.З., Ковалев С.А., Орехов А.А., Бурдаков И.Ю., Головина А.А. и др.* Результаты применения интранодальной лазерной коагуляции у больных хроническим внутренним геморроем 3 стадии. *Колопроктология.* 2021;20(1):33–40. [*Khitaryan A.G., AlibekovA.Z., KovalevS.A., OrekhovA.A., BurdakovI.Yu., Golovina A.A., et al.* Results of the use of intranodal laser coagulation in patients with chronic internal hemorrhoids

stage III. *Koloproktologia*. 2021;20(1):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-1-33-40
7. *Durgun C., Yiğit E.* Laser hemorrhoidoplasty versus ligasure hemorrhoidectomy: A comparative analysis. *Cureus*. 2023;15(8):e43119. DOI: 10.7759/cureus.43119
8. *Żywicka B., Rybak Z., Janeczek M., Czerski A., Bujok J., Szymonowicz M., et al.* Comparison of a 1940 nm thulium-doped fiber laser and a 1470 nm diode laser for cutting efficacy and hemostasis in a pig model of spleen surgery. *Materials* (*Basel*). 2020;13(5):1167. DOI: 10.3390/ma13051167
9. *Костарев И.В.* Склерозирующее лечение геморроя в сочетании с ультразвуковой кавитацией: *дисс. … канд. мед. наук.* М., 2009. [*Kostarev I.V.* Sclerosing treatment of hemorrhoids in combination with ultrasonic cavitation: *Dissertation of Cand. Sci.* (*Med.*). Moscow, 2009. (In Russ.)].
10. *Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H.* Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: A short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
11. *Brusciano L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al.* Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72(3):851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
12. *Cheng P.L., Chen C.C., Chen J.S., Wei P.L., Huang Y.J.* Diode laser hemorrhoidoplasty versus conventional Milligan – Morgan and Ferguson hemorrhoidectomy for symptomatic hemorrhoids: Meta-analysis. *Asian J Surg*. 2024;47(11):4681–90. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.04.156
13. *Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С. и др.* Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):70–8. [*Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al.* Ilaser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78

Information about the authors

Maria G. Yusova* – Coloproctologist in the Colorectal Surgery Department, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: yusovamasha1996@gmail.com;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-2562-2645

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

Alexandr M. Kuzminov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Armen V. Vardanyan – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Colorectal Surgery, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: Armvard@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6781-2458

Сведения об авторах

Юсова Мария Геннадьевна* – врач-колопроктолог отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: yusovamasha1996@gmail.com;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-2562-2645

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

Кузьминов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Варданян Армен Восканович – доктор медицинских наук, заведующий отделением колоректальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Armvard@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6781-2458

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Yuliya L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8403-195X

Трубачева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8403-195X

Authors' contributions

Concept and design of the study: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M.
Collection and processing of the material: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Trubacheva Yu.L.
Data analysis and interpretation: Yusova M.G., Korolik V.Yu., Kuzminov A.M.
Writing of the text: Yusova M.G., Korolik V.Yu.
Editing: Yusova M.G., Kuzminov A.M., Vardanyan A.V.
Proof checking and approval with authors: Yusova M.G.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М.
Сбор и обработка материалов: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Трубачева Ю.Л.
Анализ и интерпретация данных: Юсова М.Г., Королик В.Ю., Кузьминов А.М.
Написание текста: Юсова М.Г., Королик В.Ю.
Редактирование: Юсова М.Г., Кузьминов А.М., Варданян А.В.
Проверка и согласование верстки с авторским коллективом: Юсова М.Г.

Submitted: 29.07.2025 Accepted: 30.09.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 29.07.2025 Принята: 30.09.2025 Опубликована: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-85-99
УДК 616.33-006.6-097

CC BY NC ND

Серологические тесты для выявления предраковых заболеваний и рака желудка

Н.С. Сергеева[1], В.И. Рябцева[1], С.С. Пирогов[1], Т.А. Кармакова[1], И.И. Алентов[1]*, Н.В. Маршутина[1], А.Д. Каприн[1,2,3]

[1] *Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация*
[3] *ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация*

Цель: представить актуальные сведения о подходах к серологическому скринингу предрака и раннего рака желудка.
Основные положения. Рак желудка — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. Распространенность опухолевого процесса на этапе первичной диагностики определяет неблагоприятный прогноз у значительной части больных. Реальной стратегией снижения как заболеваемости раком желудка, так и смертности от него является внедрение экономически целесообразных методов скрининга атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), как предракового состояния желудка. В качестве альтернативы эндоскопическому исследованию для лабораторного скрининга атрофического гастрита сегодня предлагаются подходы, основанные на определении серологических маркеров, связанных с хеликобактерной инфекцией и отражающих состояние слизистой оболочки желудка: сывороточного уровня антител к *H. pylori*, пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17. Комплексные тесты, включающие эти маркеры, — «ГастроПанель®», методы ABC и New ABC, а также некоторые их модификации в настоящее время широко исследуются как инструмент формирования группы риска наличия атрофического гастрита и рака желудка для дальнейшего эндоскопического обследования.
Заключение. Ансамбль из серологических маркеров (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17, антитела к *H. pylori*) позволяет со сравнительно высокой достоверностью выявлять хронический атрофический гастрит, а с учетом дополнительных факторов — группу высокого риска наличия рака желудка. Для достижения оптимальной медицинской и экономической эффективности необходимо совершенствование критериев интерпретации результатов тестов и включения обследуемых лиц в скрининговые программы.
Ключевые слова: рак желудка, хронический атрофический гастрит, серологические маркеры
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Пирогов С.С., Кармакова Т.А., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. Серологические тесты для выявления предраковых заболеваний и рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):85–99. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-85-99

Serological Tests for Detection of Gastric Precancerous Lesions and Gastric Cancer

Natalia S. Sergeeva[1], Valeriia I. Ryabtseva[1], Sergey S. Pirogov[1], Tatiana A. Karmakova[1], Igor I. Alentov[1]*, Nina V. Marshutina[1], Andrey D. Kaprin[1,2,3]

[1] *P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation*
[2] *National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation*
[3] *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation*

Aim: to present current information on serological screening approaches for precancerous gastric diseases and early gastric cancer.
Key points. Gastric cancer is one of the most common malignant tumors. Advanced stage of the tumor at the time of diagnosis determines an unfavorable prognosis in a significant proportion of patients. A real strategy for reducing both the incidence of gastric cancer and mortality rate is the introduction of cost-effective screening methods for atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) as a precancerous condition of the stomach. As an alternative to endoscopic examination of the stomach, approaches based on the evaluation of serological markers associated with *H. pylori* infection and reflecting the state of the gastric mucosa are currently proposed for laboratory

screening: serum levels of antibodies to *H. pylori*, pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin 17. Tests combining these markers, GastroPanel®, ABC and New ABC methods, as well as some of their modifications, are currently being widely studied as a tool for atrophic gastritis or gastric cancer risk group selection for further endoscopic examination.
Conclusion. An ensemble of serological markers, pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin 17, and antibodies to *H. pylori,* allows for identifying atrophic gastritis with relatively high reliability, and considering additional factors, a high-risk group for the presence of gastric cancer. To achieve optimal medical and economic efficiency, it is necessary to improve the criteria for interpreting test results and including subjects in screening programs.
Keywords: gastric cancer, chronic atrophic gastritis, serological markers
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Karmakova T.A., Alentov I.I., Marshutina N.V., Kaprin A.D. Serological Tests for Detection of Gastric Precancerous Lesions and Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):85–99. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-85-99

Введение

Рак желудка (РЖ) в России и в мире занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. Пятилетняя выживаемость больных РЖ в большинстве стран не превышает 20 % [3], что связано с поздней выявляемостью этого новообразования: более трети случаев впервые диагностируется при III–IV стадиях опухолевого процесса [1].

Главным фактором риска развития РЖ кишечного типа, доминантного варианта опухоли среди новообразований данной локализации, является хронический атрофический гастрит (АГ) — заболевание, которое характеризуется воспалением слизистой оболочки, приводящим к атрофии желудочных желез. Выявление и лечение хронического АГ — реальный путь снижения как заболеваемости, так и смертности от РЖ. В Японии — стране с чрезвычайно высокой распространенностью РЖ, тотальный эндоскопический контроль предраковых состояний в период с 1975 до 2005 г. привел к 50 % снижению смертности от данного вида опухоли среди мужчин [4]. Доля случаев раннего РЖ, который можно излечивать малоинвазивными эндоскопическими методами с благоприятным долгосрочным прогнозом и хорошим качеством жизни, в Японии составляет 70 % [5], в то время как в большинстве других стран не превышает 20 % [6, 7].

В то же время использование гастроскопии как надежного метода ранней диагностики предопухолевых состояний желудка требует современного оборудования и высококвалифицированных специалистов и, как следствие, высокозатратно даже для развитых стран с высокой заболеваемостью РЖ. Это заставляет искать менее дорогостоящие диагностические подходы, позволяющие выявлять предраковые заболевания и/или ранний РЖ.

Ведущую роль в возникновении хронического АГ отводят хронической инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [8]. Выделяемые бактерией цитотоксины вызывают гибель клеток эпителия, деструкцию эпителиального слоя и воспалительную реакцию. Провоспалительные цитокины активируют в клетках эпителия сигнальные пути, связанные с повышением интенсивности деления, подавлением апоптоза, индукцией эпителиально-мезенхимального перехода [9]. Окислительный стресс и вирулентные факторы, выделяемые *H. pylori*, могут непосредственно приводить к повреждению ДНК клеток и возникновению нестабильности генома [9]. Гипоацидное состояние в желудке, обусловленное атрофией желез, и уреазная активность *H. pylori* приводят к стимуляции секреции гастрина-17 (G-17), способного влиять на патогенетические звенья канцерогенеза в желудке [10].

Серологические маркеры, ассоциированные с этими патологическими состояниями, в различных сочетаниях сегодня предлагаются для лабораторного скрининга инфекции *H. pylori* и вызываемого ею атрофического гастрита, как предракового состояния желудка. В число таких маркеров входят антитела к *H. pylori*, уровень в крови пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII) и гастрина-17 (G-17).

Серологические лабораторные тесты для выявления атрофического гастрита

Антитела к Helicobacter pylori

Длительная персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка является хорошо задокументированным фактором риска развития некардиального РЖ кишечного типа [11]. Вместе с тем *H. pylori* не является прямым канцерогеном, о чем косвенно свидетельствует тот факт, что эрадикация длительно персистировавшей *H. pylori* не снижает вероятности развития РЖ в будущем [12]. Индикатором текущей инфекции *H. pylori* или наличия таковой в прошлом служат антитела к *H. pylori* класса IgG.

Тест-система на антитела к *H. pylori*, используемая в серологических тестах, в частности «ГастроПанель®» (см. ниже), демонстрирует 91–99,9 % совпадений с гистологическими заключениями о наличии возбудителя [13–15]. AUC (area under curve) при сопоставлении с гистологией составляет 0,993 [15].

Пепсиноген I

PGI — протеолитический фермент, предшественник пепсина, который синтезируется главными

и шеечными клетками желез дна и тела желудка. Бóльшая его часть экскретируется в просвет желудка, где он превращается в пепсин в присутствии соляной кислоты. Лишь небольшая часть PGI высвобождается в циркуляцию [13]. Количество PGI в крови прочно коррелирует с количеством главных клеток в слизистой оболочке желудка, и при развитии *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита концентрация PGI в циркуляции линейно уменьшается [16]. На уровень PGI в крови, кроме того, влияют такие ульцерогенные агенты, как аспирин и курение [17].

Пепсиноген II

PGII продуцируется главными и шеечными клетками желез тела и антрального отдела желудка, а также клетками желез Бруннера проксимального отдела двенадцатиперстной кишки. PGII, как и PGI, активируется соляной кислотой [13]. Сывороточные уровни PGII увеличиваются при гастритах разной этиологии — инфекционном (в том числе хеликобактерном), паразитарном, а также билиарном (при билиарном рефлюксе), который также задействован в патогенезе РЖ кишечного типа [18].

Соотношение PGI/II линейно уменьшается при прогрессировании АГ [19].

Гастрин-17 (G-17)

Гастрин — пептидный гормон, продуцируемый G-клетками пилорической части антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы. Основная его функция — стимуляция секреции соляной кислоты париетальными клетками желез тела желудка. Кроме того, гастрин частично стимулирует выработку пепсиногенов главными клетками желез желудка [16, 20]. Из G-клеток в циркуляцию высвобождается смесь гастринов с различной молекулярной массой (G-71, -52, -34, -17, -14 и -6), которые образуются в результате посттрансляционной модификации препрогастрина. У здоровых людей в плазме крови преобладает гастрин-17 (G-17) [10, 18, 21].

Мишенью G-17 в желудке являются энтерохромаффинно-подобные клетки, на которых есть холецистокинин-рецепторы (CCK2R), связывающие гастрин. В ответ на стимуляцию гастрином энтерохромафинно-подобные клетки вырабатывают и выбрасывают в циркуляцию гистамин, который присоединяется к своим рецепторам на париетальных клетках, активируя секрецию ими соляной кислоты [10, 20].

Одной из основных причин повышения уровня G-17 в циркуляции является недостаточная секреция соляной кислоты, особенно при развитии *H. pylori*-ассоциированного АГ. Это состояние сопровождается гибелью как париетальных, так и главных клеток и часто приводит к антацидному («бескислотному») состоянию желудка [10, 15, 18, 20]. Кроме того, высокий уровень G-17 может быть следствием аутоиммунного АГ.

Низкий уровень G-17 свидетельствует либо о наличии АГ в антральном отделе (при обнаружении *H. pylori*), либо, в отсутствие *H. pylori*, о повышенной секреции соляной кислоты, что ассоциировано с повышенным риском язвенной болезни и пищевода Барретта [10, 16, 20, 22].

Серологические тесты в выявлении предраковых состояний желудка

Ансамбль из четырех маркеров под коммерческим названием «ГастроПанель®» (GastroPanel®, Biohit Oyj, Финляндия) [21] в основном используется в европейских исследованиях.

Серологические лабораторные тесты предназначены для выявления атрофии слизистой оболочки желудка как предшественника РЖ кишечного типа. Эта цель обозначена производителями и предполагает выявление пациентов с предраковыми заболеваниями и их мониторинг для диагностики и лечения РЖ ранних стадий как реальный путь снижения смертности в этой категории онкологических больных.

В соответствии с результатами анализа программное обеспечение вышеупомянутого производителя выдает одно из восьми перечисленных заключений и соответствующие им рекомендации. Рекомендации основаны на стохастических алгоритмах и предполагают использование определенных дискриминационных уровней четырех маркеров (табл. 1).

В серологических лабораторных тестах различаются 8 профилей состояния слизистой оболочки желудка (5 основных и 3 дополнительных) в соответствии с морфологической классификацией гастритов USS (Update Sydney System) [13, 18, 23].

Таблица 1. Диагностические уровни маркеров
Table 1. Diagnostic levels of biomarkers

Маркер ***Biomarker***	**Единица измерения** ***Unit of measurement***	**Норма** ***Normal values***	**Не норма** ***Abnormal values***
Антитела к *H. pylori* *Antibodies to H. pylori*	EIU	≤30	>30
PGI	мкг/л / *μg/L*	30–160	<30
PGII	мкг/л / *μg/L*	3–15	<3
PGI/PGII	отн. ед. / *rel. units*	3–20	<3
G-17b	пмоль/л / *pmol/L*	1–7	<1, >7

Таблица 2. Диагностические категории результатов тестов (адапт. по [13, 18])
Table 2. Diagnostic categories of test results (adap. from [13, 18])

Маркеры «ГастроПанели®» ***GastroPanel® biomarkers***				**Заключение о состоянии слизистой оболочки желудка** ***Conclusion on the gastric mucosa condition***	**Рекомендации** ***Recommendations***
H. pylori	**PGI**	**PGI/PGII**	**G-17**		
–	N	N	N	Здоровая слизистая оболочка (без атрофии и *H. pylori*) *Healthy mucosa (no atrophy, no H. pylori infection)*	–
+	N	N	N	Хеликобактерный гастрит *H. pylori-associated gastritis*	· Рекомендуется эрадикация *H. pylori* *H. pylori eradication is recommended* · Гастроскопия — по усмотрению врача *Gastroscopy at physician's discretion*
+/–	Ниже N *Below N*	Ниже N *Below N*	Выше N *Above N*	Атрофический гастрит тела и дна желудка. Гипохлоридный или ахлоридный желудок *Atrophic gastritis of the corpus and antrum. Hypochlorhydria or achlorhydria of the stomach*	· Высокий риск развития рака желудка *High risk of gastric cancer* · Рекомендуется гастроскопия *Gastroscopy is recommended*
	и/или *and/or*				
–	N	N	Ниже N *Below N*	Атрофический гастрит антрального отдела или повышенная секреция соляной кислоты *Atrophic gastritis of the antrum or hydrochloric acid hypersecretion*	· Высокий риск развития рака желудка и язвы желудка / двенадцатиперстной кишки *High risk of gastric cancer and gastric/duodenum ulcer* · Рекомендуется гастроскопия *Gastroscopy is recommended*
+/–	Ниже N *Below N*	Ниже N *Below N*	Ниже N *Below N*	Атрофический пангастрит *Atrophic pangastritis*	· Высокий риск развития рака желудка *High risk of gastric cancer* · Рекомендуется гастроскопия *Gastroscopy is recommended*
	и/или *and/or*				
–	N или повышен *N or above N*	N	Ниже N *Below N*	Пониженная секреция соляной кислоты (например, на фоне ИПП) *Decreased hydrochloric acid secretion (for example, due to taking PPI)*	· Консультация гастроэнтеролога *Gastroenterologist consultation*
–	N	N	Ниже N *Below N*	Повышенная секреция соляной кислоты *Increased hydrochloric acid secretion*	· Консультация гастроэнтеролога *Gastroenterologist consultation*
–	Выше N *Above N*	N	Выше N *Above N*	Краткий перерыв (4–10 дней) в приеме ИПП *Short break (4–10 days) in PPIs taking*	–

Примечание: *N — норма, ИПП — ингибиторы протонной помпы.*
Notes: *N — norm, PPI — proton pomp inhibitors.*

К основным диагностическим категориям относят следующие заключения: 1) слизистая оболочка без атрофии и без *H. pylori*; 2) неатрофический хеликобактерный гастрит; 3) АГ тела и дна желудка (включая аутоиммунный АГ); 4) АГ антрального отдела желудка или повышенная секреция соляной кислоты; 5) атрофический пангастрит. Для выявления аутоиммунной природы АГ (в группе 3) в сыворотке крови оценивают антитела к париетальным клеткам, внутреннему фактору Кастла [10, 16, 21] и (в отдельных исследованиях) антитела к тиреоидной пероксидазе и уровень витамина B_{12} [24, 25].

На основании заключений 3–5 формируется группа риска развития РЖ, требующая дообследования (гастроскопия) и последующего мониторинга (табл. 2).

Три дополнительные диагностические категории серологических маркеров — это повышенная и пониженная секреция соляной кислоты и профиль маркеров, характерный для кратковременного перерыва в приеме ингибиторов протонной помпы (табл. 2).

По данным метаанализа R.M. Zagari et al. [26], чувствительность серологических лабораторных тестов в выявлении АГ у бессимптомных лиц составляет 74,7 % при специфичности 95,6 % и отрицательном прогностическом значении 91 %. Данные, систематизированные M. Romańczyk et al. [27], свидетельствуют о том, что достигнутая чувствительность в выявлении АГ в исследованиях из разных стран при использовании идентичных пороговых уровней маркеров существенно различается: от 39,9 % при специфичности 93,4 % во Франции — стране с низкой частотой заболевания РЖ [28] до 80,6 % при специфичности 48,8 % на Тайване — стране с высоким уровнем заболеваемости РЖ [27]. Здесь необходимо отметить, что в метаанализы [21, 27] были включены исследования, в которых авторы использовали рекомендованные дискриминационные уровни маркеров, а в систематическом обзоре обсуждаются работы, в которых авторы использовали различные дискриминационные уровни исходя из задач исследования и результатов ROC-анализа [27].

В метаанализе, а также в систематическом обзоре K. Syrjänen et al. [18, 21] показано, что «ГастроПанель»® лучше выявляет АГ тела желудка, чем АГ антрального отдела: чувствительность и специфичность «ГастроПанели»® для АГ тела желудка составили 70,2 и 93,9 %, для АГ антрального отдела — 51,6 и 84,1 % соответственно. Эти результаты ожидаемы, так как профиль маркеров, соответствующий АГ антрального отдела (низкий G-17 при нормальных значениях остальных маркеров), наблюдается и при гиперацидном состоянии желудка, т.е. без атрофии в антральном отделе (табл. 2).

Следует подчеркнуть, что заключение по результатам серологического тестирования об отсутствии атрофии и *H. pylori* имеет высокую чувствительность и специфичность — 89–94 % и 92–95 % соответственно [19, 29].

Результаты оценки в популяциях бессимптомных обследуемых

По результатам исследования с применением серологических тестов в бессимптомных популяциях людей в США было сделано заключение, что такой скрининг на предраковые заболевания желудка снижает смертность от РЖ на 27 %, обладая такой же эффективностью, как и маммография у женщин 50–59 лет (цит. по [30]).

Частота выявления с помощью лабораторных тестов АГ тела желудка, подтвержденного эзофагогастродуоденоскопией (ЭГДС) и морфологическими исследованиями биоптатов, по результатам метаанализа K. Syrjänen et al., составляет 0,3 %, а АГ антрального отдела — 0,2 % [21]. В России частота выявления АГ тела желудка составила 7,5 %, АГ антрального отдела — 23 % и атрофического пангастрита — 1 % при общей конкордантности заключений с ЭГДС — 82,5 % [31]. По данным других российских исследователей, заключение лабораторного тестирования о наличии АГ совпадает с морфологическим заключением в 95,2 % случаев [25].

В целом все авторы подтверждают, что «ГастроПанель®» является адекватным методом выявления АГ в бессимптомных популяциях. Однако низкая частота АГ заставляет по экономическим причинам уточнять критерии для включения не предъявляющих жалобы лиц в программы обследования.

Результаты исследования в популяциях обследуемых с диспепсиями

Частота выявления АГ у больных с диспепсиями ожидаемо выше, чем в бессимптомных популяциях: от 10,2 % (Финляндия) до 65 % (Румыния), причем примерно половина обследованных были инфицированы *H. pylori* (табл. 3). Все выявленные случаи АГ были подтверждены морфологически по биоптатам, взятым при выполнении ЭГДС. Диагностические характеристики имеющихся серологических лабораторных тестов (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические значимости, AUC для отдельно взятых маркеров) в разных исследованиях сильно различаются, что, по мнению самих авторов, связано с квалификацией и инструментальной оснащенностью эндоскопистов, а также с квалификацией морфологов. В таблице 3 приведены несколько типичных исследований. Большинство авторов делают заключение, что серологическое тестирование — блестящий инструмент для обследования пациентов с диспепсиями, результаты которого позволяют отобрать группу риска для мотивированного направления на ЭГДС. В этой связи нельзя не упомянуть результаты L. Lombardo et al. [29], которые выявили атрофический пангастрит у лиц моложе 30 лет (12 % от всех больных с атрофическим пангастритом), что может сдвинуть влево

Таблица 3. Частота выявления атрофического гастрита в популяции пациентов с диспепсией
Table 3. Detection rate of atrophic gastritis in the population of patients with dyspepsia

Источник ***Source***	**Страна** ***Country***	**Частота АГ, %** ***AG detection rate, %***	**Частота HP+, %** ***HP detection rate, %***	**Дополнительная информация** ***Additional information***
[15]	Финляндия *Finland*	10,2 %		Совпадение с гистологией / *Match with histology* — 92,4 % AUC для PGI / *AUC for PGI* — 0,952 AUC для PGI/PGII / *for PGII* — 0,998 AUC для HP+ / *for HP+* — 0,993
[29]	Италия *Italy*	16 % (АГТ / *AGC* — 10 %, АГА / *AGA* — 3,6 %, панАГ / *panAG* — 2,4 %)		Совпадение с гистологией для АГТ / *Match with histology for AGC* — 94 % Чувствительность / *Sensitivity* — 80 % Специфичность / *Specificity* — 96 %
[32]	Мексика *Mexico*	14 %	49,6 %	–
[33]	Румыния *Romania*	65 %	51 %	Чувствительность / *Sensitivity* — 50 % Специфичность / *Specificity* — 80 % ППЗ / *PPV* — 25 %, ОПЗ / *NPV* — 92 %
[34]	Испания *Spain*	6 %		Чувствительность / *Sensitivity* — 87,5 % Специфичность / *Specificity* — 100 %
[35]	Испания *Spain*	17 % (АГТ / *AGC* — 6 %, АГА / *AGA* — 7 %, панАГ / *panAG* — 4 %)	51 %	Нет различий PGI и PGI/PGII при наличии и отсутствии АГ / *No differences in PGI and PGI/PGII in the presence or absence of AG* Чувствительность / *Sensitivity* — 50 % Специфичность / *Specificity* — 80 % ППЗ / *PPV* — 25 %, ОПЗ / *NPV* — 92 %

Примечания: *АГ — атрофический гастрит, АГА — атрофический гастрит антрального отдела, АГТ — атрофический гастрит тела желудка, панАГ — атрофический пангастрит, ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость, ППЗ — положительная прогностическая значимость, HP — Helicobacter pylori.*
Notes: *AG — atrophic gastritis, AGA — atrophic gastritis of gastric antrum, AGC — atrophic gastritis of gastric corpus, panAG — atrophic pangastritis, NPV — negative prognostic value, PPV — positive prognostic value, HP — Helicobacter pylori.*

границу минимального рекомендуемого возраста для применения лабораторного тестирования (обычно — старше 40 лет). В единичных исследованиях (Испания [35], Иран [36]) авторы сделали заключение, что при лабораторной диагностике с использованием маркеров PGI, PGII, G-17, антитела к *H. pylori* недостаточно точно прогнозируется наличие АГ, в частности — уровни PGI, PGII и PGI/PGII при наличии и отсутствии АГ достоверно не различались.

Серологическая диагностика с использованием маркеров PGI, PGII, G-17, антител к H. pylori в выявлении атрофии слизистой оболочки желудка разной степени тяжести

Вопрос о том, можно ли с использованием серологического лабораторного тестирования различать АГ разной степени тяжести, является естественным, так как его решение позволит выявить группу крайне высокого риска развития РЖ для прецизионного эндоскопического обследования и последующего мониторинга. Однако однозначного ответа на этот вопрос сегодня нет. Так, M.C.F. Coelho et al. (Бразилия) [37] стратифицировали 41 пациента с АГ, выявленным с помощью лабораторного скрининга, по степени тяжести атрофии согласно системам OLGA и OLGIM (морфологическая классификация) на группы низкого и высокого риска развития РЖ. Авторы заключили, что биомаркеры PGI, PGII, G-17 и антитела к *H. pylori* эти группы не различают. Конкордантность заключений OLGA и OLGIM в этой работе составила 85,4 %. Сходные данные получены в румынском исследовании больных с диспепсиями, у 65 % которых установлен АГ [33]. Авторы не нашли различий в уровнях маркеров PGI, PGII, G-17, антител к *H. pylori* при разной локализации атрофии, а также при наличии и отсутствии кишечной метаплазии.

В то же время согласно исследованию, выполненному во Франции [28], было выявлено, что серологическое лабораторное тестирование обладает почти вдвое большей чувствительностью в диагностике тяжелой атрофии по сравнению легкой (61,0 % vs. 39,9 %). А авторы из Финляндии по результатам ROC-анализа установили, что AUC для различения умеренной и тяжелой дисплазии по уровням PGI составляет 0,952 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,891–1,000), а по уровням PGI/PGII — 0,998 (95% ДИ: 0,996–1,000) [15]. То есть

серологическая панель различает степени дисплазии с высоким уровнем достоверности. С этим заключением согласуются данные D. Ogutmen Koc и S. Bektas [38], которые также показали, что PGI и PGI/PGII обратным образом и достоверно коррелируют со степенью тяжести атрофии в желудке, и полагают, что совместное использование определения сывороточных пепсиногенов и стадирования по системам OLGA/OLGIM может служить источником полезной информации для дифференциальной диагностики и оценки риска развития РЖ.

Исследование с использованием серологических лабораторных тестов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

U. Peitz et al. [39] использовали сыворотку крови охарактеризованных пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью из программы ProGERD и установили выраженную отрицательную корреляцию между уровнями PGI и наличием АГ тела желудка, однако случаев АГ антрального отдела у этой категории больных выявлено не было. Общая чувствительность маркеров PGI, PGII, G-17, антител к *H. pylori* в идентификации АГ у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью составила 32 % при специфичности 70 %, что позволило авторам сделать вывод о нецелесообразности использования серологического тестирования у данной категории пациентов.

Исследование с использованием серологического тестирования у больных раком желудка

С целью выявления дополнительных возможностей серологического тестирования ряд авторов изучили результаты ее применения у больных РЖ.

А.В. Белковец и соавт. (Россия) [40] исследовали маркеры PGI, PGII, G-17, антитела к *H. pylori* у 85 больных РЖ и показали, что по результатам серологических тестов фундальная атрофия имела место в 43,2 % случаев, при этом средние по этой группе значения маркеров при РЖ находились в пределах референсных интервалов. Авторы не обнаружили различий в результатах тестов между группами наблюдений, отличающихся по морфологическому типу опухоли, степени ее дифференцировки и локализации в желудке, а также по стадии заболевания.

Аналогичные данные получены E. Gašenko et al. (Латвия) [41] в ходе исследования с использованием серологического тестирования у 481 больных РЖ. Значения маркеров PGI, PGII, G-17, антител к *H. pylori* оценивали по дискриминационным уровням, разработанным для выявления АГ. *H. pylori*-положительными оказались 74 % обследованных, показатель PGI/PGII <3,0 — у 32,4 % пациентов, уровень G-17 <1,0 пг/мл — у 12,2 % больных, и только в 1,2 % случаев выявлены аномальные значения всех трех показателей. Не обнаружено корреляции между аномальными показателями и гистологическим типом опухоли (кишечный или диффузный рак) или ее анатомической локализацией в желудке. Авторы сделали вывод, что большинство больных РЖ имеют нормальные уровни пепсиногена и G-17, и данные маркеры неинформативны для скрининга РЖ в европейской популяции. С нашей точки зрения, эти данные требуют верификации, так как, по крайней мере для РЖ диффузного типа небольших размеров, который развился на фоне выраженных атрофических изменений, значения результатов серологических лабораторных тестов должны указывать на наличие хронического атрофического гастрита.

Исследователи из Испании [34] сравнили результаты серологического тестирования у больных с диспепсией (n = 47) и РЖ (n = 9). Атрофический гастрит среди больных РЖ встречался чаще, чем при диспепсиях (56 % vs. 6 %). Чувствительность и специфичность серологических лабораторных тестов в выявлении АГ составили 87,5 и 100 % соответственно; маркеры PGI, PGII, G-17, антитела к *H. pylori* оставались в норме при РЖ, не связанном с АГ (4 случая из 9). Полученные данные закономерны, так как эти маркеры в первую очередь чувствительны к атрофическим изменениям слизистой оболочки и изначально не предназначены для выявления РЖ.

В исследовании G. Dondov et al. (Монголия) [42], включавшем 40 больных РЖ, 40 пациентов с АГ и 40 контрольных случаев, авторы показали, что больные РЖ отличаются от больных АГ более низкими значениями PGI и PGI/PGII. Оценка комбинации этих показателей с использованием рассчитанных авторами дискриминационных уровней (PGI < 35,25 нг/мл и PGI/PGII < 5,27) позволяла выделять больных РЖ с чувствительностью 77,7 % и специфичностью 60,5 %.

Авторы из Ирана попытались ответить на вопрос, можно ли с помощью серологических лабораторных тестов дискриминировать АГ и РЖ кишечного типа [43]. Они также изменили рекомендованные производителями дискриминационные уровни маркеров и установили, что сниженные значения PGI (<80 нг/мл) и PGI/PGII (<10) с высокой точностью дифференцируют АГ и РЖ (AUC — 0,83 и 0,78 соответственно).

Таким образом, немногочисленные имеющиеся данные пока не позволяют сделать однозначного заключения о диагностическом потенциале серологической диагностики в отношении РЖ. Вместе с тем корреляция выраженной атрофии слизистой оболочки желудка с низкими значениями PGI и PGI/PGII служит основанием применения этих маркеров, в том числе в сочетании с определением уровня антител к *H. pylori*, для оценки риска развития РЖ. Так, в Российском проспективном исследовании [44], включавшем 9360 человек, показано, что группа пациентов, у которых в течение 8 лет наблюдения был выявлен РЖ (n = 52), на время начала обследования достоверно отличалась от группы сравнения (n = 104; подобрана с учетом соответствия возраста, пола, продолжительности

наблюдения и пр.) низким средним уровнем PGI (65,5 мкг/л vs. 94,5 мкг/л соответственно) и меньшей величиной PGI/PGII (3,7 vs. 6,3 соответственно). Пороговые уровни показателей атрофии при оценке риска РЖ превышали величины, рекомендованные производителем (PGI <55 мкг/л; PGI/PGII <5,0) и зависели от пола обследуемых лиц. В многофакторном анализе достоверной предсказательной силой обладало только соотношение PGI/PGII (OR = 3,3; 95% ДИ: 1,5–7,3). Прогностическая значимость низкого уровня пепсиногенов в крови как показателей АГ, ассоциированного с высоким риском развития РЖ, подтверждается другими независимыми исследованиями [45].

Системы лабораторного скрининга рака желудка и предраковых заболеваний желудка в странах Восточной Азии

Заболеваемость РЖ в странах Восточной Азии (Японии, Китае, Южной Корее) самая высокая в мире [4]. Причем если в Японии и Южной Корее среди первично выявленных новообразований желудка ранние раки составляют 70 и 50 % соответственно, то в Китае доля подобных случаев не превышает 10 % [5, 46, 47]. Такие различия связаны с тем, что в Японии и Южной Корее обязательным является скрининг с выполнением гастроскопии у всех лиц старше 40 лет. Этот подход, с одной стороны, обеспечивает высокую выявляемость ранних раков, а с другой — ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения, требуя специалистов, дорогостоящего оборудования и, кроме всего, является инвазивным с недостаточно высокой комплаентностью пациентов к исследованию. В Китае же, стране с высокой плотностью населения, гастроскопический тотальный скрининг по вышеуказанным причинам не проводится.

Эти обстоятельства обосновывают исследования возможности использования лабораторных тестов с целью формирования группы риска наличия РЖ для дальнейшего эндоскопического обследования. Лабораторные тесты, используемые с этой целью, те же, что и в «ГастроПанель®», но отличаются производителем тест-наборов, рекомендуемыми величинами дискриминационных уровней, оригинальными сочетаниями тестов и интерпретацией данных.

Метод ABC

K. Miki et al. [48] предложили использовать для скрининга РЖ три серологических теста: PGI, PGII и антитела к *H. pylori* и классифицировать PGI ≤70 пг/мл и PGI/PGII ≤3 как PG-позитивные случаи (PG^+), и титр антител к *H. pylori* ≥10 Ед./мл как позитивный случай (HP^+). Все результаты были разделены на 4 группы: группа A: PG^-HP^-; группа B: PG^-HP^+; группа C: PG^+HP^+; группа D: PG^+HP^-. На основании данных последующей гастроскопии обследуемых авторы обосновали следующую интерпретацию результатов: группа A — неинфицированные, группа B — активная инфекция *H. pylori*, АГ нет или он слабый; группа C — хронический АГ с хронической инфекцией *H. pylori*; группа D — тяжелый хронический АГ со спонтанной эрадикацией *H. pylori*. Группы C и D были отнесены к случаям высокого риска наличия РЖ, которые требуют тщательного эндоскопического дообследования. Группа B классифицирована как умеренный риск РЖ. Группа A, в которую вошли 50–70 % обследуемых, с точки зрения авторов, может быть исключена из дальнейшего мониторинга, если у них нет клинической симптоматики и они не принимали ингибиторы протонной помпы [48].

За последние 15 лет был осуществлен целый ряд скрининговых программ с использованием метода ABC у разных категорий обследованных лиц.

Прежде всего, было установлено, что группа A дает ложноотрицательные результаты у пациентов после ранее осуществленной эрадикации длительно персистировавшей *H. pylori*, пропуская, таким образом, тяжелые хронический АГ и РЖ [49–51]. По мнению этих исследователей, у данной категории лиц ABC-панель неинформативна и скрининг на РЖ необходимо начинать с гастроскопии. Далее было показано, что пожилые пациенты с выраженным АГ часто попадают в группу A; следовательно, для этой категории обследуемых нужно подбирать особые дискриминационные уровни всех трех маркеров для исключения ложноотрицательных результатов [52, 53].

Японские авторы считают, что для улучшения диагностических характеристик ABC-панели ее нужно дополнить четвертым маркером — G-17. N. Nagasaki et al. [54] при обследовании 1507 человек (метод ABC + ЭГДС) хотя и показали отсутствие РЖ в группе A, но выявили отсутствие различий в частоте РЖ в группах B, C и D (всего было выявлено 24 случая РЖ), что, с нашей точки зрения, подтверждает необходимость улучшения диагностических характеристик метода ABC. В то же время D.Q. Ni et al. [55], проанализировав результаты скрининга 30 126 человек, установили достоверно более высокую частоту РЖ в группе D в сравнении с группами B и C (4,1, 1,68 и 1,38 % соответственно). Y. Yamaguchi et al. [56] считают, что метод ABC хорошо делит обследуемых на группы высокого и низкого риска РЖ: в результате скрининга 36 628 человек было диагностировано 65 случаев РЖ, причем 52 (80 %) из них — ранние.

S.M. Baek et al. [57] из Южной Кореи исследовали результаты метода ABC у больных с доказанным РЖ (n = 1124), с дисплазиями (n = 353) и в контрольной группе (n = 1463). Они установили, что соотношение PGI/PGII < 3 характерно для дисплазий и для распространенного РЖ кишечного типа, а сочетание PGII ≥20 нг/мл и наличия *H. pylori* — с ранним диффузным РЖ у пациентов моложе 40 лет.

H. Kishikawa et al. [49] обосновали периодичность гастроскопии у обследуемых лиц с использованием метода ABC; для группы B — каждые

3 года, для группы C — каждые 2 года, для группы D — каждый год. Для пациентов группы A после эрадикации *H. pylori* необходим индивидуальный подбор интервалов гастроскопии с учетом длительности персистенции инфекции.

Тесты по системе ABC включены в Национальные клинические рекомендации КНР 2024 г. для скрининга на РЖ среди лиц старше 40 лет с определенными факторами риска (курение, семейная история РЖ и др.) [58].

Метод New ABC

Метод New ABC представляет собой исследование сывороточных уровней трех маркеров: PGI, PGII и G-17 [59, 60]. То есть панель не включает оценку инфицированности *H. pylori*. Случаи PGI <70 нг/мл и PGI/PGII <3 рассматриваются как положительные (PG^+); случаи G-17 >2 пмоль/л — также как положительные ($G\text{-}17^+$). Авторы предлагают делить всех обследованных на четыре группы: группа A — $PG^-G\text{-}17^-$, группа B — $PG^-G\text{-}17^+$, группа C — $PG^+G\text{-}17^-$ и группа D — $PG^+G\text{-}17^+$. В соответствии с рисками наличия РЖ обследуемые из группы A имеют низкий риск РЖ, из группы B — умеренный, а из групп C и D — высокий риск РЖ.

M.Y. Li et al. [61] по результатам прямого сравнительного исследования заключили, что метод New ABC более чувствителен и специфичен в выявлении РЖ, в том числе раннего, но менее чувствителен, чем ABC в выявлении предраковых заболеваний — АГ. Так, чувствительность и специфичность метода ABC для АГ составила 75,8 и 36 %, а для New ABC — 62,1 и 75 % соответственно. В то же время чувствительность и специфичность New ABC для ранних случаев РЖ оказались выше, чем у ABC: 92,5 и 54,46 % vs. 90,74 и 29,46 % соответственно.

D.Q. Ni et al. [55], анализируя результаты скрининга на РЖ у 30 126 человек с использованием ABC, New ABC и последующей гастроскопии, предложили ввести в расчеты еще один параметр — соотношение PGI и G-17 (PGR) с дискриминационным уровнем 4,135, что улучшило диагностические характеристики лабораторного скрининга. Этот подход позволил авторам выявить 22 случая РЖ, среди которых 19 были ранними.

X.M. Liu et al. [62] осуществили детальное исследование диагностических характеристик метода New ABC в когорте из 702 обследованных, используя в качестве референсного метода гастроскопию с узкоспектральной визуализацией (NBI) и хромоэндоскопией, оценив состояние слизистой оболочки желудка в соответствии с Киотской классификацией гастритов. В группах низкого, умеренного и высокого риска РЖ (в соответствии с New ABC) была оценена частота АГ, кишечной метаплазии, РЖ кишечного типа, в том числе раннего. На основании совокупности полученных данных авторы сделали заключение, что метод New ABC не подходит для скрининга предраковых состояний, но в странах с высокой плотностью населения и высокой заболеваемостью РЖ применим для скрининга с целью отбора для гастроскопии контингента с высоким риском наличия РЖ [63]. К сожалению, доля ранних раков среди первично выявленных случаев оказалась очень мала.

Предсказательная модель H. Tu («Tu's score») для выявления группы риска наличия рака желудка

Предсказательная модель, предложенная в 2016 г. H. Tu et al. [16], основана на анализе результатов скрининговой программы (Zhuangue Gastric Diseases Screening Program). В нее вошли 12 112 человек, в сыворотке крови которых исследовали уровни четырех маркеров — PGI, PGII, антител к *H. pylori* и G-17, а далее осуществляли гастроскопию. При анализе результатов авторы разделили значения маркеров на диапазоны и подсчитали риски (OR) наличия РЖ в каждом из них, на основании чего присвоили каждому диапазону баллы (табл. 4). Частота РЖ нарастала с увеличением общего количества баллов: от 24,1 случая на 100 тыс. человеко-лет при количестве баллов ≤ 2 до 122,7 случая на 100 тыс. человеко-лет при количестве баллов ≥ 14. В соответствии с этими результатами были сформированы критерии низкого риска наличия РЖ (≤ 2 баллов), среднего риска (3–13 баллов) и высокого риска (≥ 14 баллов). По результатам ROC-анализа AUC этой модели составила 0,803 (95% ДИ: 0,789–0,816).

Предсказательная модель Li («Li's score») для выявления группы риска наличия рака желудка

В 2019 г. были опубликованы результаты мультицентрового исследования скринингового типа, выполненного в Китае и направленного на выявление группы риска наличия РЖ, в котором приняло участие 14 929 человек [64]. Для выявления серологических маркеров был использован набор PGI, PGII, G-17, антитела к *H. pylori* с оригинальным делением уровней маркеров на диапазоны. Всем обследуемым была проведена гастроскопия. Дополнительно авторы проанализировали вклад возраста, пола и особенностей питания в риск РЖ. По результатам этого анализа была разработана предсказательная модель (табл. 5), позволяющая в зависимости от количества набранных баллов разделить обследованных на три группы по рискам наличия РЖ: низкий (0–11 баллов), средний (12–16 баллов) и высокий (17–25 баллов). Авторы показали, что все показатели риска в таблице являются независимыми, что обосновало возможность их суммирования. Обращает на себя внимание, что наибольшая величина относительного риска наблюдалась в возрастной группе > 69 лет (ОШ = 8,67; 9 баллов), при G-17 > 5,7 пмоль/л (ОШ = 2,87; 4 балла) и при мужском поле (ОШ = 2,52; 4 балла).

В одной из скрининговых программ, охватившей 25 194 человека, получены более высокие относительные риски (ОШ) иметь РЖ для возраста

Таблица 4. Система оценки риска наличия рака желудка по предсказательной модели «Tu's score» [16]

Table 4. System for assessing the risk of having gastric cancer using a predictive model "Tu's score" [16]

Факторы риска, маркеры ***Risk factors, biomarkers***	**Риск наличия рака желудка (ОШ, 95% ДИ)** ***Gastric cancer risk (OR, 95% CI)***	**Баллы, соответствующие степени риска наличия рака желудка** ***Gastric cancer risk score***
PGI, нг/мл / *ng/mL*		
>70	реф. зн. / *ref. value*	0
30–70	0,92 (0,8–1,05)	0
<30	1,21 (0,76–1,93)	1
PGII, нг/мл / *ng/mL*		
Q_1 (≤6,0)	реф. зн. / *ref. value*	0
Q_2 (6,01–9,73)	1,17 (1,02–1,35)	1
Q_3 (9,74–16,78)	1,82 (1,53–2,14)	3
Q_4 (≥16,78)	3,22 (2,50–4,15)	6
PGI/PGII		
>7	реф. зн. / *ref. value*	0
3–7	2,10 (1,73–2,54)	4
<3	2,44 (1,58–3,77)	4
Антитела к *H. pylori*, EIU ***Antibodies to H. pylori, EIU***		
Серонегативные / *Seronegative* (<34)	реф. зн. / *ref. value*	0
Серопозитивные / *Seropositive* (≥34)	3,76 (3,27–4,32)	7
G-17, пмоль/л / *pmol/L*		
Q1 (≤0,5)	1,27 (1,11–1,47)	1
Q2 (0,51–2,0)	реф. зн. / *ref. value*	0
Q3 (2,01–4,8)	*1,33 (1,14–1,55)*	1
Q4 (>4,8)	1,75 (1,49–2,06)	3

Примечание: *ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал, реф. зн. — в пределах референсных значений, EIU (enzyme immunounits) — иммуноферментные единицы.*
Note: *OR — odds ratio, ref. value — within reference values, 95% CI — 95 % confidence interval, EIU — enzyme immunounits.*

(5,934), мужского пола (5,721) и при высоком содержании соли в диете (2,877), а также протективное действие потребления зеленых овощей (0,388) [62]. В этой же работе были оценены диагностические параметры «Li's score» в выявлении РЖ: чувствительность составила 81,5 %, специфичность — 77,8 %, AUC — 0,817 (0,721–0,913). Частота РЖ в группе низкого риска составила 0 %, умеренного риска — 1,63 %, а высокого риска — 9 %.

Y. Hu et al. [60] в результате анализа результатов обследования 9754 человек методом ROC-анализа установили, что «Li's score» обладает значительным преимуществом по способности выделять группу риска наличия раннего и распространенного РЖ по сравнению с методами ABC, New ABC и «Tu's score». По данным D.Q. Ni et al. [55], частота выявленного РЖ в группах среднего и высокого риска по «Li's score» была выше, чем при использовании методов ABC и New ABC.

Заключение

Разработка спектра тестов, пригодных для выявления основного предракового заболевания для рака желудка кишечного типа — атрофического гастрита базируется на фундаментальных достижениях онкологии, касающихся механизмов канцерогенеза и этапов развития опухоли в слизистой оболочке желудка.

Накопленные данные позволяют сделать однозначное заключение, что ансамбль из четырех серологических маркеров (PGI, PGII, G-17, антитела к *H. pylori*) позволяет со сравнительно высокой достоверностью выявлять предраковые заболевания желудка (хронический атрофический гастрит), а с учетом таких индивидуальных характеристик, как возраст, пол, вредные привычки и особенности питания, — группу высокого риска наличия рака желудка (предсказательная модель «Li's score»).

Таблица 5. Система оценки риска наличия рака желудка по предсказательной модели «Li's score» [64]

Table 5. System for assessing the risk of having gastric cancer using a predictive model "Li's score" [64]

Факторы риска, маркеры ***Risk factors, biomarkers***	**Риск наличия рака желудка (ОШ, 95% ДИ)** ***Gastric cancer risk (OR, 95% CI)***	**Баллы, соответствующие степени риска наличия рака желудка** ***Gastric cancer risk score***
Возраст, годы / ***Age, years***		
40–49	реф. зн. / *ref. value*	0
50–59	2,77 (1,72–4,47)	4
60–69	4,31 (2,69–6,89)	6
>69	8,67 (5,32–14,13)	9
Пол / ***Gender***		
женский / *female*	реф. зн. / *ref. value*	0
мужской / *male*	2,52 (1,92–3,30)	4
Маринованные овощи в рационе питания ***Pickled vegetables in the diet***		
редко / *rarely*	реф. зн. / *ref. value*	0
регулярно / *regularly*	1,49 (1,1–2,01)	2
Жареная еда / ***Fried food***		
редко / *rarely*	реф. зн. / *ref. value*	0
регулярно / *regularly*	1,71 (1,15–2,54)	2
Антитела к *H. pylor*i, EIU **Antibodies to *H. pylori, EIU***		
Серонегативные / *Seronegative* (<34)	реф. зн. / *ref. value*	0
Серопозитивные / *Seropositive* (≥34)	1,26 (1,12–1,62)	1
PGI/PGII		
≥3,89	реф. зн. / *ref. value*	0
<3,89	2,02 (1,41–2,9)	3
G-17, пмоль/л / *pmol/L*		
≤1,49	реф. зн. / *ref. value*	0
1,5–5,7	2,01 (1,33–3,0)	3
>5,7	2,84 (1,93–4,17)	4

Примечание: *ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал, реф. зн. — в пределах референсных значений, EIU (enzyme immunounits) — иммуноферментные единицы.*
Note: *OR — odds ratio, ref. value — within reference values, 95% CI — 95 % confidence interval, EIU — enzyme immunounits.*

Спектр выполненных клинических исследований позволяет заключить, что комплекс маркеров «PGI, PGII, G-17, антитела к *H. pylori*» адекватен для выявления атрофического гастрита тела и антрального отдела желудка, ассоциированных с инфицированием слизистой оболочки *H. pylori*. В настоящее время серологическое тестирование рекомендовано Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для выявления инфицированности *H. pylori* и атрофического гастрита. Вариации диагностических характеристик, которые демонстрируют данные разных авторов, с большой вероятностью обусловлены различиями в квалификации эндоскопистов, патоморфологов и оснащенностью эндоскопических отделений в разных странах.

В то же время еще не все вопросы, касающиеся разных аспектов использования серологического лабораторного тестирования для решения подобной задачи, на сегодняшний день решены. Так, в плане достижения оптимальной медицинской и экономической эффективности необходимо разработать критерии включения обследуемых лиц в скрининговые программы (бессимптомные лица, больные с диспепсиями, возраст, в том числе с учетом пола), которые могут отличаться в регионах с высокой и низкой заболеваемостью раком желудка, а также в странах с разным уровнем экономического развития. Так, в частности, для стран, сочетающих высокую плотность населения, высокую заболеваемость раком желудка и не самый высокий уровень жизни, выявление тяжелых случаев атрофического гастрита с кишечной метаплазией и фокусами раннего рака желудка может оказаться наиболее актуальной задачей. Возможности и ограничения серологического лабораторного тестирования в этом плане пока до конца не ясны.

Литература / References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.).* Злокачественные новообразования в России в 2023 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [*Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shakhzadova A.O. (eds).* Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)].
2. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. *Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., Freedman N.D., Kamangar F.* Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Prevent Biomarkers*. 2014;23(5):700–13. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
4. *Hamashima C.* Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13767–74. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13767
5. *Higashi T., Machii R., Aoki A., Hamashima C., Saito H.* Evaluation and revision of checklists for screening facilities and municipal governmental programs for gastric cancer and colorectal cancer screening in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(11):1021–30. DOI: 10.1093/jjco/hyq091
6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.).* Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [*Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shakhzadova A.O. (eds).* The state of oncology care in Russia in 2023. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)].
7. *Chiarello M.M., Fico V., Pepe G., Tropeano G., Adams N.J., Altieri G., et al.* Early gastric cancer: A challenge in Western countries. *World J Gastroentero*l. 2022;28(7):693–703. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.693
8. *Moss S.F.* The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;3(2):183–91. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001
9. *Duan Y., Xu Y., Dou Y., Xu D. Helicobacter pylori* and gastric cancer: Mechanisms and new perspectives. *J Hematol Oncol*. 2025;18(1):10. DOI: 10.1186/s13045-024-01654-2
10. *Waldum H., Mjønes P.* The central role of gastrin in gastric cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1176673. DOI: 10.3389/fonc.2023.1176673
11. *Correa P., Piazuelo M.B.* The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
12. *Shichijo S., Uedo N., Michida T.* Detection of early gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion.* 2022;103(1):54–61. DOI: 10.1159/000519838
13. *Loor A., Dumitraşcu D.L. Helicobacter pylori* infection, gastric cancer and Gastropanel. *Rom J Intern Med*. 2016;54(3):151–6. DOI: 10.1515/rjim-2016-0025
14. *Mäki M., Söderström D., Paloheimo L., Hendolin P., Suovaniemi O., Syrjänen K. Helicobacter pylori* (Hp) IgG ELISA of the new-generation GastroPanel® is highly accurate in diagnosis of Hp-infection in gastroscopy referral patients. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6387–98. DOI: 10.21873/anticanres.14660
15. *Koivurova O.P., Koskela R., Blomster T., Ala-Rämi A., Lumme H., Kettunen O., et al.* Serological biomarker panel in diagnosis of atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in gastroscopy referral patients: Clinical validation of the new-generation GastroPanel® test. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5527–37. DOI: 10.21873/anticanres.15366
16. *Tu H., Sun L., Dong X., Gong Y., Xu Q., Jing J., et al.* A serological biopsy using five stomach-specific circulating biomarkers for gastric cancer risk assessment: A multi-phase study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):704–15. DOI: 10.1038/ajg.2017.55
17. *Lee S.Y., Ahn Y.S., Moon H.W.* Comparison between the GastroPanel test and the serum pepsinogen assay interpreted with the ABC method-A prospective study. *Helicobacter*. 2024;29(1):e13056. DOI: 10.1111/hel.13056
18. *Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., Sillakivi T., Sipponen P., Härkönen M., et al.* GastroPanel® biomarker assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–104. DOI: 10.21873/anticanres.13218
19. *Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J., Sipponen P., Nyhlin H., Talley N.J., et al.* Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(12):1448–55. DOI: 10.1080/00365520802273025
20. *Duan S., Rico K., Merchant J.L.* Gastrin: From physiology to gastrointestinal malignancies. *Function (Oxf)*. 2021;3(1):zqab062. DOI: 10.1093/function/zqab062
21. *Syrjänen K.* A panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5133–44. DOI: 10.21873/anticanres.11083
22. *Xu Y., Miremadi A., Link A., Malfertheiner P., Fitzgerald R.C., Bornschein J.* Feasibility of combined screening for upper gastrointestinal adenocarcinoma risk by serology and Cytosponge testing: The SUGAR study. *J Clin Pathol*. 2019;72(12):825–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205700
23. *Paloheimo L., Tiusanen T., Suovaniemi O., SyrjÄnen K.* Serological biomarker test (GastroPanel®) in the diagnosis of functional gastric disorders, *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis in patients examined for dyspeptic symptoms. *Anticancer Res*. 2021;41(2):811–9. DOI: 10.21873/anticanres.14833
24. *Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В.* Распространенность и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori*-инфекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;9:8–13. [*Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Ragino Yu., Scherbakova L.V.* Prevalence and peculiarity of corpus atrophic gastritis in population with high level of *Helicobacter pylori* infection. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2016;9:8–13 (In Russ.)].
25. *Bakulina N., Tikhonov S., Malkov V., Vorobyev S., Belyakov I., Peshkova N., et al.* Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by serological biomarker test (GastroPanel®). *Anticancer Res*. 2022;42(3):1517–26. DOI: 10.21873/anticanres.15624
26. *Zagari R.M., Rabitti S., Greenwood D.C., Eusebi L.H., Vestito A., Bazzoli F.* Systematic review with meta-analysis: Diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657–67. DOI: 10.1111/apt.14248
27. *Romańczyk M., Osmola M., Link A., Druet A., Hémont C., Martin J., et al.* Non-invasive markers for the detection of gastric precancerous conditions. *Cancers (Basel)*. 2024;16(12):2254. DOI: 10.3390/cancers16122254
28. *Chapelle N., Petryszyn P., Blin J., Leroy M., Le Berre-Scoul C., Jirka I., et al.* A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel®) for the diagnosis of atrophic gastritis: A prospective, multicenter study in a low gastric cancer incidence area. *Helicobacter*. 2020;25(5):e12727. DOI: 10.1111/hel.12727
29. *Lombardo L., Leto R., Molinaro G., Migliardi M., Ravarino N., Rocca R., et al.* Prevalence of atrophic gastritis

in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(9):1327–32. DOI: 10.1515/CCLM.2010.256
30. *Tu H., Sun L., Dong X., Gong Y., Xu Q., Jing J., et al.* Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: A longitudinal study. *Int J Cancer*. 2015;136(2):425–34. DOI: 10.1002/ijc.29005
31. *Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O.A., Araslanova E.I., Eklund C., Hendolin P., et al.* Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis in a population-based screening with serum biomarker panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4129–38.
32. *Sánchez-López J.Y., Díaz-Herrera L.C., Rizo-de la Torre L.D.C.* Pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17, and *Helicobacter pylori* serological biomarkers in the diagnosis of precursor lesions of gastric cancer. *Arch Med Sci*. 2024;20(3):1016–21. DOI: 10.5114/aoms/189971
33. *Grad C., Pop A., Gaborean E., Grad S., Dumitrascu D.* Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis. *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1347. DOI: 10.3892/etm.2021.10782
34. *Valle Muñoz J., Artaza Varasa T., López Pardo R., Rodríguez Merlo R., Pérez Grueso M.J., Martín Escobedo R., et al.* Serological diagnosis of atrophic gastritis with a combination of pepsinogen I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(10):567–71. (In Spanish). DOI: 10.1157/13112584
35. *McNicholl A.G., Forné M., Barrio J., De la Coba C., González B., Rivera R., et al.; Helicobacter pylori Study Group of Asociación Española de Gastroenterología (AEG).* Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepato*l. 2014;26(9):941–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000132
36. *Taniyama Y., Katanoda K., Charvat H., Hori M., Ohno Y., Sasazuki S., et al.* Estimation of lifetime cumulative incidence and mortality risk of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(11):1097–102. DOI: 10.1093/jjco/hyx128
37. *Coelho M.C.F., Ribeiro H.G., Gomes C.G.O., Marinho F.P., Barbosa A.J.A., Coelho L.G.V. Helicobacter pylori* chronic gastritis on patients with premalignant conditions: OLGA and OLGIM evaluation and serum biomarkers performance. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(1):39–47. DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-08
38. *Ogutmen Koc D., Bektas S.* Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J*. 2022;98(1160):441–5. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139183
39. *Peitz U., Wex T., Vieth M., Stolte M., Willich S., Labenz J., et al.* Correlation of serum pepsinogens and gastrin-17 with atrophic gastritis in gastroesophageal reflux patients: A matched-pairs study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):82–9. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06413.x
40. *Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В. и др.* Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):24–32. [*Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.B., Cherdyntseva N.V., et al.* Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):24–32. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32
41. *Gašenko E., Bogdanova I., Sjomina O., Aleksandraviča I., Kiršners A., Ancāns G., et al.* Assessing the utility of pepsinogens and gastrin-17 in gastric cancer detection. *Eur J Cancer Prev*. 2023;32(5):478–84. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000791
42. *Dondov G., Amarbayasgalan D., Batsaikhan B., Badamjav T., Batbaatar B., Tuvdenjamts B., et al.* Diagnostic performances of pepsinogens and gastrin-17 for atrophic gastritis and gastric cancer in Mongolian subjects. *PLoS One*. 2022;17(10):e0274938. DOI: 10.1371/journal.pone.0274938
43. *Nejadi-Kelarijani F., Roshandel G., Semnani S., Ahmadi A., Faghani B., Besharat S., et al.* Diagnostic values of serum levels of pepsinogens and gastrin-17 for screening gastritis and gastric cancer in a high risk area in northern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7433–6. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7433
44. *Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y., et al.* Stomach-specific iomarkers (GastroPanel) can predict the development of gastric cancer in a Caucasian population: A longitudinal nested case-control study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016;36(1):247–53.
45. *Terasawa T., Nishida H., Kato K., Miyashiro I., Yoshikawa T., Takaku R., et al.* Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in eastern Asians: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109783. DOI: 10.1371/journal.pone.0109783
46. *Kim G.H., Bang S.J., Ende A.R., Hwang J.H.* Is screening and surveillance for early detection of gastric cancer needed in Korean Americans? *Korean J Int Med*. 2015;30(6):747–58. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.747
47. *Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F., et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
48. *Miki K.* Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — "ABC method". *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(7):405–14. DOI: 10.2183/pjab.87.405
49. *Kishikawa H., Kimura K., Takarabe S., Kaida S., Nishida J. Helicobacter pylori* antibody titer and gastric cancer screening. *Dis Markers*. 2015;2015:156719. DOI: 10.1155/2015/156719
50. *Kishino T., Oyama T., Tomori A., Takahashi A., Shinohara T.* Usefulness and limitations of a serum screening system to predict the risk of gastric cancer. *Intern Med*. 2020;59(12):1473–80. DOI: 10.2169/internalmedicine.3521-19
51. *Kishikawa H., Nakamura K., Takarabe S., Katayama T., Sasaki A., Miura S., et al.* Clinical characteristics of patients with previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis. *Cureus*. 2024;16(6):e63368. DOI: 10.7759/cureus.63368
52. *Kotachi T., Ito M., Yoshihara M., Boda T., Kiso M., Masuda K., et al.* Serological evaluation of gastric cancer risk based on pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody: Relationship to endoscopic findings. *Digestion*. 2017;95(4):314–8. DOI: 10.1159/000477239
53. *Cho J.H., Jin S.Y., Park S.* Scoring model for discriminating gastric cancer risk in patients with negative serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* antibody results. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(12):3345–53. DOI: 10.1111/jgh.15630
54. *Nagasaki N., Ito M., Boda T., Kotachi T., Takigawa H., Oka S., et al.* Identification of Helicobacter pylori-related gastric cancer risk using serological gastritis markers and endoscopic findings: A large-scale retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):299. DOI: 10.1186/s12876-022-02381-z
55. *Ni D.Q., Lyu B., Bao H.B., Jin H.F., Zhao J., Xu Y., et al.* Comparison of different serological methods in screening early gastric cancer. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019;1;58(4):294–300. [In Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.04.011
56. *Yamaguchi Y., Nagata Y., Hiratsuka R., Kawase Y., Tominaga T., Takeuchi S., et al.* Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — The ABC method. *Digestion*. 2016;93(1):13–8. DOI: 10.1159/000441742
57. *Baek S.M., Kim N., Kwon Y.J., Lee H.S., Kim H.Y., Lee J., et al.* Role of serum pepsinogen II and *Helico-*

bacter pylori status in the detection of diffuse-type early gastric cancer in young individuals in South Korea. *Gut Liver*. 2020;14(4):439–49. DOI: 10.5009/gnl19091
58. *Li P., Li Z., Linghu E., Ji J.; Society of Digestive Endoscopy of the Chinese Medical Association, Colorectal Surgery Group of the Chinese Medical Association, Chinese Association of Gastroenterologists & Hepatologists, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Chinese Medical Journal Clinical Practice Guideline Collaborative.* Chinese national clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of early gastric cancer. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(8):887–908. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003101
59. *Chinese Society of Digestive Endoscopy.* Consensus on screening and endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer in China (Changsha, 2014). *Zhong hua Xiao Hua Nei Jing Za Zhi.* 2014;31(7):361–77.
60. *Hu Y., Bao H., Jin H., Zhao J., Xu Y., Huang X., et al.* Performance evaluation of four prediction models for risk stratification in gastric cancer screening among a high-risk population in China. *Gastric Cancer.* 2021;24(6):1194–202. DOI: 10.1007/s10120-021-01204-6
61. *Li M.Y., Zhang D.Q., Lu X., Chen W.C.* Comparison of two serological methods in screening gastric cancer and its precancerous condition. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2018;57(12):907–11. [In Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.006
62. *Liu X.M., Ma X.Y., Liu F., Liu Z.L., Tang X.Y., Ji M.Z., et al.* Gastric cancer screening methods: A comparative study of the Chinese New Gastric Cancer Screening Score and Kyoto classification of gastritis. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:7639968. DOI: 10.1155/2022/7639968
63. *Cai Q., Zhu C., Yuan Y., Feng Q., Feng Y., Hao Y., et al.; Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA).* Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: A nationwide multicentre study. *Gut*. 2019;68(9):1576–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317556
64. *Li L., Ni J., Sun S., Zha X., Li R., He C.* Clinical applicability of a new scoring system for population-based screening and risk factors of gastric cancer in the Wannan region. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):306. DOI: 10.1186/s12876-022-02384-w

Сведения об авторах

Сергеева Наталья Сергеевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prognoz.01@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7406-9973

Рябцева Валерия Игоревна — клинический ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valeryappv@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3174-7695

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

Кармакова Татьяна Анатольевна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kalmar123@yandex.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8017-5657

Information about the authors

Natalia S. Sergeeva — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: prognoz.01@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7406-9973

Valeriia I. Ryabtseva — Clinical Resident at the Endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: valeryappv@gmail.com;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3174-7695

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8101-2155

Tatiana A. Karmakova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: kalmar123@yandex.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8017-5657

Алентов Игорь Игоревич* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igoralentov@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5920-5823

Igor I. Alentov* — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: igoralentov@gmail.com;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5920-5823

Маршутина Нина Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nin.mars@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2997-4936

Nina V. Marshutina — Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: nin.mars@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2997-4936

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
Контактная информация: kaprin@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre; General Director, National Medical Research Radiological Centre; Head of the Department of Oncology and Roentgenology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: kaprin@mail.ru;
249036, Obninsk, Koroleva str., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Вклад авторов

Концепция и формулирование обзора литературы: Сергеева Н.С., Пирогов С.С., Каприн А.Д.
Сбор и обработка материалов: Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Пирогов С.С., Кармакова Т.А., Маршутина Н.В.
Написание текста: Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Кармакова Т.А., Алентов И.И.
Редактирование: Сергеева Н.С., Каприн А.Д.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Пирогов С.С., Маршутина Н.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Sergeeva N.S., Pirogov S.S., Kaprin A.D.
Collection and processing of the material: Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Karmakova T.A., Marshutina N.V.
Writing of the text: Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Karmakova T.A., Alentov I.I.
Editing: Sergeeva N.S., Kaprin A.D.
Proof checking and approval with authors: Pirogov S.S., Marshutina N.V.

Поступила: 27.05.2025 Принята: 26.08.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 27.05.2025 Accepted: 26.08.2025 Published: 31.10.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-85-99
UDC 616.33-006.6-097

CC BY NC ND

Serological Tests for Detection of Gastric Precancerous Lesions and Gastric Cancer

Natalia S. Sergeeva[1], Valeriia I. Ryabtseva[1], Sergey S. Pirogov[1], Tatiana A. Karmakova[1], Igor I. Alentov[1]*, Nina V. Marshutina[1], Andrey D. Kaprin[1,2,3]

[1] *P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation*
[2] *National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation*
[3] *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation*

Aim: to present current information on serological screening approaches for precancerous gastric diseases and early gastric cancer.
Key points. Gastric cancer is one of the most common malignant tumors. Advanced stage of the tumor at the time of diagnosis determines an unfavorable prognosis in a significant proportion of patients. A real strategy for reducing both the incidence of gastric cancer and mortality rate is the introduction of cost-effective screening methods for atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) as a precancerous condition of the stomach. As an alternative to endoscopic examination of the stomach, approaches based on the evaluation of serological markers associated with *H. pylori* infection and reflecting the state of the gastric mucosa are currently proposed for laboratory screening: serum levels of antibodies to *H. pylori*, pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin 17. Tests combining these markers, GastroPanel®, ABC and New ABC methods, as well as some of their modifications, are currently being widely studied as a tool for atrophic gastritis or gastric cancer risk group selection for further endoscopic examination.
Conclusion. An ensemble of serological markers, pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin 17, and antibodies to *H. pylori,* allows for identifying atrophic gastritis with relatively high reliability, and considering additional factors, a high-risk group for the presence of gastric cancer. To achieve optimal medical and economic efficiency, it is necessary to improve the criteria for interpreting test results and including subjects in screening programs.
Keywords: gastric cancer, chronic atrophic gastritis, serological markers
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Karmakova T.A., Alentov I.I., Marshutina N.V., Kaprin A.D. Serological Tests for Detection of Gastric Precancerous Lesions and Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):85–99. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-85-99

Серологические тесты для выявления предраковых заболеваний и рака желудка

Н.С. Сергеева[1], В.И. Рябцева[1], С.С. Пирогов[1], Т.А. Кармакова[1], И.И. Алентов[1]*, Н.В. Маршутина[1], А.Д. Каприн[1,2,3]

[1] *Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация*
[3] *ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация*

Цель: представить актуальные сведения о подходах к серологическому скринингу предрака и раннего рака желудка.
Основные положения. Рак желудка — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. Распространенность опухолевого процесса на этапе первичной диагностики определяет неблагоприятный прогноз у значительной части больных. Реальной стратегией снижения как заболеваемости раком желудка, так и смертности от него является внедрение экономически целесообразных методов скрининга атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), как предракового состояния желудка. В качестве альтернативы эндоскопическому исследованию для лабораторного скрининга атрофического гастрита сегодня предлагаются подходы, основанные на определении серологических маркеров, связанных с хеликобактерной инфекцией и отражающих состояние слизистой оболочки желудка: сывороточного уровня антител к *H. pylori*, пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17. Комплексные тесты, включающие эти маркеры, — «ГастроПанель®», методы ABC и New ABC, а также некоторые их модификации в настоящее

время широко исследуются как инструмент формирования группы риска наличия атрофического гастрита и рака желудка для дальнейшего эндоскопического обследования.
Заключение. Ансамбль из серологических маркеров (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17, антитела к *H. pylori*) позволяет со сравнительно высокой достоверностью выявлять хронический атрофический гастрит, а с учетом дополнительных факторов — группу высокого риска наличия рака желудка. Для достижения оптимальной медицинской и экономической эффективности необходимо совершенствование критериев интерпретации результатов тестов и включения обследуемых лиц в скрининговые программы.
Ключевые слова: рак желудка, хронический атрофический гастрит, серологические маркеры
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Пирогов С.С., Кармакова Т.А., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. Серологические тесты для выявления предраковых заболеваний и рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):85–99. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-85-99

Introduction

Gastric cancer (GC) is the sixth most prevalent form of cancer in Russia and worldwide. The 5-year survival rate of patients diagnosed with gastric cancer in most countries is less than 20 % [3]. This is attributable to the late detection of cancer, with more than one third of cases being first diagnosed at stages III–IV of the tumor process [1].

The principal risk factor for the development of intestinal-type GC, the predominant tumour variant among neoplasms of this localization, is chronic atrophic gastritis (AG), a disease characterised by inflammation of the mucosa leading to gastric gland atrophy. The identification and treatment of chronic AG has been identified as a viable method of reducing both the incidence and mortality of GC. Japan, a country with an extremely high prevalence of cancer, provides a pertinent case study. Between 1975 and 2005, the implementation of total endoscopic control of precancerous lesions resulted in a 50 % reduction in mortality from this specific type of tumour in male patients [4]. In Japan, the proportion of early-stage cancer cases that can be treated by minimally invasive endoscopic techniques with a favourable long-term prognosis and good quality of life is 70 % [5], whereas in most other countries it does not exceed 20 % [6, 7].

However, the use of gastroscopy as a reliable method of early diagnosis of gastric precancerous conditions necessitates modern equipment and highly qualified specialists, incurring significant costs even for developed countries with a high incidence of GC. This requires the exploration of cost-effective diagnostic methodologies for the detection of precancerous lesions and/or early-stage GC.

It is widely accepted that chronic *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is a primary contributing factor to chronic AG [8]. The cytotoxins produced by the bacterium are responsible for the death of the epithelial cells, the destruction of the epithelial layer, and the subsequent inflammatory reaction. Proinflammatory cytokines have been demonstrated to activate signaling pathways in epithelial cells, resulting in increased division intensity, suppression of apoptosis, and induction of epithelial-mesenchymal transition [9]. Oxidative stress and virulence factors of *H. pylori* have been demonstrated to directly lead to cellular DNA damage and genomic instability [9]. The hypoacidic state of the stomach, resulting from glandular atrophy and urease activity of *H. pylori*, has been shown to stimulate gastrin 17 (G-17) secretion. This, in turn, has been demonstrated to influence the pathogenesis of stomach cancer [10].

Serological markers associated with these pathological conditions, in various combinations, are now proposed for laboratory screening of *H. pylori* infection and atrophic gastritis as a precancerous gastric condition. The aforementioned markers encompass antibodies to *H. pylori*, as well as blood levels of pepsinogen I (PGI), pepsinogen II (PGII) and gastrin 17 (G-17).

Serologic laboratory tests for the detection of atrophic gastritis

Antibodies to Helicobacter pylori

The prolonged persistence of *H. pylori* in the gastric mucosa has been well-documented as a risk factor for the development of noncardiac intestinal-type GC [11]. However, *H. pylori* does not act as a direct carcinogen, since the eradication of long-term persistent *H. pylori* does not reduce the probability of developing gastric cancer [12]. IgG antibodies to *H. pylori* serve as an indicator of current or past *H. pylori* infection.

The *H. pylori* antibody test system, used in serological tests, in particular, GastroPanel® (see below), demonstrates 91–99.9 % coincidence with histological conclusions about the presence of the pathogen [13–15]. The area under the curve (AUC) when compared with histology is 0.993 [15].

Pepsinogen I

PGI is a proteolytic enzyme, a precursor of pepsin, which is synthesized by the chief and neck cells of the glands of the stomach floor and body. Most of this substance is excreted into the gastric lumen, where it undergoes conversion to pepsin in the presence of hydrochloric acid. It has been determined that only a negligible proportion of PGI is released into circulation [13]. The correlation between the amount of PGI in the blood and the number of principal cells in the gastric mucosa is significant. During the development of *H. pylori*-associated AG, the concentration of PGI in the circulation decreases linearly [16]. Furthermore, the level of PGI in blood is influenced by ulcerogenic agents such as aspirin and smoking [17].

Pepsinogen II

PGII is produced by chief and neck gland cells of the body and antral glands of the stomach, as well as by Brunner's gland cells of the proximal duodenum. PGII, as well as PGI, is activated by hydrochloric acid [13]. Serum levels of PGII have been shown to be elevated in gastritis of various etiologies, including infectious (e.g. *H. pylori*), parasitic, and biliary (with biliary reflux), which is also implicated in the pathogenesis of intestinal-type GC [18].

As the progression of AG occurs, the PGI/II ratio decreases linearly [19].

Gastrin 17 (G-17)

Gastrin is a peptide hormone produced by G-cells in the pyloric portion of the stomach, duodenum and pancreas. Its main function is to stimulate the secretion of hydrochloric acid by the parietal cells of the glands of the gastric body. In addition, gastrin partially stimulates the production of pepsinogens by the parietal cells of the gastric glands [16, 20]. A mixture of different molecular weight gastrins is released from the G-cells into the circulation, including G-71, -52, -34, -17, -14, and -6, which are formed as a result of post-translational modification of pre-progastrin. In healthy humans, gastrin 17 (G-17) predominates in plasma [10, 18, 21].

The target of G-17 in the stomach are enterochromaffin-like cells, which have cholecystokinin receptors (CCK2R) that bind gastrin. In response to gastrin stimulation, enterochromaffin-like cells produce and release histamine into the circulation, which binds to its receptors on parietal cells and activates their secretion of hydrochloric acid [10, 20].

One of the main reasons for increased circulating G-17 levels is insufficient hydrochloric acid secretion, especially in cases of *H. pylori*-associated AG. This condition is characterised by the death of both parietal and principal cells and is often accompanied by an antacid ('acid-free') stomach [10, 15, 18, 20]. Additionally, high G-17 levels may result from autoimmune AG.

Low G-17 levels may indicate the presence of AG in the antral region when *H. pylori* is detected or increased hydrochloric acid secretion in the absence of *H. pylori*, which is associated with an increased risk of peptic ulcer disease and Barrett's oesophagus [10, 16, 20, 22].

Serological tests in the detection of gastric precancerous conditions

The GastroPanel® (Biohit Oyj, Finland) [21] is a complex of four markers, mainly used in European studies.

Serological laboratory tests are designed to detect gastric mucosal atrophy, which is a precursor of intestinal-type GC. The aim is to identify patients with precancerous lesions and monitor them for early-stage GC diagnosis and treatment, which could reduce mortality in this category of cancer patients.

Based on the analysis results, the software of the above-mentioned manufacturer issues one of the eight conclusions listed and corresponding recommendations. These recommendations are based on stochastic algorithms and the use of certain discriminatory levels of four markers (Table 1).

Serological laboratory tests distinguish 8 profiles of gastric mucosa condition (five main and

Table 1. Diagnostic levels of biomarkers
Таблица 1. Диагностические уровни маркеров

Biomarker ***Маркер***	**Unit of measurement** ***Единица измерения***	**Normal values** ***Норма***	**Abnormal values** ***Не норма***
Antibodies to *H. pylori* *Антитела к H. pylori*	EIU	≤30	>30
PGI	μg/L / *мкг/л*	30–160	<30
PGII	μg/L / *мкг/л*	3–15	<3
PGI/PGII	rel. units / *отн. ед.*	3–20	<3
G-17b	pmol/L / *пмоль/л*	1–7	<1, >7

Table 2. Diagnostic categories of test results (adap. from [13, 18])
Таблица 2. Диагностические категории результатов тестов (адапт. по [13, 18])

GastroPanel® biomarkers ***Маркеры «ГастроПанели®»***				**Conclusion on the gastric mucosa condition** ***Заключение о состоянии слизистой оболочки желудка***	**Recommendations** ***Рекомендации***
H. pylori	**PGI**	**PGI/PGII**	**G-17**		
–	N	N	N	Healthy mucosa (no atrophy, no *H. pylori* infection) *Здоровая слизистая оболочка (без атрофии и H. pylori)*	–
+	N	N	N	*H. pylori*-associated gastritis *Хеликобактерный гастрит*	· *H. pylori* eradication is recommended *Рекомендуется эрадикация H. pylori* · Gastroscopy at physician's discretion *Гастроскопия — по усмотрению врача*
+/–	Below N *Ниже N* and/or *и/или*	Below N *Ниже N*	Above N *Выше N*	Atrophic gastritis of the corpus and antrum. Hypochlorhydria or achlorhydria of the stomach *Атрофический гастрит тела и дна желудка. Гипохлоридный или ахлоридный желудок*	· High risk of gastric cancer *Высокий риск развития рака желудка* · Gastroscopy is recommended *Рекомендуется гастроскопия*
–	N	N	Below N *Ниже N*	Atrophic gastritis of the antrum or hydrochloric acid hypersecretion *Атрофический гастрит антрального отдела или повышенная секреция соляной кислоты*	· High risk of gastric cancer and gastric/duodenum ulcer *Высокий риск развития рака желудка и язвы желудка/двенадцатиперстной кишки* · Gastroscopy is recommended *Рекомендуется гастроскопия*
+/–	Below N *Ниже N* and/or *и/или*	Ниже N *Below N*	Below N *Ниже N*	Atrophic pangastritis *Атрофический пангастрит*	· High risk of gastric cancer *Высокий риск развития рака желудка* · Gastroscopy is recommended *Рекомендуется гастроскопия*
–	N or above N *N или повышен*	N	Below N *Ниже N*	Decreased hydrochloric acid secretion (for example, due to taking PPI) *Пониженная секреция соляной кислоты (например, на фоне ИПП)*	· Gastroenterologist consultation *Консультация гастроэнтеролога*
–	N	N	Below N *Ниже N*	Increased hydrochloric acid secretion *Повышенная секреция соляной кислоты*	· Gastroenterologist consultation *Консультация гастроэнтеролога*
–	Above N *Выше N*	N	Above N *Выше N*	Short break (4–10 days) in PPIs taking *Краткий перерыв (4–10 дней) в приеме ИПП*	–

Notes: *N — norm, PPI — proton pomp inhibitors.*
Примечание: *N — норма, ИПП — ингибиторы протонной помпы.*

three additional) according to the morphological classification of gastritis USS (Update Sydney System) [13, 18, 23]. The main diagnostic categories are as follows: 1) mucosa without atrophy or *H. pylori* infection; 2) non-atrophic *H. pylori* gastritis; 3) AG of the gastric body and fundus (including autoimmune AG); 4) antral AG or increased hydrochloric acid secretion; and 5) atrophic pangastritis. To identify the autoimmune nature of AG (Group 3), antibodies to parietal cells, Castle's intrinsic factor [10, 16, 21] and (in some studies) antibodies to thyroid peroxidase and the level of vitamin B_{12} are assessed in the blood serum [24, 25].

Based on conclusions 3–5, a risk group for the development of GC is formed, requiring further investigation (upper endoscopy) and subsequent monitoring (Table 2).

The three additional diagnostic categories of serological markers are increased and decreased hydrochloric acid secretion, and a profile of markers characteristic of a short-term interruption to proton pump inhibitors intake (Table 2).

According to the meta-analysis by R.M. Zagari et al. [26], the sensitivity of serological laboratory tests in detecting AG in asymptomatic individuals is 74.7 %, with a specificity of 95.6 % and a negative predictive value of 91 %. Data systematised by M. Romańczyk et al. [27] show that the sensitivity achieved in detecting AG varies significantly across studies from different countries using identical marker threshold levels: from 39.9 % with a specificity of 93.4 % in France (a country with a low incidence of AG) to 80.6 % with a specificity of 48.8 % in Taiwan (a country with a high incidence of AG). It should be noted that the meta-analyses [21, 27] included studies in which the authors used the recommended discriminatory levels of markers, whereas the systematic review discusses studies in which the authors used different discriminatory levels based on the objectives of the study and the results of the receiver operating characteristic (ROC) analysis [27].

A meta-analysis and a systematic review by K. Syrjänen et al. [18, 21] showed that GastroPanel® is more effective at detecting gastric body AG than antral AG. The sensitivity and specificity of GastroPanel® for gastric body AG were 70.2 and 93.9 % respectively, and for antral AG they were 51.6 and 84.1 %. These results are as expected since the antral AG marker profile (low G-17 with normal values for the other markers) is also observed in a hyperacidic stomach without antral atrophy (Table 2).

It should be emphasized that the conclusion based on the results of serological testing about the absence of atrophy and *H. pylori* has high sensitivity and specificity — 89–94 % and 92–95 % respectively [19, 29].

Results of the assessment in asymptomatic populations

According to the results of a study using serological tests in asymptomatic populations of people in the United States concluded that screening for gastric precancerous lesions reduces gastric cancer mortality by 27 %, with the same effectiveness as mammography in women aged 50–59 (cit. from [30]).

The frequency of detection of gastric body AG using laboratory tests confirmed by upper endoscopy and morphological studies of biopsy specimens, according to the results of meta-analysis by K. Syrjänen et al., is 0.3 %, while antral AG detection is 0.2 % [21]. In Russia, the detection rates were 7.5 % for gastric body AG, 23 % for antral AG and 1 % for atrophic pangastritis, with an overall concordance rate with upper endoscopy of 82.5 % [31]. Other Russian researchers found that the laboratory tests conclusion about the presence of AG coincided with the morphological conclusion in 95.2 % of cases [25].

Overall, all authors agree that the GastroPanel® is an effective method for detecting AG in asymptomatic populations. However, the low frequency of AG makes it necessary to clarify the inclusion criteria for asymptomatic individuals in screening programmes for economic reasons.

Results of the study in populations of subjects with dyspepsia

As expected, the frequency of AG detection was higher in patients with dyspepsia than in asymptomatic populations, ranging from 10.2 % in Finland to 65 % in Romania. Approximately half of those examined patients were infected with *H. pylori* (Table 3). All cases of AG identified were confirmed morphologically using biopsy specimens taken during EGDS. The diagnostic characteristics of available serological laboratory tests (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and the area under the curve for individual markers) vary greatly between studies. According to the authors, this is related to the qualifications and equipment of endoscopists and morphologists. Table 3 summarizes a few typical studies. Most authors conclude that serological testing is an excellent tool for examining patients with dyspepsia, as the results allow for the selection of a risk group for referral for an upper endoscopy. In this regard, the results of

Table 3. Detection rate of atrophic gastritis in the population of patients with dyspepsia
Таблица 3. Частота выявления атрофического гастрита в популяции пациентов с диспепсией

Source ***Источник***	**Country** ***Страна***	**AG detection rate, %** ***Частота АГ, %***	**HP detection rate, %** ***Частота HP+, %***	**Additional information** ***Дополнительная информация***
[15]	Finland *Финляндия*	10.2 %		Match with histology / *Совпадение с гистологией* — 92.4 % AUC for PGI / *AUC для PGI* — 0.952 AUC for PGI/PGII / *AUC для PGI/PGII* — 0.998 AUC for HP+ / *AUC для HP+* — 0.993
[29]	Italy *Италия*	16 % (AGC / *АГТ* — 10 %, AGA / *АГА* — 3.6 %, panAG / *панАГ* — 2.4 %)		Match with histology for AGC / *Совпадение с гистологией для АГТ* — 94 % Sensitivity / *Чувствительность* — 80 % Specificity / *Специфичность* — 96 %
[32]	Mexico *Мексика*	14 %	49.6 %	–
[33]	Romania *Румыния*	65 %	51 %	Sensitivity / *Чувствительность* — 50 % Specificity / *Специфичность* — 80 % PPV / *ППЗ* — 25 %, NPV / *ОПЗ* — 92 %
[34]	Spain *Испания*	6 %		Sensitivity / *Чувствительность* — 87.5 % Specificity / *Специфичность* — 100 %
[35]	Spain *Испания*	17 % (AGC / *АГТ* — 6 %, AGA / *АГА* — 7 %, panAG / *панАГ* — 4 %)	51 %	No differences in PGI and PGI/PGII in the presence or absence of AG / *Нет различий PGI и PGI/PGII при наличии и отсутствии АГ* Sensitivity / *Чувствительность* — 50 % Specificity / *Специфичность* — 80 % PPV / *ППЗ* — 25 %, NPV / *ОПЗ* — 92 %

Notes: *AG — atrophic gastritis, AGA — atrophic gastritis of gastric antrum, AGC — atrophic gastritis of gastric corpus, panAG — atrophic pangastritis, NPV — negative prognostic value, PPV — positive prognostic value, HP — Helicobacter pylori.*
Примечания: *АГ — атрофический гастрит, АГА — атрофический гастрит антрального отдела, АГТ — атрофический гастрит тела желудка, панАГ — атрофический пангастрит, ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость, ППЗ — положительная прогностическая значимость, HP — Helicobacter pylori.*

L. Lombardo et al. [29] are noteworthy, as they found atrophic pangastritis in individuals under 30 years of age (12 % of all patients with atrophic pangastritis), which could lower the recommended minimum age for the use of laboratory testing (usually over 40 years). However, in individual studies from Spain [35] and Iran [36], the authors concluded that laboratory diagnostics using markers PGI, PGII, G-17, and antibodies to *H. pylori* do not accurately predict the presence of AG. In particular, PGI, PGII and PGI/PGII levels were not significantly different in the presence or absence of AG.

Serological diagnostics using markers of PGI, PGII, G-17, antibodies to H. pylori in the detection of gastric mucosal atrophy of varying severity

The question of whether it is possible to differentiate between AG of varying severity using serological laboratory testing is a natural one, as its solution will allow for the identification of a group of subjects with an extremely high risk of developing GC, for the purpose of conducting a precision endoscopic examination and subsequent monitoring. Nevertheless, the question remains unresolved. So, M.C.F. Coelho et al. (Brazil) [37] stratified 41 patients with AG detected by laboratory screening according to the severity of atrophy as per the OLGA and OLGIM (morphological classification) systems into the groups of low and high risk of gastric cancer development. The authors concluded that biomarkers PGI, PGII, G-17 and antibodies to *H. pylori* do not distinguish between these groups. The concordance of OLGA and OLGIM conclusions in this study was 85.4 %. A Romanian study of patients with dyspepsia yielded similar results, with 65 % of subjects diagnosed with AG [33]. The authors found no differences in the levels of PGI, PGII, G-17 and antibodies to *H. pylori* at different locations of atrophy, as well as in the presence and absence of intestinal metaplasia.

At the same time, according to a study conducted in France [28], it was found that serological

laboratory testing has almost twice the sensitivity in diagnosing severe atrophy compared to mild atrophy (61.0 % vs. 39.9 %). Furthermore, an analysis of Finnish authors revealed that the area under the curve (AUC) for differentiating moderate and severe dysplasia by PGI levels was 0.952 (95 % CI: 0.891–1.000), and by PGI/PGII levels was 0.998 (95 % CI: 0.996–1.000) [15]. It is evident that the serological panel is capable of distinguishing between varying degrees of dysplasia with a high level of confidence. The data of D. Ogutmen Koc and S. Bektas [38] demonstrated an inverse and significant correlation between PGI and PGI/PGII, and the severity of atrophy in the stomach. The authors hypothesize that the combined use of serum pepsinogen determination and OLGA/OLGIM staging can provide useful information for differential diagnosis and risk assessment of gastric cancer.

Study using serological laboratory tests in patients with gastroesophageal reflux disease

U. Peitz et al. [39] examined the blood serum of GERD patients enrolled in the ProGERD program. They found a significant negative correlation between PGI levels and gastric body AG presence, though no antral AG cases were identified in this patient group. Overall, serological testing had a sensitivity of 32 % and a specificity of 70 % in identifying AG in GERD patients, leading the authors to conclude that its use in this category of patients is inappropriate.

Study using serological laboratory tests in patients with gastric cancer

To identify additional applications for the serological testing, several authors have studied its use in patients with GC.

A.V. Belkovets et al. (Russia) [40] examined markers of PGI, PGII, G-17 and antibodies to *H. pylori* in 85 cancer patients and demonstrated that, according to serological test results, fundal atrophy occurred in 43.2 % of cases. Meanwhile, the average marker values in this cancer patient group were within the reference intervals. The authors found no differences in the test results between groups differing in tumor morphology, differentiation degree, stomach location and disease stage.

Similar data were obtained by E. Gašenko et al. (Latvia) [41] in a study of 481 patients with GC, in which the serological testing was used. The values of PGI, PGII, G-17 and antibodies to *H. pylori* markers were assessed using a cut-off developed for the detection of AG. Of the examined patients, 74 % were *H. pylori*-positive, 32.4 % had PGI/PGII <3.0, 12.2 % had a G-17 level <1.0 pg/mL, and only 1.2 % had abnormal values for all three markers. No correlation was found between abnormal values and the histological type of tumor (intestinal or diffuse) or its anatomical localization in the stomach. The authors concluded that most GC patients have normal levels of pepsinogen and G-17, and that these markers are not useful for GC screening in the European population. In our opinion, however, these data require verification because, at least in the case of small diffuse-type GC that has developed against a background of significant atrophic changes, the results of serological laboratory tests should indicate the presence of chronic atrophic gastritis.

Researchers in Spain compared the results of the serological test in patients with dyspepsia (n = 47) and gastric cancer (n = 9). AG was more prevalent among GC patients than among dyspepsia patients (56 % vs. 6 %). The sensitivity and specificity of the serological test for detecting AG were 87.5 % and 100 %, respectively. PGI, PGII, G-17 and antibodies to *H. pylori* markers remained normal in four out of nine cases of GC that were not related to AG. This is to be expected, since these markers are primarily sensitive to atrophic mucosal changes and are not designed to detect GC.

In a study byG. Dondov et al. (Mongolia) [42], which included 40 patients with GC, 40 patients with AG and 40 control cases, the authors demonstrated that patients with GC have lower PGI and PGI/PGII values than patients with AG. Evaluating the combination of these values using the discriminatory levels calculated by the authors (PGI <35.25 ng/mL and PGI/PGII <5.27) enabled patients with GC to be distinguished with a sensitivity of 77.7 % and a specificity of 60.5 %.

Authors from Iran attempted to answer the question of whether intestinal-type AG and GC could be discriminated using the serological laboratory tests [43]. They also modified the recommended discriminatory levels and found that reduced PGI (<80 ng/mL) and PGI/PGII (<10) values could differentiate between AG and GC with high accuracy (AUC — 0.83 and 0.78, respectively).

Thus, the limited available data does not yet allow us to draw a definitive conclusion about the diagnostic potential of serological diagnostics in relation to GC. Nevertheless, the correlation between marked atrophy of the gastric mucosa and low PGI and PGI/PGII values provides a basis for using these markers, either on their own or in combination with *H. pylori* antibody levels, to assess the risk of GC development. For

example, a Russian prospective study involving 9,360 individuals showed that patients with GC, which was identified over an 8-year follow-up period (n = 52), had significantly lower mean PGI levels (65.5 μg/L vs. 94.5 μg/L) and lower PGI/PGII values (3.7 vs. 6.3) than the control group (n = 104; matched for age, sex, follow-up duration, etc.). The threshold levels of atrophy indices for GC risk assessment exceeded those recommended by the manufacturer (PGI <55 μg/L; PGI/PGII <5.0) and varied according to the subjects' sex. In a multivariate analysis, only the PGI/PGII ratio demonstrated reliable predictive power (OR = 3.3; 95 % CI: 1.5–7.3). The prognostic significance of low blood pepsinogen levels as an indicator of AG associated with a high risk of GC development is confirmed by other independent studies [45].

Laboratory screening systems for gastric cancer and precancerous diseases of the stomach in East Asian countries

The incidence of gastric cancer in East Asian countries — Japan, China and South Korea — is the highest in the world [4]. Furthermore, in Japan and South Korea, early gastric cancer accounts for 70 % and 50 %, respectively, of the primary gastric neoplasms detected, whereas in China the proportion of such cases does not exceed 10 % [5, 46, 47]. These differences are due to the fact that in Japan and South Korea screening with gastroscopy is mandatory for all persons over 40 years of age. While this approach ensures a high rate of early cancer detection, it places a heavy burden on the health care system, requires specialists and expensive equipment, and is invasive with insufficient patient compliance. In China, a country with a high population density, total endoscopic screening is not performed for the above reasons.

These circumstances justify investigating the possibility of using laboratory tests to form a risk group for the presence of GC for further endoscopic screening. The laboratory tests used for this purpose are the same as those used in the GastroPanel®, but differ in the manufacturer of the test kits, the recommended discriminatory levels values, the original combinations of tests and the interpretation of the data.

ABC method

K. Miki et al. [48] suggested using three serological tests for GC screening: PGI, PGII and antibodies against *H. pylori* and to classify PGI ≤70 pg/mL and PGI/PGII ≤3 as PG-positive cases (PG^+) and antibody titer against *H. pylori* ≥10 U/mL as positive cases (HP^+). All results were divided into four groups: Group A: PG^-HP^-; Group B: PG^-HP^+; Group C: PG^+HP^+; Group D: PG^+HP^-. Based on the data of the subsequent endoscopy of the subjects, the authors justified the following interpretation of the results: Group A — uninfected; Group B — active *H. pylori* infection, no or weak AG; Group C — chronic AG with chronic *H. pylori* infection; Group D — severe chronic AG with spontaneous eradication of *H. pylori*. Groups C and D were considered high-risk cases of GC requiring careful endoscopic follow-up. Group B was classified as having a moderate risk of GC. Group A, which included 50–70 % of the subjects, could be excluded from further surveillance by the authors if they had no clinical symptoms and were not taking proton pump inhibitors [48].

Over the last 15 years, a number of screening programmes using the ABC method have been carried out in different categories of subjects.

Firstly, Group A was found to give false-negative results in patients after previous eradication of persistent *H. pylori*, thus missing severe chronic AG and GC [49–51]. According to these investigators, the ABC panel is not informative in this category of individuals and screening for GC should begin with gastroscopy. Furthermore, it has been shown that elderly patients with severe AG often fall into Group A; therefore, for this category of subjects it is necessary to select specific discriminatory levels of all three markers to exclude false-negative results [52, 53].

Japanese authors believe that a fourth marker — G-17 — should be added to the ABC panel to improve its diagnostic properties. N. Nagasaki et al. [54] in a study of 1507 people (ABC method + upper endoscopy), although they showed the absence of GC in Group A, but revealed the absence of differences in the frequency of GC in Groups B, C and D (a total of 24 cases of GC were revealed), which, in our opinion, confirms the need to improve the diagnostic characteristics of the ABC method. At the same time, D.Q. Ni et al. [55] analyzed the screening results of 30,126 individuals and found a significantly higher incidence of GC in Group D compared to Groups B and C (4.1 % vs. 1.68 % and 1.38 %, respectively). Y. Yamaguchi et al. [56] believe that the ABC method is a good way to divide subjects into high and low GC risk groups: screening of 36,628 subjects resulted in 65 GC diagnoses, 52 (80 %) of which were early GC.

S.M. Baek et al. [57] from South Korea investigated the results of the ABC method in patients with proven GC (n = 1124), with dysplasia (n = 353) and in control subjects (n = 1463). They

found that a PGI/PGII <3 was characteristic for dysplasia and for disseminated intestinal-type GC, and the combination of PGII ≥20 ng/mL with *H. pylori* was characteristic for early diffuse GC in patients younger than 40 years.

H. Kishikawa et al. [49] justified the periodicity of gastroscopy in subjects using the ABC method; for Group B — every 3 years, for Group C — every 2 years, for Group D — annually. For patients in Group A, after eradication of *H. pylori*, an individual choice of gastroscopy intervals is necessary, taking into account the duration of persistence of infection.

ABC tests are included in the National Clinical Guidelines of the People's Republic of China 2024 for screening for GC in people over 40 years of age with certain risk factors (smoking, family history of GC, etc.) [58].

New ABC method

The New ABC method is an examination of the serum levels of three markers — PGI, PGII and G-17 [59, 60]. This means that the panel does not include an assessment of *H. pylori* infection. Cases with PGI < 70 ng/mL and PGI/PGII <3 are considered positive (PG^+); cases with G-17 >2 pmol/L are also considered positive ($G\text{-}17^+$). The authors suggest dividing all the patients studied into four groups: Group A — $PG^-G\text{-}17^-$; Group B — $PG^-G\text{-}17^+$; Group C — $PG^+G\text{-}17^-$; Group D — $PG^+G\text{-}17^+$. According to the risk of having GC, subjects in Group A have a low risk of having GC, those in Group B have a moderate risk, and those in Groups C and D have a high risk of having GC.

M.Y. Li et al. [61] concluded from a direct comparison study that the New ABC method was more sensitive and specific in detecting GC, including early GC, but less sensitive than ABC in detecting precancerous lesions — AG. Thus, the sensitivity and specificity of the ABC method for AG were 75.8 and 36 %, and of the New ABC they were 62.1 and 75 %, respectively. At the same time, the sensitivity and specificity of New ABC for early GC were higher than those of ABC: 92.5 and 54.46 % vs. 90.74 and 29.46 %, respectively.

D.Q. Ni et al. [55], who analyzed the results of GC screening in 30,126 individuals using ABC, New ABC and subsequent gastroscopy, suggested introducing another parameter into the calculations — the PGI to G-17 ratio (PGR) with a discriminatory level of 4.135, which improved the diagnostic performance of laboratory screening. Using this approach, the authors were able to identify 22 cases of PGR, 19 of which were early.

X.M. Liu et al. [62] performed a detailed study of the diagnostic performance of the New ABC method in a cohort of 702 subjects, using upper endoscopy with narrow-band imaging (NBI) and chromoendoscopy as reference methods, assessing gastric mucosal status according to the Kyoto Classification of Gastritis. The incidence of AG, intestinal metaplasia and intestinal-type GC, including early GC, was assessed in low, intermediate and high-risk GC groups (according to the New ABC). Based on the totality of the data obtained, the authors concluded that the New ABC is not suitable for screening for precancerous conditions, but in countries with high population density and high incidence of GC, it is applicable for screening to select a population at high risk of GC for gastroscopy [63]. Unfortunately, the proportion of early cancers among primary detected cases was very low.

H. Tu predictive model ("Tu's score") for identifying the risk group of gastric cancer

Prediction model proposed in 2016 by H. Tu et al. [16] is based on the analysis of the results of the Zhuangue Gastric Diseases Screening Programme. It included 12,112 people who had blood serum levels of four markers — PGI, PGII, antibodies to *H. pylori* and G-17 — tested and then underwent upper endoscopy. In analyzing the results, the authors divided the markers levels into ranges and calculated the odds ratio (OR) of having GC in each range, on the basis of which they assigned scores to each range (Table 4). The incidence of GC increased with increasing total score: from 24.1 cases per 100,000 person-years with a score ≤2 to 122.7 cases per 100,000 person-years with a score ≥14. According to these results, criteria for low risk of GC (≤2 points), intermediate risk (3–13 points) and high risk (≥14 points) were established. The AUC of this model was 0.803 (95% CI: 0.789–0.816) based on ROC analysis.

Predictive model Li ("Li's score") for identifying the risk group of gastric cancer

In 2019, the results of a multicenter screening-type study conducted in China to identify the risk group for GC were published, which included 14,929 participants [64]. To identify serological markers, a set of PGI, PGII, G-17, antibodies to *H. pylori* with an original division of marker levels into ranges was used. All subjects underwent gastroscopy. In addition, the authors analyzed the contribution of age, gender and dietary patterns to GC risk. This analysis led to the development of a predictive model (Table 5) which allows subjects to be classified into three groups

Table 4. System for assessing the risk of having gastric cancer using a predictive model "Tu's score" [16]
Таблица 4. Система оценки риска наличия рака желудка по предсказательной модели «Tu's score» [16]

Risk factors, biomarkers *Факторы риска, маркеры*	**Gastric cancer risk (OR, 95% CI)** *Риск наличия рака желудка (ОШ, 95% ДИ)*	**Gastric cancer risk score** *Баллы, соответствующие степени риска наличия рака желудка*
PGI, ng/mL */нг/мл*		
>70	ref. value / *реф. зн.*	0
30–70	0.92 (0.8–1.05)	0
<30	1.21 (0.76–1.93)	1
PGII, ng/mL */нг/мл*		
Q_1 (≤6.0)	ref. value / *реф. зн.*	0
Q_2 (6.01–9.73)	1.17 (1.02–1.35)	1
Q_3 (9.74–16.78)	1.82 (1.53–2.14)	3
Q_4 (≥16.78)	3.22 (2.50–4.15)	6
PGI/PGII		
>7	ref. value / *реф. зн.*	0
3–7	2.10 (1.73–2.54)	4
<3	2.44 (1.58–3.77)	4
Antibodies to *H. pylori*, EIU ***Антитела к H. pylori, EIU***		
Seronegative / *Серонегативные* (<34)	ref. value / *реф. зн.*	0
Seropositive / *Серопозитивные* (≥34)	3.76 (3.27–4.32)	7
G-17, pmol/L / *пмоль/л*		
Q_1 (≤0.5)	1.27 (1.11–1.47)	1
Q_2 (0.51–2.0)	ref. value / *реф. зн.*	0
Q_3 (2.01–4.8)	1.33 (1.14–1.55)	1
Q_4 (>4.8)	1.75 (1.49–2.06)	3

Note: *OR — odds ratio, ref. value — within reference values, 95% CI — 95 % confidence interval, EIU — enzyme immunounits.*
Примечание: *ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал, реф. зн. — в пределах референсных значений, EIU (enzyme immunounits) — иммуноферментные единицы.*

according to their risk of developing GC: low (0–11 points), intermediate (12–16 points) and high (17–25 points), depending on the number of points scored. The authors have shown that all the risk indicators in the table are independent, which justifies the possibility of grouping them together. It is noteworthy that the highest odds ratio was observed in the age group >69 years (OR = 8.67; 9 points), with G-17 >5.7 pmol/L (OR = 2.87; 4 points) and male sex (OR = 2.52; 4 points).

In a screening program involving 25,194 individuals, higher odds ratios (OR) of having GC were obtained for age (5.934), male sex (5.721) and high dietary salt (2.877), as well as a protective effect of green vegetable consumption (0.388) [62]. In the same work, the diagnostic parameters of Li's score in the detection of GC were evaluated: sensitivity was 81.5 %, specificity was 77.8 % and AUC was 0.817 (0.721–0.913). The frequency of GC was 0 % in the low-risk group, 1.63 % in the intermediate risk group and 9 % in the high-risk group.

Y. Hu et al. [60], by analyzing the results of 9754 people by ROC analysis, found that Li's score has a significant advantage in its ability to discriminate the risk group of early and prevalent GC compared with ABC, New ABC and Tu's score methods. According to D.Q. Ni et al. [55], the frequency of detected GC in the medium and high-risk groups was higher with the Li's score than with the ABC and New ABC methods.

Conclusion

The development of a range of tests suitable for the detection of the main precursor of gastric cancer of the intestinal type — atrophic gastritis — is based on the fundamental findings of oncology regarding the mechanisms of carcinogenesis and the stages of tumour development in the gastric mucosa.

Table 5. System for assessing the risk of having gastric cancer using a predictive model "Li's score" [64]
Таблица 5. Система оценки риска наличия рака желудка по предсказательной модели «Li's score» [64]

Risk factors, biomarkers *Факторы риска, маркеры*	Gastric cancer risk (OR, 95% CI) *Риск наличия рака желудка (ОШ, 95% ДИ)*	Gastric cancer risk score *Баллы, соответствующие степени риска наличия рака желудка*
Age, years / *Возраст, годы*		
40–49	ref. value / *реф. зн.*	0
50–59	2.77 (1.72–4.47)	4
60–69	4.31 (2.69–6.89)	6
>69	8.67 (5.32–14.13)	9
Gender / *Пол*		
female / *женский*	ref. value / *реф. зн.*	0
male / *мужской*	2.52 (1.92–3.30)	4
Pickled vegetables in the diet ***Маринованные овощи в рационе питания***		
rarely / *редко*	ref. value / *реф. зн.*	0
regularly / *регулярно*	1.49 (1.1–2.01)	2
Fried food / *Жареная еда*		
rarely / *редко*	ref. value / *реф. зн.*	0
regularly / *регулярно*	1.71 (1.15–2.54)	2
Antibodies to *H. pylori*, EIU ***Антитела к H. pylori, EIU***		
Seronegative / *Серонегативные* (<34)	ref. value / *реф. зн.*	0
Seropositive / *Серопозитивные* (≥34)	1.26 (1.12–1.62)	1
PGI/PGII		
≥3.89	ref. value / *реф. зн.*	0
<3.89	2.02 (1.41–2.9)	3
G-17, pmol/L / *пмоль/л*		
≤1.49	ref. value / *реф. зн.*	0
1.5–5.7	2.01 (1.33–3.0)	3
>5.7	2.84 (1.93–4.17)	4

Note: *OR — odds ratio, ref. value — within reference values, 95% CI — 95 % confidence interval, EIU — enzyme immunounits.*
Примечание: *ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал, реф. зн. — в пределах референсных значений, EIU (enzyme immunounits) — иммуноферментные единицы.*

The collected data allow us to draw a clear conclusion that the ensemble of four serological markers (PGI, PGII, G-17, antibodies to *H. pylori*) makes it possible to detect gastric precancerous lesions (chronic atrophic gastritis) with relatively high reliability and, taking into account such individual characteristics as age, sex, bad habits and dietary peculiarities, to identify the group of people with a high risk of developing gastric cancer (Li's score predictive model).

The range of clinical studies performed allows us to conclude that the marker complex "PGI, PGII, G-17, antibodies to *H. pylori*" is adequate for the detection of atrophic gastritis of the body and antral part of the stomach associated with *H. pylori* mucosal infection. The serological testing is currently recommended by the US Food and Drug Administration (FDA) for the detection of *H. pylori* infection and atrophic gastritis. Variations in the diagnostic performance, as demonstrated by data from different authors, are most likely due to differences in the qualifications of endoscopists, morphologists and the equipment of endoscopy departments in different countries.

At the same time, not all questions regarding various aspects of the use of the serological laboratory testing for such a task have been resolved. For example, to achieve optimal medical and economic efficiency, it is necessary to develop criteria for the inclusion of subjects in screening programs (asymptomatic persons, patients with dyspepsia, age, including gender), which may differ in regions with high and low gastric cancer incidence, as well as in countries with different levels of economic development. Thus, especially for countries combining high population density, high gastric cancer incidence and not the highest standard of living, the detection of severe atrophic gastritis with intestinal metaplasia and early gastric cancer may be most relevant. The capabilities and limitations of the serological laboratory testing in this regard are not yet fully understood.

References / Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.).* Злокачественные новообразования в России в 2023 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [*Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shakhzadova A.O. (eds).* Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)].
2. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
3. *Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., Freedman N.D., Kamangar F.* Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Prevent Biomarkers*. 2014;23(5):700–13. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
4. *Hamashima C.* Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13767–74. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13767
5. *Higashi T., Machii R., Aoki A., Hamashima C., Saito H.* Evaluation and revision of checklists for screening facilities and municipal governmental programs for gastric cancer and colorectal cancer screening in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(11):1021–30. DOI: 10.1093/jjco/hyq091
6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.).* Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. [*Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shakhzadova A.O. (eds).* The state of oncology care in Russia in 2023. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. (In Russ.)].
7. *Chiarello M.M., Fico V., Pepe G., Tropeano G., Adams N.J., Altieri G., et al.* Early gastric cancer: A challenge in Western countries. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):693–703. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.693
8. *Moss S.F.* The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;3(2):183–91. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001
9. *Duan Y., Xu Y., Dou Y., Xu D. Helicobacter pylori* and gastric cancer: Mechanisms and new perspectives. *J Hematol Oncol*. 2025;18(1):10. DOI: 10.1186/s13045-024-01654-2
10. *Waldum H., Mjønes P.* The central role of gastrin in gastric cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1176673. DOI: 10.3389/fonc.2023.1176673
11. *Correa P., Piazuelo M.B.* The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
12. *Shichijo S., Uedo N., Michida T.* Detection of early gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion.* 2022;103(1):54–61. DOI: 10.1159/000519838
13. *Loor A., Dumitraşcu D.L. Helicobacter pylori* infection, gastric cancer and Gastropanel. *Rom J Intern Med*. 2016;54(3):151–6. DOI: 10.1515/rjim-2016-0025
14. *Mäki M., Söderström D., Paloheimo L., Hendolin P., Suovaniemi O., Syrjänen K. Helicobacter pylori* (Hp) IgG ELISA of the new-generation GastroPanel® is highly accurate in diagnosis of Hp-infection in gastroscopy referral patients. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6387–98. DOI: 10.21873/anticanres.14660
15. *Koivurova O.P., Koskela R., Blomster T., Ala-Rämi A., Lumme H., Kettunen O., et al.* Serological biomarker panel in diagnosis of atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in gastroscopy referral patients: Clinical validation of the new-generation GastroPanel® test. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5527–37. DOI: 10.21873/anticanres.15366
16. *Tu H., Sun L., Dong X., Gong Y., Xu Q., Jing J., et al.* A serological biopsy using five stomach-specific circulating biomarkers for gastric cancer risk assessment: A multi-phase study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):704–15. DOI: 10.1038/ajg.2017.55
17. *Lee S.Y., Ahn Y.S., Moon H.W.* Comparison between the GastroPanel test and the serum pepsinogen assay interpreted with the ABC method-A prospective study. *Helicobacter*. 2024;29(1):e13056. DOI: 10.1111/hel.13056
18. *Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., Sillakivi T., Sipponen P., Härkönen M., et al.* GastroPanel® biomarker assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–104. DOI: 10.21873/anticanres.13218
19. *Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J., Sipponen P., Nyhlin H., Talley N.J., et al.* Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(12):1448–55. DOI: 10.1080/00365520802273025
20. *Duan S., Rico K., Merchant J.L.* Gastrin: From physiology to gastrointestinal malignancies. *Function (Oxf)*. 2021;3(1):zqab062. DOI: 10.1093/function/zqab062
21. *Syrjänen K.* A panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5133–44. DOI: 10.21873/anticanres.11083
22. *Xu Y., Miremadi A., Link A., Malfertheiner P., Fitzgerald R.C., Bornschein J.* Feasibility of combined screening for upper gastrointestinal adenocarcinoma risk by serology and Cytosponge testing: The SUGAR study. *J Clin Pathol*. 2019;72(12):825–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205700
23. *Paloheimo L., Tiusanen T., Suovaniemi O., SyrjÄnen K.* Serological biomarker test (GastroPanel®) in the diagnosis of functional gastric disorders, *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis in patients examined for dyspeptic symptoms. *Anticancer Res*. 2021;41(2):811–9. DOI: 10.21873/anticanres.14833
24. *Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В.* Распространенность и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori*-инфекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;9:8–13. [*Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Ragino Yu., Scherbakova L.V.* Prevalence and peculiarity of corpus atrophic gastritis in population with high level of *Helicobacter pylori* infection. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2016;9:8–13 (In Russ.)].
25. *Bakulina N., Tikhonov S., Malkov V., Vorobyev S., Belyakov I., Peshkova N., et al.* Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by serological biomarker test (GastroPanel®). *Anticancer Res*. 2022;42(3):1517–26. DOI: 10.21873/anticanres.15624
26. *Zagari R.M., Rabitti S., Greenwood D.C., Eusebi L.H., Vestito A., Bazzoli F.* Systematic review with meta-analysis: Diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(7):657–67. DOI: 10.1111/apt.14248
27. *Romańczyk M., Osmola M., Link A., Druet A., Hémont C., Martin J., et al.* Non-invasive markers for the detection of gastric precancerous conditions. *Cancers (Basel)*. 2024;16(12):2254. DOI: 10.3390/cancers16122254
28. *Chapelle N., Petryszyn P., Blin J., Leroy M., Le Berre-Scoul C., Jirka I., et al.* A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel®) for the diagnosis of atrophic gastritis: A prospective, multicenter study in a low gastric cancer incidence area. *Helicobacter*. 2020;25(5):e12727. DOI: 10.1111/hel.12727
29. *Lombardo L., Leto R., Molinaro G., Migliardi M., Ravarino N., Rocca R., et al.* Prevalence of atrophic gastritis

in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(9):1327–32. DOI: 10.1515/CCLM.2010.256
30. *Tu H., Sun L., Dong X., Gong Y., Xu Q., Jing J., et al.* Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: A longitudinal study. *Int J Cancer*. 2015;136(2):425–34. DOI: 10.1002/ijc.29005
31. *Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O.A., Araslanova E.I., Eklund C., Hendolin P., et al.* Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis in a population-based screening with serum biomarker panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4129–38.
32. *Sánchez-López J.Y., Díaz-Herrera L.C., Rizo-de la Torre L.D.C.* Pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17, and *Helicobacter pylori* serological biomarkers in the diagnosis of precursor lesions of gastric cancer. *Arch Med Sci*. 2024;20(3):1016–21. DOI: 10.5114/aoms/189971
33. *Grad C., Pop A., Gaborean E., Grad S., Dumitrascu D.* Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis. *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1347. DOI: 10.3892/etm.2021.10782
34. *Valle Muñoz J., Artaza Varasa T., López Pardo R., Rodríguez Merlo R., Pérez Grueso M.J., Martín Escobedo R., et al.* Serological diagnosis of atrophic gastritis with a combination of pepsinogen I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(10):567–71. (In Spanish). DOI: 10.1157/13112584
35. *McNicholl A.G., Forné M., Barrio J., De la Coba C., González B., Rivera R., et al.; Helicobacter pylori Study Group of Asociación Española de Gastroenterología (AEG).* Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepato*l. 2014;26(9):941–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000132
36. *Taniyama Y., Katanoda K., Charvat H., Hori M., Ohno Y., Sasazuki S., et al.* Estimation of lifetime cumulative incidence and mortality risk of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(11):1097–102. DOI: 10.1093/jjco/hyx128
37. *Coelho M.C.F., Ribeiro H.G., Gomes C.G.O., Marinho F.P., Barbosa A.J.A., Coelho L.G.V. Helicobacter pylori* chronic gastritis on patients with premalignant conditions: OLGA and OLGIM evaluation and serum biomarkers performance. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(1):39–47. DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-08
38. *Ogutmen Koc D., Bektas S.* Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J*. 2022;98(1160):441–5. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139183
39. *Peitz U., Wex T., Vieth M., Stolte M., Willich S., Labenz J., et al.* Correlation of serum pepsinogens and gastrin-17 with atrophic gastritis in gastroesophageal reflux patients: A matched-pairs study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):82–9. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06413.x
40. *Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В. и др.* Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):24–32. [*Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.B., Cherdyntseva N.V., et al.* Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):24–32. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32
41. *Gašenko E., Bogdanova I., Sjomina O., Aleksandraviča I., Kiršners A., Ancāns G., et al.* Assessing the utility of pepsinogens and gastrin-17 in gastric cancer detection. *Eur J Cancer Prev*. 2023;32(5):478–84. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000791
42. *Dondov G., Amarbayasgalan D., Batsaikhan B., Badamjav T., Batbaatar B., Tuvdenjamts B., et al.* Diagnostic performances of pepsinogens and gastrin-17 for atrophic gastritis and gastric cancer in Mongolian subjects. *PLoS One*. 2022;17(10):e0274938. DOI: 10.1371/journal.pone.0274938
43. *Nejadi-Kelarijani F., Roshandel G., Semnani S., Ahmadi A., Faghani B., Besharat S., et al.* Diagnostic values of serum levels of pepsinogens and gastrin-17 for screening gastritis and gastric cancer in a high risk area in northern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7433–6. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7433
44. *Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y., et al.* Stomach-specific iomarkers (GastroPanel) can predict the development of gastric cancer in a Caucasian population: A longitudinal nested case-control study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016;36(1):247–53.
45. *Terasawa T., Nishida H., Kato K., Miyashiro I., Yoshikawa T., Takaku R., et al.* Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in eastern Asians: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109783. DOI: 10.1371/journal.pone.0109783
46. *Kim G.H., Bang S.J., Ende A.R., Hwang J.H.* Is screening and surveillance for early detection of gastric cancer needed in Korean Americans? *Korean J Int Med*. 2015;30(6):747–58. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.747
47. *Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F., et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
48. *Miki K.* Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – "ABC method". *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(7):405–14. DOI: 10.2183/pjab.87.405
49. *Kishikawa H., Kimura K., Takarabe S., Kaida S., Nishida J. Helicobacter pylori* antibody titer and gastric cancer screening. *Dis Markers*. 2015;2015:156719. DOI: 10.1155/2015/156719
50. *Kishino T., Oyama T., Tomori A., Takahashi A., Shinohara T.* Usefulness and limitations of a serum screening system to predict the risk of gastric cancer. *Intern Med*. 2020;59(12):1473–80. DOI: 10.2169/internalmedicine.3521-19
51. *Kishikawa H., Nakamura K., Takarabe S., Katayama T., Sasaki A., Miura S., et al.* Clinical characteristics of patients with previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis. *Cureus*. 2024;16(6):e63368. DOI: 10.7759/cureus.63368
52. *Kotachi T., Ito M., Yoshihara M., Boda T., Kiso M., Masuda K., et al.* Serological evaluation of gastric cancer risk based on pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody: Relationship to endoscopic findings. *Digestion*. 2017;95(4):314–8. DOI: 10.1159/000477239
53. *Cho J.H., Jin S.Y., Park S.* Scoring model for discriminating gastric cancer risk in patients with negative serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* antibody results. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(12):3345–53. DOI: 10.1111/jgh.15630
54. *Nagasaki N., Ito M., Boda T., Kotachi T., Takigawa H., Oka S., et al.* Identification of Helicobacter pylori-related gastric cancer risk using serological gastritis markers and endoscopic findings: A large-scale retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):299. DOI: 10.1186/s12876-022-02381-z
55. *Ni D.Q., Lyu B., Bao H.B., Jin H.F., Zhao J., Xu Y., et al.* Comparison of different serological methods in screening early gastric cancer. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019;1;58(4):294–300. [In Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.04.011
56. *Yamaguchi Y., Nagata Y., Hiratsuka R., Kawase Y., Tominaga T., Takeuchi S., et al.* Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – The ABC method. *Digestion*. 2016;93(1):13–8. DOI: 10.1159/000441742
57. *Baek S.M., Kim N., Kwon Y.J., Lee H.S., Kim H.Y., Lee J., et al.* Role of serum pepsinogen II and *Helico-*

bacter pylori status in the detection of diffuse-type early gastric cancer in young individuals in South Korea. *Gut Liver*. 2020;14(4):439–49. DOI: 10.5009/gnl19091
58. *Li P., Li Z., Linghu E., Ji J.; Society of Digestive Endoscopy of the Chinese Medical Association, Colorectal Surgery Group of the Chinese Medical Association, Chinese Association of Gastroenterologists & Hepatologists, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Chinese Medical Journal Clinical Practice Guideline Collaborative.* Chinese national clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of early gastric cancer. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(8):887–908. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003101
59. *Chinese Society of Digestive Endoscopy.* Consensus on screening and endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer in China (Changsha, 2014). *Zhong hua Xiao Hua Nei Jing Za Zhi.* 2014;31(7):361–77.
60. *Hu Y., Bao H., Jin H., Zhao J., Xu Y., Huang X., et al.* Performance evaluation of four prediction models for risk stratification in gastric cancer screening among a high-risk population in China. *Gastric Cancer.* 2021;24(6):1194–202. DOI: 10.1007/s10120-021-01204-6
61. *Li M.Y., Zhang D.Q., Lu X., Chen W.C.* Comparison of two serological methods in screening gastric cancer and its precancerous condition. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2018;57(12):907–11. [In Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.006
62. *Liu X.M., Ma X.Y., Liu F., Liu Z.L., Tang X.Y., Ji M.Z., et al.* Gastric cancer screening methods: A comparative study of the Chinese New Gastric Cancer Screening Score and Kyoto classification of gastritis. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:7639968. DOI: 10.1155/2022/7639968
63. *Cai Q., Zhu C., Yuan Y., Feng Q., Feng Y., Hao Y., et al.; Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA).* Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: A nationwide multicentre study. *Gut*. 2019;68(9):1576–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317556
64. *Li L., Ni J., Sun S., Zha X., Li R., He C.* Clinical applicability of a new scoring system for population-based screening and risk factors of gastric cancer in the Wannan region. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):306. DOI: 10.1186/s12876-022-02384-w

Information about the authors

Natalia S. Sergeeva — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: prognoz.01@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7406-9973

Valeriia I. Ryabtseva — Clinical Resident at the Endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: valeryappv@gmail.com;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3174-7695

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8101-2155

Tatiana A. Karmakova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: kalmar123@yandex.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8017-5657

Сведения об авторах

Сергеева Наталья Сергеевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prognoz.01@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7406-9973

Рябцева Валерия Игоревна — клинический ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valeryappv@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3174-7695

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

Кармакова Татьяна Анатольевна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kalmar123@yandex.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8017-5657

Igor I. Alentov* — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: igoralentov@gmail.com;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5920-5823

Алентов Игорь Игоревич* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igoralentov@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5920-5823

Nina V. Marshutina — Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre.
Contact information: nin.mars@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky lane, 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2997-4936

Маршутина Нина Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nin.mars@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2997-4936

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre; General Director, National Medical Research Radiological Centre; Head of the Department of Oncology and Roentgenology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: kaprin@mail.ru;
249036, Obninsk, Koroleva str., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
Контактная информация: kaprin@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415

Authors' contributions

Concept and design of the study: Sergeeva N.S., Pirogov S.S., Kaprin A.D.
Collection and processing of the material: Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Pirogov S.S., Karmakova T.A., Marshutina N.V.
Writing of the text: Sergeeva N.S., Ryabtseva V.I., Karmakova T.A., Alentov I.I.
Editing: Sergeeva N.S., Kaprin A.D.
Proof checking and approval with authors: Pirogov S.S., Marshutina N.V.

Вклад авторов

Концепция и формулирование обзора литературы: Сергеева Н.С., Пирогов С.С., Каприн А.Д.
Сбор и обработка материалов: Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Пирогов С.С., Кармакова Т.А., Маршутина Н.В.
Написание текста: Сергеева Н.С., Рябцева В.И., Кармакова Т.А., Алентов И.И.
Редактирование: Сергеева Н.С., Каприн А.Д.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Пирогов С.С., Маршутина Н.В.

Submitted: 27.05.2025 Accepted: 26.08.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 27.05.2025 Принята: 26.08.2025 Опубликована: 31.10.2025

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111
УДК 616.65-006.6-08

Серия случаев метастазирования рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком

А.В. Никишина, И.С. Игнатов*, В.В. Балабан, Н.В. Кретова, И.А. Тулина, А.Н. Стецюк, Ю.В. Лернер, П.В. Царьков

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

В данной статье представлены три редких клинических случая метастазирования рака предстательной железы в лимфатические узлы брыжейки сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком предстательной железы и сигмовидной кишки. Нам удалось найти описания всего трех подобных случаев в мировой литературе. Во всех случаях источник метастазирования был подтвержден с помощью иммуногистохимического исследования: была выявлена экспрессия биомаркеров предстательной железы и отсутствие экспрессии маркеров кишечной аденокарциномы. Кроме того, нами описан случай так называемого феномена «столкновения» (collision phenomenon) в одном из лимфоузлов. Обнаружение метастазов рака предстательной железы в брыжейке толстой кишки демонстрирует взаимосвязь лимфатических коллекторов толстой кишки и предстательной железы. Таким образом, важно проводить тщательное патоморфологическое исследование хирургического препарата, а в неоднозначных случаях показано проведение иммуногистохимических реакций для точной диагностики и планирования лечения. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи путей лимфооттока от простаты и дистальных отделов толстой кишки.

Ключевые слова: феномен коллизии, колоректальный рак, рак предстательной железы, первично-множественный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никишина А.В., Игнатов И.С., Балабан В.В., Кретова Н.В., Тулина И.А., Стецюк А.Н., Лернер Ю.В., Царьков П.В. Серия случаев метастазирования рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5): 100–111. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111

A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon in Patients with Colorectal Cancer

Anna V. Nikishina, Ivan S. Ignatov*, Vladimir V. Balaban, Natalia V. Kretova, Inna A. Tulina, Andrey N. Stetsyuk, Yulia V. Lerner, Petr V. Tsarkov

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

This article presents three rare clinical cases of prostate cancer metastasis to the mesosigmoid lymph nodes in patients with primary multiple prostate and sigmoid colon cancer. We were able to find descriptions of only three similar cases in international literature. In all cases, the source of metastasis was confirmed by immunohistochemistry: expression of prostate biomarkers and the absence of expression of intestinal adenocarcinoma markers were detected. Furthermore, we describe a case of the so-called “collision phenomenon” in one of the lymph nodes. The detection of prostate cancer metastases to the mesocolic region demonstrates the interconnection between the lymphatic collectors of the colon and the prostate gland. Therefore, it is important to conduct a thorough pathological examination of the surgical specimen, and in ambiguous cases, immunohistochemistry is indicated for accurate diagnosis and treatment planning. Further studies are needed to investigate the relationship between lymphatic drainage pathways from the prostate and distal colon.

Keywords: collision phenomenon, colorectal cancer, prostate cancer, multiple primary cancer

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

For citation: Nikishina A.V., Ignatov I.S., Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Stetsyuk A.N., Lerner Yu.V., Tsarkov P.V. A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon in Patients with Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):100–111. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111

Введение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (The International Agency for Research on Cancer, IARC), рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди мужского населения, в то время как колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди взрослого населения [1]. Несмотря на высокую встречаемость этих двух злокачественных опухолей, частота первично-множественного синхронного рака толстой кишки и предстательной железы составляет 0,45 %, а метахронного рака — 2,1–10,8 % среди всех пациентов с КРР и РПЖ [2–5]. Наиболее частые локализации гематогенных метастазов РПЖ: кости (84 %), отдаленные лимфоузлы (10,6 %), печень (10,2 %), легкие (9,1 %); при этом примерно 20 % пациентов имеют метастазы в нескольких органах [6]. Лимфогенное метастазирование осуществляется по перикректальным и нижним сакральным лимфатическим сосудам, а также в группы проксимальных наружных подвздошных, запирательных, верхних сакральных, общих подвздошных и парааортальных лимфоузлов [7].

Метастазы РПЖ в мезоректальные лимфоузлы являются редкой находкой. В мировой литературе описано всего 20 наблюдений гистологически верифицированных метастазов данной локализации [8–18]. Вовлечение в метастатический процесс лимфоузлов мезоколона является еще большей редкостью; нами были найдены сообщения лишь о трех подобных клинических наблюдениях [9, 15, 19].

В нашей работе представлены три клинических наблюдения метастазов РПЖ, обнаруженных в брыжейке сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком. Кроме того, у одного из пациентов был обнаружен collision-феномен в одном из лимфоузлов.

Материалы и методы

Случай 1

У 84-летнего пациента был диагностирован РПЖ в 2012 г. в стадии pT3N0M0 I St. Данные о степени злокачественности по Глисону не были предоставлены. В том же году пациент прошел хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Затем у пациента случился биохимический рецидив, в связи с чем он получал лечение в объеме гормональной терапии и лучевой терапии.

В 2023 г., по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с простат-специфическим мембранным антигеном (ПЭТ-КТ с ПСМА) были обнаружены местный рецидив, метастазы в кости и метастазы в правое легкое, было зарегистрировано прогрессирование заболевания.

При колоноскопии, выполненной в связи с рецидивирующим кишечным кровотечением, была обнаружена злокачественная опухоль дистальной трети сигмовидной кишки. По данным КТ, опухоль также была локализована в дистальном отделе сигмовидной кишки без признаков инвазии

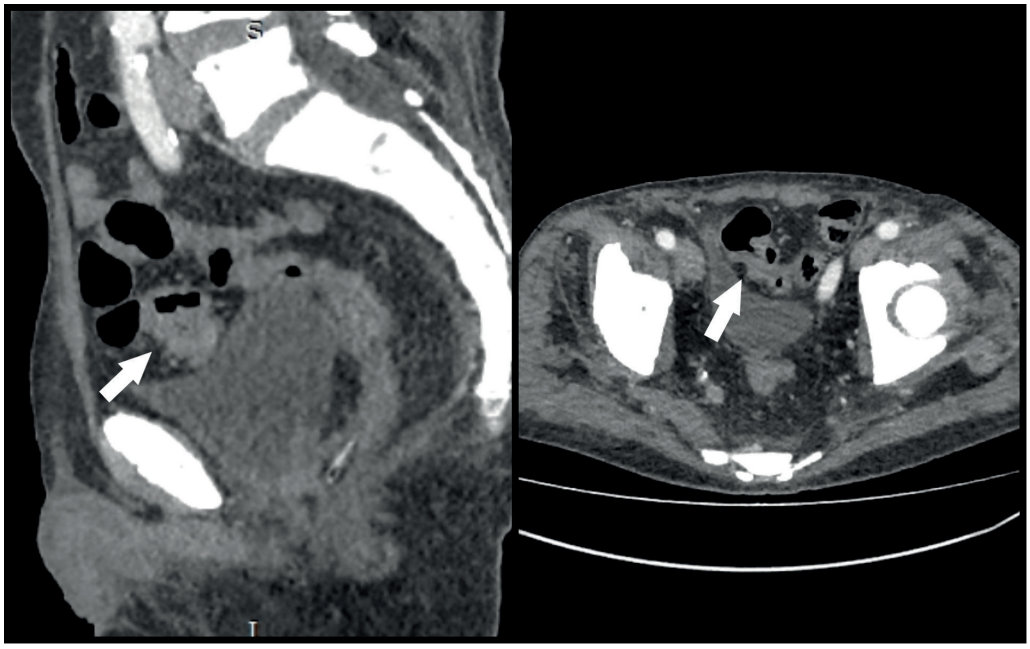


Рисунок 1. КТ-изображение опухоли дистальной трети сигмовидной кишки (белые стрелки)
Figure 1. CT image of a tumor in the distal third of the sigmoid colon (white arrows)

в мезоколон, в параколической клетчатке определялось несколько увеличенных лимфоузлов (рис. 1). Клиническая стадия опухоли была определена как cT2N0M0 I St.

Пациенту была проведена лапароскопическая операция по типу Гартмана с D2-лимфодиссекцией. Первичный анастомоз не был сформирован ввиду тяжелого соматического состояния пациента.

Случай 2

У мужчины 76 лет во время проведения колоноскопии была обнаружена опухоль дистальной трети сигмовидной кишки, гистологически — умеренно-дифференцированная аденокарцинома. По данным МРТ органов малого таза визуализировалась опухоль с инвазией в мезоколическую клетчатку глубиной до 4 мм, увеличенные периколические лимфоузлы до 11 мм, а также увеличенный правый наружный подвздошный лимфоузел до 14 мм и левый наружный подвздошный лимфоузел до 21 мм. Кроме того, определялась экстрамуральная лимфоваскулярная инвазия опухоли. Помимо рака сигмовидной кишки, было обнаружено образование в левой доле предстательной железы размерами 14 × 5 мм (рис. 2).

При трансректальной биопсии предстательной железы была гистологически верифицирована ацинарная аденокарцинома (5 + 3 по шкале Глисона) с наличием периваскулярной и периневральной инвазии. Уровень простатического специфического антигена (prostate-specific antigen, PSA) был повышен до 42,9 нг/мл. По данным КТ определялись увеличенные забрюшинные лимфоузлы, включая парааортальные и аортокавальные размерами до 11 мм по короткой оси (рис. 3). Стадия рака сигмовидной кишки была определена как cT4aN1M0 III St, а РПЖ был стадирован как cT2N1M1 IV St. Парааортальная лимфаденопатия имела признаки метастатического характера, однако оставалась неясной природа поражения данной группы лимфоузлов.

Пациенту была выполнена лапароскопически ассистированная передняя резекция прямой кишки с D3-лимфодиссекцией, сформирован аппаратный сигморектальный анастомоз.

Случай 3

Пациент 75 лет поступил в хирургическое отделение с клинической картиной острой кишечной непроходимости, которую удалось разрешить консервативно. Последующее дообследование выявило стенозирующую опухоль сигмовидной кишки, гистологически верифицированную как аденокарцинома. По данным предоперационной КТ определялась сужающая просвет опухоль проксимальной трети сигмовидной кишки протяженностью до 75 мм. Клиническая стадия опухоли была определена как cT3N0M0 II St.

По жизненным показаниям пациенту была проведена обструктивная резекция сигмовидной кишки с D2-лимфодиссекцией и аппендэктомия ввиду местного распространения опухоли. В связи с признаками субкомпенсированной кишечной непроходимости первичный анастомоз не был сформирован.

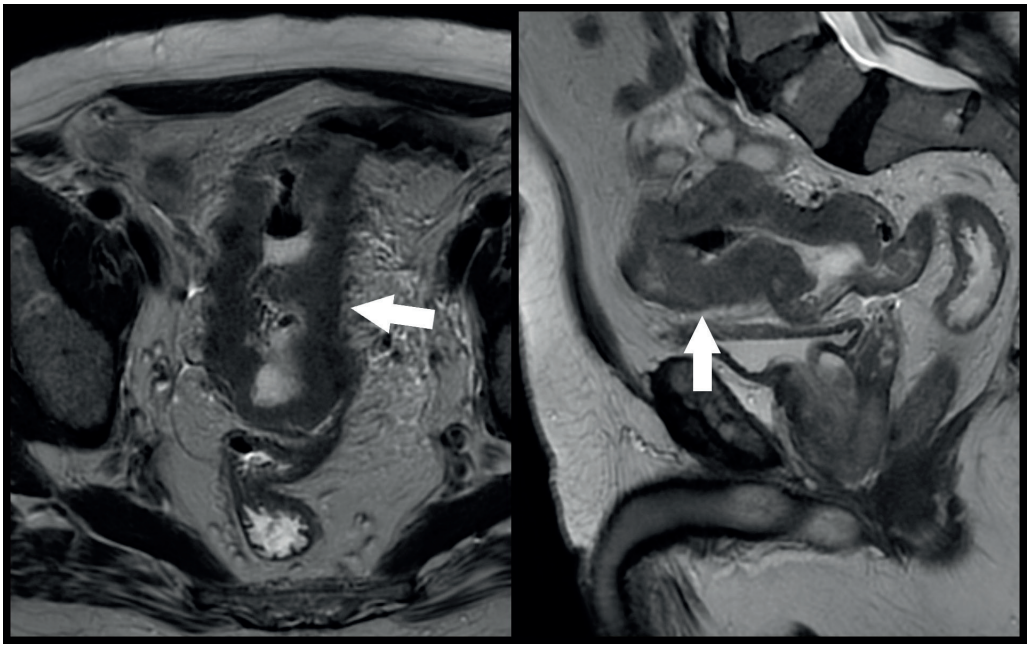


Рисунок 2. МРТ опухоли дистальной трети сигмовидной кишки протяженностью до 80 мм, с инвазией в клетчатку мезоколона на 4 мм (белые стрелки)

Figure 2. MRI of a tumor in the distal third of the sigmoid colon, up to 80 mm in length, with 4 mm of invasion into the mesocolon tissue (white arrows)

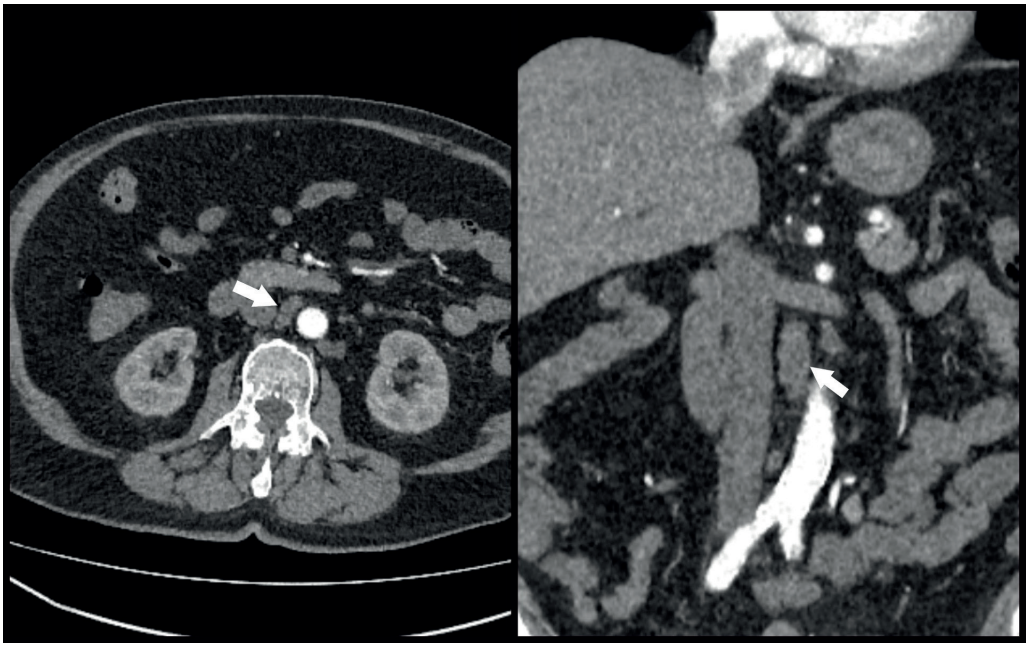


Рисунок 3. КТ-изображение увеличенных забрюшинных лимфоузлов (белые стрелки)
Figure 3. CT image of enlarged retroperitoneal lymph nodes (white arrows)

Результаты

Случай 1

Гистологическое исследование выявило низкодифференцированную колоректальную аденокарциному с инвазией в мезоколическую клетчатку. Всего было исследовано 34 лимфоузла, и три из них имели метастазы КРР. Таким образом, патоморфологическая стадия рака сигмовидной кишки была pT3N1b.

Однако лимфоузлы 252-й и 242-й групп при микроскопическом исследовании имели морфологический паттерн, отличный от метастазов колоректальной карциномы. Было предположено поражение лимфоузлов данных групп метастазами ацинарной аденокарциномы простаты. Чтобы подтвердить данное предположение, было проведено иммуногистохимическое исследование, выявившее экспрессию NKX3.1 и отсутствие экспрессии цитокератина 20 (CK20) (рис. 4). NKX3.1, являющийся высокоспецифичным и чувствительным маркером рака простаты, подтвердил поражение лимфоузлов клетками РПЖ, в то время как негативный CK20 позволил исключить метастазы рака сигмовидной кишки.

Вследствие выраженной сопутствующей патологии пациент не проходил какое-либо адъювантное лечение КРР или РПЖ.

Случай 2

Патоморфологическое исследование удаленного препарата подтвердило умеренно-дифференцированную аденокарциному толстой кишки без инвазии в мезоколон (pT2N0) (рис. 5А). Всего был исследован 51 лимфоузел. Примечательно, что в одном из лимфоузлов 241-й группы были обнаружены клетки аденокарциномы предстательной железы. Иммуногистохимическое исследование подтвердило метастаз РПЖ, выявив экспрессию NKX3.1 и отсутствие экспрессии CDX2 (рис. 5Б–Г). Маркер NKX3.1 сыграл решающую роль в дифференциальной диагностике метастаза РПЖ и колоректальной аденокарциномы, которая экспрессирует CDX2.

В послеоперационном периоде пациент получал гормональную терапию для лечения РПЖ и 6 циклов полихимиотерапии по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин) для лечения КРР.

Случай 3

По данным гистологического исследования опухоль сигмовидной кишки была низкодифференцированной аденокарциномой с инвазией в переднюю брюшную стенку (pT4bN1). Метастазы КРР были обнаружены в 2 из 17 удаленных лимфоузлов. Обратило на себя внимание, что в одном из лимфоузлов были обнаружены опухолевые клетки, напоминающие клетки карциномы предстательной железы. Для определения природы этого метастаза было проведено иммуногистохимическое исследование. Подозрительные участки демонстрировали цитоплазматическую экспрессию PSAP (простат-специфическая кислая фосфатаза) и ядерную экспрессию NKX3.1 (рис. 6Д, Е), подтверждая метастаз РПЖ. В дополнение другие участки этого лимфоузла давали положительную реакцию с CDX2 и CK20 — маркерами колоректальной карциномы (рис. 6В, Г).

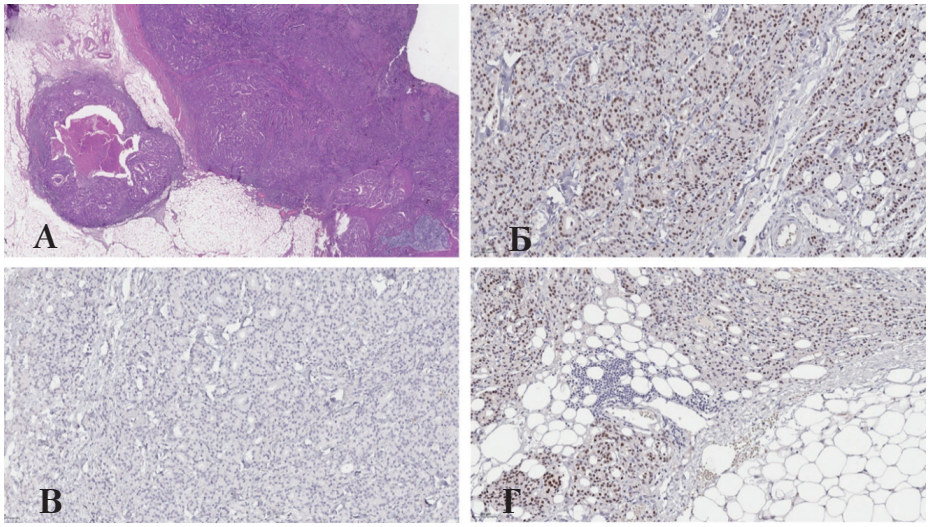


Рисунок 4. Патоморфологическая картина опухоли толстой кишки: А — кишечная аденокарцинома с метастазом колоректального рака в параколический лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); Б и Г — метастаз рака предстательной железы в лимфоузел мезоколона сигмовидной кишки, выраженная экспрессия NKX3.1 (×200); В — метастаз рака предстательной железы в лимфоузел сигмовидной кишки, экспрессия CK 20 отсутствует (×200)

Figure 4. Pathological picture of colon tumor: A — intestinal adenocarcinoma with metastasis of colorectal cancer to the paracolic lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); Б and Г — metastasis of prostate cancer to the lymph node of the mesocolon of the sigmoid colon, pronounced expression of NKX3.1 (×200); B — metastasis of prostate cancer to the lymph node of the sigmoid colon, no expression of CK20 (×200)

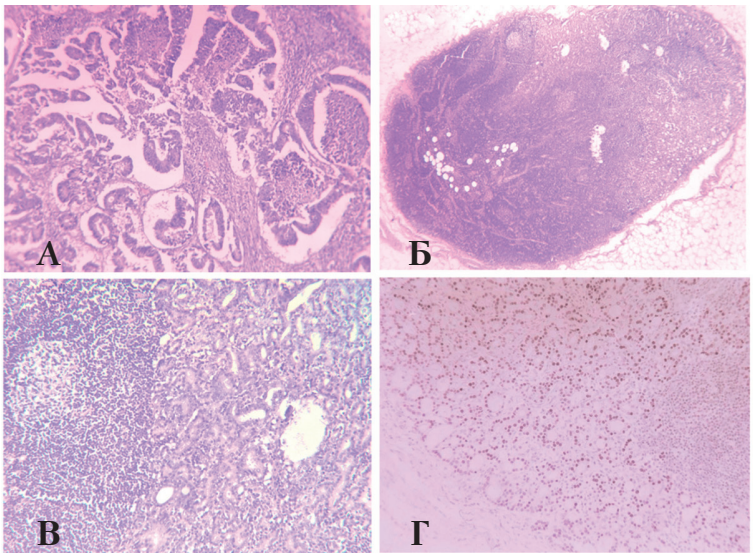


Рисунок 5. Патоморфологическое исследование удаленного препарата толстой кишки: А — умеренно-дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки (гематоксилин-эозин, ×200); Б — метастаз аденокарциномы предстательной железы в лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); В — метастаз аденокарциномы предстательной железы в лимфоузел брыжейки сигмовидной кишки (гематоксилин-эозин, ×200); Г — выраженная ядерная экспрессия NKX3.1, свидетельствующая о метастазе ацинарной карциномы предстательной железы (×200)

Figure 5. Pathomorphological examination of the removed colon specimen: A — moderately differentiated adenocarcinoma of the sigmoid colon (hematoxylin and eosin, ×200); Б — metastasis of prostate adenocarcinoma to a lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); B — metastasis of prostate adenocarcinoma to a lymph node of the mesentery of the sigmoid colon (hematoxylin and eosin, ×200); Г — pronounced nuclear expression of NKX3.1, indicating metastasis of acinar carcinoma of the prostate gland (×200)

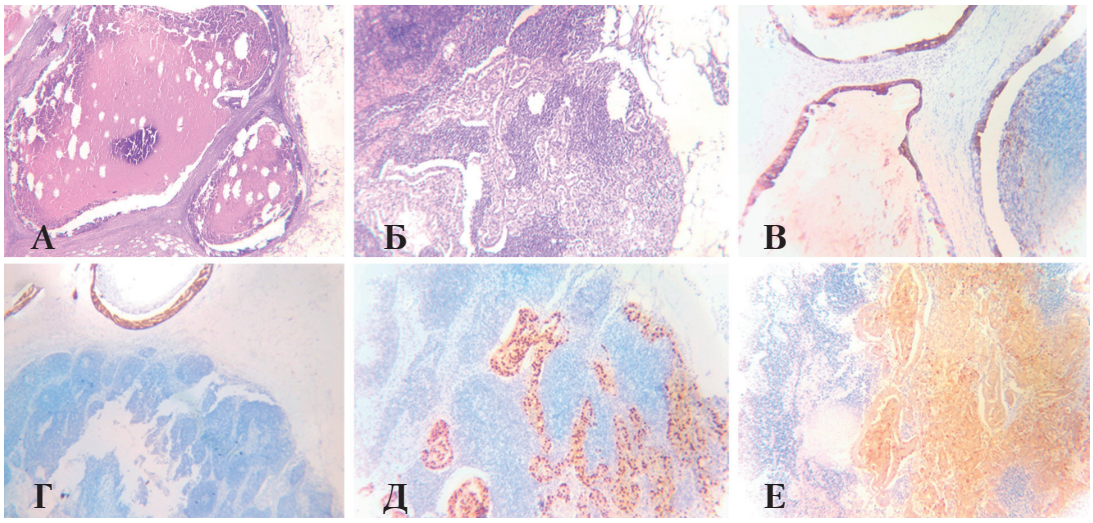


Рисунок 6. Лимфоузел с феноменом «коллизии»: А — метастаз колоректальной карциномы в лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); Б — представлен морфологический паттерн, характерный для простатической ацинарной аденокарциномы (гематоксилин-эозин, ×100); В, Г — отмечается экспрессия CDX2 (×50) и CK20 (×100), подтверждающая метастаз колоректальной аденокарциномы; Д — экспрессия NKX3.1 в ткани лимфоузла (×100); Е — экспрессия PSAP, подтверждающая метастаз РПЖ (×100)

Figure 6. Lymph node with the "collision" phenomenon: A — colorectal carcinoma metastasis to the lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); Б — a morphological pattern characteristic of prostatic acinar adenocarcinoma is shown (hematoxylin and eosin, ×100); B, Г — expression of CDX2 (×50) and CK20 (×100) is noted, confirming metastasis of colorectal adenocarcinoma; Д — expression of NKX3.1 in lymph node tissue (×100); E — expression of PSAP, confirming metastasis of prostate cancer (×100)

Такое «двойное» окрашивание свидетельствовало о наличии в одном лимфоузле метастазов сразу двух опухолей — колоректального рака и рака предстательной железы, также известном как феномен «коллизии» (англ. collision metastases).

В послеоперационном периоде пациенту было рекомендовано определение PSA, который был повышен до 47,5 нг/мл. Тем не менее дальнейшее обследование и лечение РПЖ не проводились ввиду низкой приверженности пациента к лечению.

Обсуждение

Лимфатический отток от предстательной железы осуществляется в три основные группы лимфоузлов: наружные подвздошные, внутренние подвздошные (гипогастральные) и общие подвздошные лимфоузлы. В мировой литературе имеются данные о взаимосвязи лимфатических коллекторов предстательной железы и мезоректума. Исследование на кадаверном материале продемонстрировало взаимосвязь лимфатических сосудов, начинающихся от задней поверхности предстательной железы, с параректальным лимфатическим сплетением [20].

Эти анатомические связи позволяют объяснить распространение опухолевых клеток в мезоректальные лимфоузлы у пациентов с местнораспространенными формами РПЖ. Тем не менее вовлечение в метастатический процесс РПЖ мезоколических лимфоузлов — явление казуистическое. В данном разделе статьи представлены опубликованные в литературе случаи этого редкого феномена и предположительные механизмы лимфогенного метастазирования, которые описаны в наших клинических наблюдениях.

Гистологически верифицированные метастазы РПЖ в лимфоузлы мезоректума были описаны у 20 пациентов в 11 публикациях.

Первый подобный случай опубликовал A.D. Morgan в 1969 г.: пациентом был мужчина 72 лет с раком прямой кишки, которому была проведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией задней доли простаты *en bloc*. Гистологическое исследование выявило аденокарциному прямой кишки и ацинарную аденокарциному предстательной железы, а также метастазы обеих опухолей в двух из шести удаленных лимфоузлов [8].

S.K. Murray et al. проанализировали результаты 112 резекций прямой кишки по поводу аденокарциномы с позитивными мезоректальными лимфоузлами и обнаружили, что в 5 (4,5 %) случаях в них были метастазы РПЖ. У четырех пациентов из данной группы не было каких-либо данных о синхронном или метахронном РПЖ. В 40 % (у двух из пяти пациентов) изначально природа метастазов в этих лимфоузлах была определена как метастазы рака прямой кишки. В представленном

исследовании подчеркивается важность дифференциальной диагностики источника метастазирования в лимфоузлы мезоректума с учетом их возможного поражения раком простаты. Интересно, что в этой работе было впервые выдвинуто предположение, что мезоректальные лимфоузлы могут служить региональными (N1 по Японской классификации) как для рака прямой кишки, так и для опухолей предстательной железы [10].

N. Mourra et al. также представили пять случаев метастазов РПЖ в мезоректальные лимфоузлы у пациентов с опухолями прямой кишки. В одном случае в лимфоузле был обнаружен феномен «коллизии», когда лимфоузел содержал опухолевые клетки из двух разных злокачественных неоплазий. Авторы предположили существование лимфатического оттока от предстательной железы в мезоректум через фасцию Денонвилье. Этот путь был сопоставлен с возникновением латеральных экстрамезоректальных метастазов у пациентов с низкими опухолями прямой кишки [11].

В публикациях N. Mourra et al. и S.K. Murray et al. описана почти половина всех случаев метастазирования РПЖ в мезоректум, встречающихся в мировой литературе. С 2005 г. упоминания этого пути лимфооттока стали более частыми, преимущественно среди японских ученых, большинство из них представлены единичными клиническими наблюдениями. Авторы выдвигают гипотезу о существовании взаимосвязи гипогастрального и мезоректального лимфатических путей.

Анатомическая взаимосвязь между простатой и мезоректумом может закономерно объяснить появление метастазов РПЖ в мезоректальных лимфоузлах. Однако механизм, обуславливающий появление опухолевых клеток простатической карциномы в брыжейке сигмовидной кишки, наблюдаемый в представленных нами случаях, остается неясным. К настоящему моменту нам удалось найти всего три похожих случая в мировой литературе.

В 2004 г. Z.K. Wade et al. опубликовали первый случай «коллизии» метастазов РПЖ и кишечной аденокарциномы. Пациент 80 лет с РПЖ, по поводу которого он не получал лечения, обратился в лечебное учреждение с анемией и положительным анализом кала на скрытую кровь; уровень PSA достигал 303 нг/мл. Во время колоноскопии была выявлена злокачественная опухоль на 15 см от анального края. После проведенной передней резекции прямой кишки результаты гистологического исследования показали наличие метастазов в 6 из 15 лимфоузлов, которые позитивно окрашивались при использовании PSA и PSAP, подтверждая метастазы РПЖ. В одном лимфоузле определялись опухолевые клетки как кишечной аденокарциномы, так и карциномы предстательной железы, представляя собой первый задокументированный случай «коллизии» метастазов в лимфоузле сигмовидной кишки [9].

Два других случая были опубликованы исследователями из Японии. F. Asahara et al. (2019) представили случай 64-летнего пациента с синхронным раком предстательной железы и сигмовидной кишки, метастатическим поражением печени. Была проведена операция по типу Гартмана с D3-лимфодиссекцией, обнаружены метастазы РПЖ в мезоколических лимфоузлах [15].

В 2021 г. M. Mino et al., проводя лапароскопически ассистированную резекцию сигмовидной кишки, обнаружили увеличенные парааортальные лимфоузлы. Выполнение свежезамороженного среза этих лимфоузлов показало аденокарциному с крибриформным и солидным паттернами роста. Объем хирургического вмешательства был расширен до парааортальной лимфодиссекции. При гистологическом исследовании эти лимфоузлы были позитивные на PSA и негативные на CDX2, подтверждая наличие метастаза РПЖ. Последующее дообследование выявило повышенный уровень PSA до 17,76 нг/мл и аденокарциному предстательной железы с периневральной инвазией, 4 + 5 = 9 по Глисону [19].

Эти находки подчеркивают редкость метастазирования РПЖ в лимфатические узлы брыжейки толстой кишки и необходимость дальнейшего изучения механизмов атипичного лимфогенного пути распространения.

В таблице суммированы все представленные в литературе гистологически верифицированные случаи метастазов РПЖ в мезоколон и мезоректум, которые нам удалось найти в литературе. Все пациенты были оперированы по поводу опухолей прямой или сигмовидной кишки.

Иммуногистохимическое исследование по праву стало незаменимым инструментом для дифференциальной диагностики природы метастатического поражения, особенно в нестандартных случаях, когда РПЖ и КРР сосуществуют или поражают перекрывающиеся группы лимфоузлов. Использование иммуногистохимического исследования позволяет точно определить источник метастазирования, что необходимо для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

Простат-специфические маркеры, такие как NKX3.1 и PSA, продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность для РПЖ. NKX3.1, являющийся фактором ядерной транскрипции и экспрессируемый эпителиальными клетками простаты, стал надежным маркером для идентификации метастатического РПЖ, особенно в экстрапростатических локализациях. Аналогично, PSA остается незаменимым маркером для определения опухолевых клеток, происходящих из предстательной железы, даже в случаях низкодифференцированных опухолей, где морфологический паттерн может быть неочевидным.

В отличие от РПЖ колоректальная аденокарцинома, как правило, характеризуется позитивным окрашиванием при использовании маркеров

Таблица. Случаи метастазов рака предстательной железы в брыжейку толстой кишки и мезоректальные лимфатические узлы у пациентов, перенесших колоректальную операцию по поводу колоректального рака

Table. Cases of prostatic carcinoma metastases to mesocolon and mesorectal lymph nodes in patients who underwent colorectal surgery for colorectal cancer

Автор(ы) ***Author(s)***	**Год** ***Year***	**Возраст** ***Age***	**Диагноз РПЖ перед колоректальной резекцией** ***PCa diagnosis prior to colorectal resection***	**Локализация ЛУ** ***Localization of LN***
A.D. Morgan [8]	1969	72	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
Z.K. Wade et al. [9]	2004	61	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
Z.K. Wade et al. [9]	2004	80	Да / *Yes*	Брыжейка *Mesenteric*
S.K. Murray et al. [10]	2004	74	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
S.K. Murray et al. [10]	2004	68	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
S.K. Murray et al. [10]	2004	82	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
S.K. Murray et al. [10]	2004	81	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
S.K. Murray et al. [10]	2004	79	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	65	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	52	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	67	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	70	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	74	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
I.J. Park et al. [12]	2005	76	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
J. Miyauchi et al. [13]	2013	82	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
J.J. Arenal et al. [14]	2015	68	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
J.J. Arenal et al. [14]	2015	75	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*
F. Asahara et al. [15]	2019	82	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
F. Asahara et al. [15]	2019	64	Да / *Yes*	Мезоколон *Mesocolon*
A. Ichihara et al. [16]	2020	75	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
M. Mino et al. [19]	2021	около 70 *mid-seventies*	Нет / *No*	Мезоколон *Mesocolon*
T. Udagawa et al. [17]	2022	67	Да / *Yes*	Мезоректум *Mesorectum*
D. Kato et al. [18]	2023	65	Нет / *No*	Мезоректум *Mesorectum*

Примечание: *РПЖ — рак предстательной железы, ЛУ — лимфоузел.*
Note: *PC — prostate cancer, LN — lymph node.*

CK20 и CDX2. CDX2 — это фактор ядерной транскрипции, экспрессируемый клетками кишечного эпителия и являющийся специфичным для опухолей колоректального происхождения. Цитоплазматический маркер CK20 дополнительно помогает подтвердить диагноз КРР при использовании в сочетании с CDX2.

В одном из наших случаев (Случай 3) в одном и том же лимфоузле мезоколона были обнаружены два разных морфологических паттерна метастатической опухоли. При проведении иммуногистохимического исследования в одном из них опухолевые клетки экспрессировали NKX3.1 и PSA, подтверждая метастаз РПЖ, во втором же отмечена позитивная экспрессия CDX2 и CK20, биомаркеров колоректальной карциномы. Данная находка свидетельствует о присутствии феномена «collision metastases», при котором метастатические клетки из разных опухолей сосуществуют в одном лимфоузле. Без использования иммуногистохимического исследования эта редкая и сложная для диагностики патоморфологическая картина могла быть неправильно интерпретирована, приведя к выбору неоптимальной стратегии лечения.

Кроме того, иммуногистохимическое исследование играет ключевую роль в устранении диагностических расхождений, наблюдаемых в случаях, когда метастазы РПЖ принимаются за метастазы КРР, особенно в мезоректальных или мезоколических лимфоузлах. По данным литературы, до 40 % таких случаев были первоначально диагностированы неверно ввиду морфологической схожести этих двух опухолей [10]. Рутинное использование иммуногистохимического исследования в патоморфологической оценке снижает частоту подобных ошибок, обеспечивая точное стадирование опухолевого процесса и выбор оптимальной терапевтической тактики.

Учитывая большое значение иммуногистохимического исследования в диагностическом плане и способность разрешать сложные диагностические задачи, этот метод должен быть принят в качестве стандарта гистопатологического исследования препарата у пациентов с первично-множественными неоплазиями или неожиданным поражением лимфоузлов. В дальнейшем может быть изучена возможность интеграции дополнительных биомаркеров, таких как PSAP или андрогенный рецептор (AR), для дальнейшего повышения точности диагностики в сложных случаях.

Неизвестно, как наличие «коллизии» метастазов влияет на прогноз КРР и РПЖ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния феномена «столкновения» на общую выживаемость, безрецидивную выживаемость и ответ на терапию у пациентов с первично-множественными неоплазиями.

В нашей работе представлено наибольшее число случаев метастазов РПЖ в брыжейку сигмовидной кишки в мировой литературе. Основываясь на наших выводах и обзоре литературы, можно выделить несколько ключевых моментов.

Встречаемость первично-множественного рака предстательной железы и толстой кишки продолжает расти и составляет 0,45 % для синхронного рака и 2,1–10,8 % для метахронного рака [2–5], что говорит о высокой вероятности сосуществования этих двух злокачественных опухолей. Рутинное исследование уровня PSA у мужчин с диагностированным КРР может быть полезным. M.K. Terris и S.M. Wren рекомендовали PSA-скрининг для всех мужчин старше 50 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет перед проведением резекции прямой кишки по поводу рака. В случае повышенного PSA (> 4 нг/мл) или возникновения предположения на злокачественный процесс в предстательной железе при проведении пальцевого ректального исследования скрининг должен быть дополнен проведением трансректальной биопсии простаты [21]. И наоборот, рутинное проведение колоноскопии может быть рекомендовано всем пациентам с только что диагностированным РПЖ для обнаружения кишечных неоплазий на ранних стадиях.

Возникновение метастазов РПЖ в лимфоузлах мезоректума может быть объяснено наличием лимфатических протоков, соединяющих заднюю поверхность простаты с периректальным лимфатическим сплетением. Однако метастазы в брыжейку сигмовидной кишки, вероятно, обусловлены более сложным ретроградным путем лимфооттока, как предполагают M. Mino et al. [19]. Этот механизм может включать первоначальное вовлечение парааортальных лимфоузлов с последующим ретроградным распространением опухолевых клеток по лимфатическим протокам вокруг нижней брыжеечной артерии к лимфоузлам мезоколона. Стоит отметить, что Случай 2 ставит под сомнение эту гипотезу, так как в лимфоузлах 253-й группы, удаленных во время D3-лимфодиссекции, не было обнаружено очагов метастатического поражения.

Точная диагностика первично-множественных злокачественных новообразований предстательной железы и толстой кишки во многом зависит от тщательной патоморфологической оценки препарата. Среди пациентов с РПЖ, метастазирующим в лимфоузлы мезоколона и мезоректума, у 43,5 % (10 из 23) пациентов РПЖ не был диагностирован на момент операции на толстой кишке, поэтому точный диагноз был поставлен лишь после того, как патоморфологи обнаружили атипичные клетки в лимфоузлах и подтвердили их происхождение с использованием иммуногистохимического исследования. Похожий диагностический сценарий описан нами в Случае 3.

Патоморфологи также должны проявлять настороженность в отношении редкого феномена «коллизии» опухолей, когда два различных злокачественных новообразования «соседствуют» в одном лимфоузле. В нашем исследовании задокументирован один случай «коллизии» метастазов в мезоколон (Случай 3), подходящий под критерии, описанные в литературе: а) опухоли происходят из анатомически различных первичных очагов

и различных типов клеток; б) лимфатический узел содержит отдельные области с различными гистологическими структурами; в) между двумя новообразованиями нет «переходной» зоны [9, 13, 22]. К настоящему моменту только семь случаев «коллизии» метастазов с вовлечением РПЖ и КРР описано в литературе [8–11, 13, 15].

Заключение

Наши результаты вносят вклад в растущее количество доказательств относительно редкого явления метастазов рака предстательной железы в лимфоузлы мезоколона и подчеркивают важность понимания атипичных путей метастазирования. В то время как анатомическая взаимосвязь предстательной железы и мезоректальных лимфатических путей достаточно хорошо описана, механизмы, обуславливающие распространение опухолевых клеток рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки, остаются неясными. Ретроградный путь метастазирования, описанный в литературе, может быть возможным объяснением этого редкого феномена, однако требует дальнейшего подтверждения в исследованиях.

Наши наблюдения также демонстрируют актуальность вопроса синхронных опухолей предстательной железы и толстой кишки, указывая на необходимость рутинного PSA-скрининга у мужчин с диагностированным колоректальным раком и регулярное эндоскопическое исследование у мужчин с раком предстательной железы.

Дальнейшие анатомические и клинические исследования необходимы для лучшего понимания механизмов лимфогенного метастазирования и усовершенствования диагностических и терапевтических стратегий у пациентов с первично-множественными неоплазиями.

Литература / References

1. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. *Sidiqi B.U., Nosrati J.D., Wu V., Kobritz M., La Gamma N., Whelan R.L., et al.* The prevalence and management of synchronous prostate and rectal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2023;117(2):e339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2398
3. *Lakkis Z., Vernerey D., Mege D., Faucheron J.L., Panis Y., Tuech J.J., et al.; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR).* Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy. *Br J Surg*. 2019;106(8):1087–98. DOI: 10.1002/bjs.11176
4. *Guandalino M., Dupré A., François M., Leroy B., Antomarchi O., Buc E., et al.* Previous radiation for prostate neoplasm alters surgical and oncologic outcomes after rectal cancer surgery. *J Surg Oncol*. 2015;112(8):802–8. DOI: 10.1002/jso.24075
5. *Buscail E., Blondeau V., Adam J.P., Pontallier A., Laurent C., Rullier E., et al.* Surgery for rectal cancer after high-dose radiotherapy for prostate cancer: Is sphincter preservation relevant? *Colorectal Dis*. 2015;17(11):973–9. DOI: 10.1111/codi.12962
6. *Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J., Trudeau V., Shariat S.F., Kim S.P., et al.* Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate*. 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742
7. *Swanson G.P., Hubbard J.K.* A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(4):431–40. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.031
8. *Morgan A.D.* Carcinomas of rectum and prostate metastasising of the same lymph-nodes. *J Pathol*. 1969;97(1):143–5. DOI: 10.1002/path.1710970119
9. *Wade Z.K., Shippey J.E., Hamon G.A., Smoak R.L., Argani P., Allsbrook W.C. Jr.* Collision metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: Report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(3):318–20. DOI: 10.5858/2004-128-318-CMOPAC
10. *Murray S.K., Breau R.H., Guha A.K., Gupta R.* Spread of prostate carcinoma to the perirectal lymph node basin: Analysis of 112 rectal resections over a 10-year span for primary rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1154–62. DOI: 10.1097/01.pas.0000131543.80147.3d
11. *Mourra N., Parc Y., McNamara D., Tiret E., Flejou J.F., Parc R.* Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with adenocarcinoma or villous tumor of the rectum with collision phenomenon in a single lymph node: Report of five cases. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(2):384–9. DOI: 10.1007/s10350-004-0776-8
12. *Park I.J., Kim H.C., Yu C.S., Kim C.S., Kim J.S., Kim J.C.* Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with rectal cancer. *Cancer Res Treat*. 2005;37(2):129–32. DOI: 10.4143/crt.2005.37.2.129
13. *Miyauchi J., Asahara F., Matsui J.* Collision lymph node metastasis of rectal and prostate adenocarcinomas. *Pathol Int*. 2013;63(8):425–7. DOI: 10.1111/pin.12084
14. *Arenal J.J., Torres A., Tinoco C., Citores M.A., Benito C., Madrigal B., et al.* Metastasization of mesorectal lymph nodes by a prostatic adenocarcinoma. *Hum Path: Case Reports*. 2015;2(2):42–4. DOI: 10.1016/j.ehpc.2014.11.010
15. *Asahara F., Hasegawa H., Suda S., Bekku E., Hashimoto K., Sasaki A., et al.* Two cases of colorectal cancer with mesenteric lymph node metastasis derived from prostatic cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2020;53(1):61–8. (In Japanese). DOI: 10.5833/jjgs.2019.0014
16. *Ichihara A., Ikeda T., Nagatomo K., Nanashima A., Terada N., Nakamura E.* A case of rectal carcinoma with synchronous neuroendocrine differentiated prostate carcinoma that spread to the mesorectal lymph node. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2020;53(10):817–25. (In Japanese). DOI: 10.5833/jjgs.2019.0088
17. *Udagawa T., Suzuki Y., Ito Y., Tamate Y., Yanagawa N., Kamei T.* A case of rectal cancer with lymph node metastasis of prostate cancer in the mesorectum after radical prostatectomy. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association)*. 2022;83(4):775–9. (In Japanese). DOI: 10.3919/jjsa.83.775
18. *Kato D., Kitamura C., Yamada J.* A case of prostate cancer diagnosed by the discovery of pararectal lymph node metastases during sigmoid colon cancer surgery. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association)*. 2023;84(9):1515–9. (In Japanese). DOI: 10.3919/jjsa.84.1515
19. *Mino M., Sumitani D., Hashimoto K., Yoshida S., Ooka N., Shishida M., et al.* Incidentally found ab-

dominal para-aortic and inferior mesenteric root lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in a surgical case with sigmoid colon cancer. *Hiroshima J Med Sci*. 2021;70(1):23–6. DOI: 10.24811/hjms.70.1_23
20. *Boscolo-Berto R., Siracusano S., Porzionato A., Polguj M., Porcaro A.B., Stecco C., et al.* The underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate: A historical overview and preliminary anatomical study on cadaver. *Prostate*. 2020;80(2):153–61. DOI: 10.1002/pros.23927
21. *Terris M.K., Wren S.M.* Results of a screening program for prostate cancer in patients scheduled for abdominoperineal resection for colorectal pathologic findings. *Urology*. 2001;57(5):943–5. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)00943-8
22. *Mattioli F., Masoni F., Ponti G., Rossi G., Molteni G., Alicandri-Ciufelli M., et al.* "Collision" metastasis from unknown primary squamous cell carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid presenting as lateral cervical cystic mass. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(3):372–5. DOI: 10.1016/j.anl.2008.04.015

Сведения об авторах

Никишина Анна Вячеславовна — студентка 5-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: anna.nikishina.15@bk.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6386-9235

Игнатов Иван Сергеевич* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-онколог, колопроктолог отделения онкологической колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ignatov.mac93@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8550-1909

Балабан Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7226-4641

Кретова Наталья Валерьевна — врач-патологоанатом научно-клинического центра, аналитик лаборатории молекулярной генетики заболеваний человека Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: prozector76@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4825-4830

Тулина Инна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии 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: inna.tulina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6404-389X

Information about the authors

Anna V. Nikishina — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: anna.nikishina.15@bk.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6386-9235

Ivan S. Ignatov* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Oncologist, Coloproctologist at the Department of Oncologic Coloproctology, University Clinic No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ignatov.mac93@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8550-1909

Vladimir V. Balaban — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Coloproctology, University Clinic No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7226-4641

Natalia V. Kretova — Pathologist of the Clinical Science Center, Analyst at the Laboratory of Molecular Genetics of Human Diseases, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: prozector76@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4825-4830

Inna A. Tulina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: inna.tulina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6404-389X

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Стецюк Андрей Николаевич — врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения Университетской клинической больницы № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: drstetsyuk@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9194-6744

Andrey N. Stetsyuk — Oncologist at the Oncological Department of Surgical Treatment methods, University Clinic No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: drstetsyuk@mail.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9194-6744

Лернер Юлия Владимировна — ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии, врач-патологоанатом научно-клинического центра, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: julijalerner@inbox.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7070-5303

Yulia V. Lerner — Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Pathologist of the Clinical Science Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: julijalerner@inbox.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7070-5303

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Игнатов И.С.
Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Игнатов И.С., Стецюк А.Н.
Подбор и анализ литературы: Никишина А.В., Игнатов И.С.
Проведение патолого-анатомического исследования гистологических препаратов: Кретова Н.В., Лернер Ю.В.
Написание текста и подбор рисунков: Никишина А.В., Игнатов И.С.
Редактирование: Балабан В.В., Кретова Н.В., Тулина И.А., Царьков П.В.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Никишина А.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ignatov I.S.
Patient management and participation in the establishment of clinical diagnosis, examination and treatment: Ignatov I.S., Stetsyuk A.N.
Selection and analysis of the literature: Ignatov I.S., Nikishina A.V.
Performing a histopathological examination: Kretova N.V., Lerner Yu.V.
Writing of the text and selection of figures: Nikishina A.V., Ignatov I.S.
Editing: Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Tsarkov P.V.
Proof checking and approval with authors: Nikishina A.V.

Поступила: 10.03.2025 Принята: 16.06.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 10.03.2025 Accepted: 16.06.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111
УДК 616.65-006.6-08

A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon in Patients with Colorectal Cancer

Anna V. Nikishina, Ivan S. Ignatov*, Vladimir V. Balaban, Natalia V. Kretova, Inna A. Tulina, Andrey N. Stetsyuk, Yulia V. Lerner, Petr V. Tsarkov

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

This article presents three rare clinical cases of prostate cancer metastasis to the mesosigmoid lymph nodes in patients with primary multiple prostate and sigmoid colon cancer. We were able to find descriptions of only three similar cases in international literature. In all cases, the source of metastasis was confirmed by immunohistochemistry: expression of prostate biomarkers and the absence of expression of intestinal adenocarcinoma markers were detected. Furthermore, we describe a case of the so-called "collision phenomenon" in one of the lymph nodes. The detection of prostate cancer metastases to the mesocolic region demonstrates the interconnection between the lymphatic collectors of the colon and the prostate gland. Therefore, it is important to conduct a thorough pathological examination of the surgical specimen, and in ambiguous cases, immunohistochemistry is indicated for accurate diagnosis and treatment planning. Further studies are needed to investigate the relationship between lymphatic drainage pathways from the prostate and distal colon.

Keywords: collision phenomenon, colorectal cancer, prostate cancer, multiple primary cancer
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Nikishina A.V., Ignatov I.S., Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Stetsyuk A.N., Lerner Yu.V., Tsarkov P.V. A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon in Patients with Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):100–111. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111

Серия случаев метастазирования рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком

А.В. Никишина, И.С. Игнатов*, В.В. Балабан, Н.В. Кретова, И.А. Тулина, А.Н. Стецюк, Ю.В. Лернер, П.В. Царьков
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

В данной статье представлены три редких клинических случая метастазирования рака предстательной железы в лимфатические узлы брыжейки сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком предстательной железы и сигмовидной кишки. Нам удалось найти описания всего трех подобных случаев в мировой литературе. Во всех случаях источник метастазирования был подтвержден с помощью иммуногистохимического исследования: была выявлена экспрессия биомаркеров предстательной железы и отсутствие экспрессии маркеров кишечной аденокарциномы. Кроме того, нами описан случай так называемого феномена «столкновения» (collision phenomenon) в одном из лимфоузлов. Обнаружение метастазов рака предстательной железы в брыжейке толстой кишки демонстрирует взаимосвязь лимфатических коллекторов толстой кишки и предстательной железы. Таким образом, важно проводить тщательное патоморфологическое исследование хирургического препарата, а в неоднозначных случаях показано проведение иммуногистохимических реакций для точной диагностики и планирования лечения. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи путей лимфооттока от простаты и дистальных отделов толстой кишки.

Ключевые слова: феномен коллизии, колоректальный рак, рак предстательной железы, первично-множественный рак
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никишина А.В., Игнатов И.С., Балабан В.В., Кретова Н.В., Тулина И.А., Стецюк А.Н., Лернер Ю.В., Царьков П.В. Серия случаев метастазирования рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):100–111. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111

Introduction

According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), prostate cancer (PCa) is the second most common cancer in males worldwide, while colorectal cancer (CRC) ranks third among all malignant tumors [1]. Given the high incidence of these two cancers, the frequency of multiple primary colorectal and prostate cancers is only 0.45 % for synchronous variants and 2.1–10.8 % for metachronous variants among all patients diagnosed with CRC and PCa [2–5]. The most common sites of hematogenous metastases of PCa are the bone (84 %), distant lymph nodes (10.6 %), liver (10.2 %), and thorax (9.1 %), with around 20 % of patients having multiple metastatic sites involved [6]. Sites of lymphatic spread include the perirectal and lower sacral vessel lymphatics, as well as the proximal external iliac, obturator, upper sacral, common iliac, and para-aortic lymph nodes [7].

Metastases of prostate cancer to mesorectal lymph nodes are rare. Only 20 cases have been described in the literature [8–18]. Involvement of mesocolon lymph nodes in the metastatic process is even more rare; we found reports of only three such clinical observations [9, 15, 19].

In our study, we report three other cases of PCa metastases detected in the sigmoid mesocolon lymph nodes in patients with multiple primary sigmoid and prostate cancers. Moreover, in one of these cases, the 'collision effect' in a single lymph node was observed.

Materials and methods

Case 1

An 84-year-old male patient was diagnosed with PCa in 2012, staged as pT3N0M0. The Gleason score at the time of diagnosis was not documented. That year, the patient underwent radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy. Following surgery, he experienced biochemical recurrence and was subsequently treated with hormonal therapy and chemotherapy.

In 2023, disease progression was recorded using positron emission tomography with prostate-specific membrane antigen (PSMA PET-CT), which revealed local recurrence, bone metastases, and metastases to the right lung.

A colonoscopy performed due to recurrent intestinal bleeding revealed a malignant tumor in the distal sigmoid colon. CT scan revealed the tumor was also localized in the distal sigmoid colon, with no evidence of mesocolon invasion. Several enlarged lymph nodes were visible in the paracolic tissue (Fig. 1). The cancer was clinically staged as cT2N0M0 (Stage I).

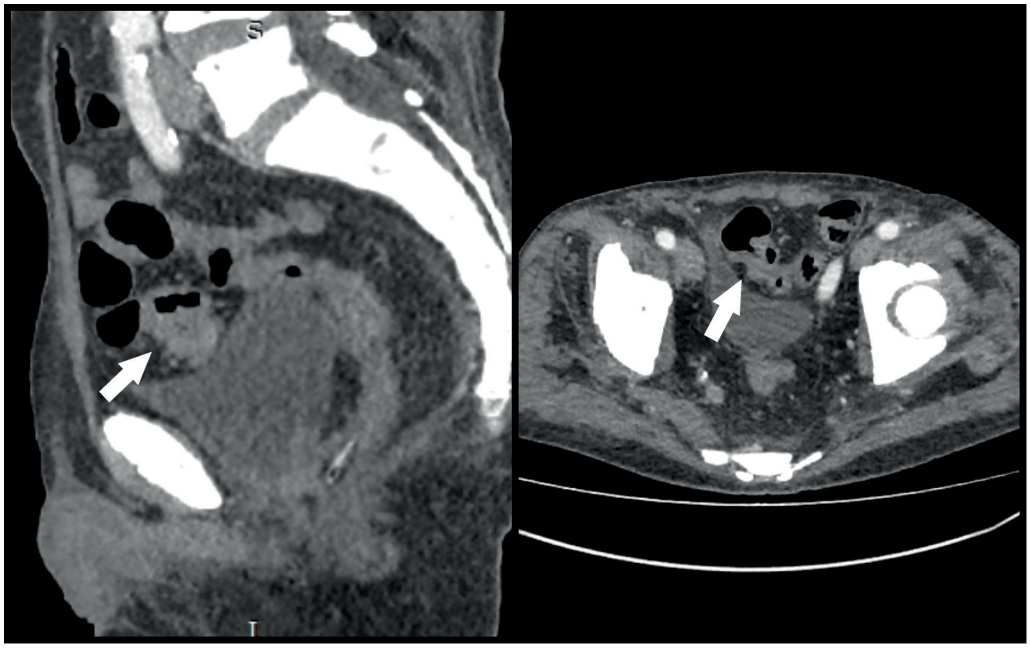


Figure 1. CT image of a tumor in the distal third of the sigmoid colon (white arrows)
Рисунок 1. КТ-изображение опухоли дистальной трети сигмовидной кишки (белые стрелки)

The patient underwent a laparoscopic Hartmann's procedure with D2 lymph node dissection. Given the patient's significant comorbidities, primary anastomosis was not performed.

Case 2

A 76-year-old man had a tumor in the distal third of the sigmoid colon discovered during a colonoscopy. Histologically, it was a moderately differentiated adenocarcinoma. MRI of the pelvic organs revealed a tumor with mesocolic tissue invasion up to 4 mm deep, enlarged pericolic lymph nodes up to 11 mm, as well as an enlarged right external iliac lymph node up to 14 mm and a left external iliac lymph node up to 21 mm. Additionally, extramural lymphovascular invasion of the tumor was detected. In addition to the sigmoid colon cancer, a mass measuring 14 × 5 mm was detected in the left lobe of the prostate gland (Fig. 2).

A transrectal biopsy of the prostate confirmed acinar adenocarcinoma (Gleason score 5 + 3) with evidence of perivascular and perineural invasion. The patient's prostate-specific antigen (PSA) level was markedly elevated at 42.9 ng/mL. CT scans demonstrated retroperitoneal lymph nodes enlargement, including multiple para-aortic and aortocaval lymph nodes measuring up to 11 mm (Fig. 3). The clinical stage of sigmoid colon cancer was determined as cT4aN1M0 III St, while PCa was staged as cT2N1M1 IV St. The para-aortic lymph node enlargement raised the suspicion of metastatic involvement, but the primary origin of the metastases remained uncertain.

The patient underwent laparoscopic anterior resection with D3 lymph node dissection. A sigmorectal anastomosis was successfully created.

Case 3

A 75-year-old male patient presented with symptoms of bowel obstruction, which were managed conservatively. Clinical examination revealed a stenosing tumor in the sigmoid colon, which was histologically verified as colonic adenocarcinoma. Preoperative CT imaging demonstrated a dilated large bowel and a stenosing tumor in the upper sigmoid colon measuring up to 75 mm in length. The clinical stage of the tumor was determined to be cT3N0M0 II St.

The patient underwent urgent surgical resection of the sigmoid colon with D2 lymph node dissection and appendectomy. Due to the presence of colonic obstruction, primary anastomosis was not performed, and an end colostomy was created.

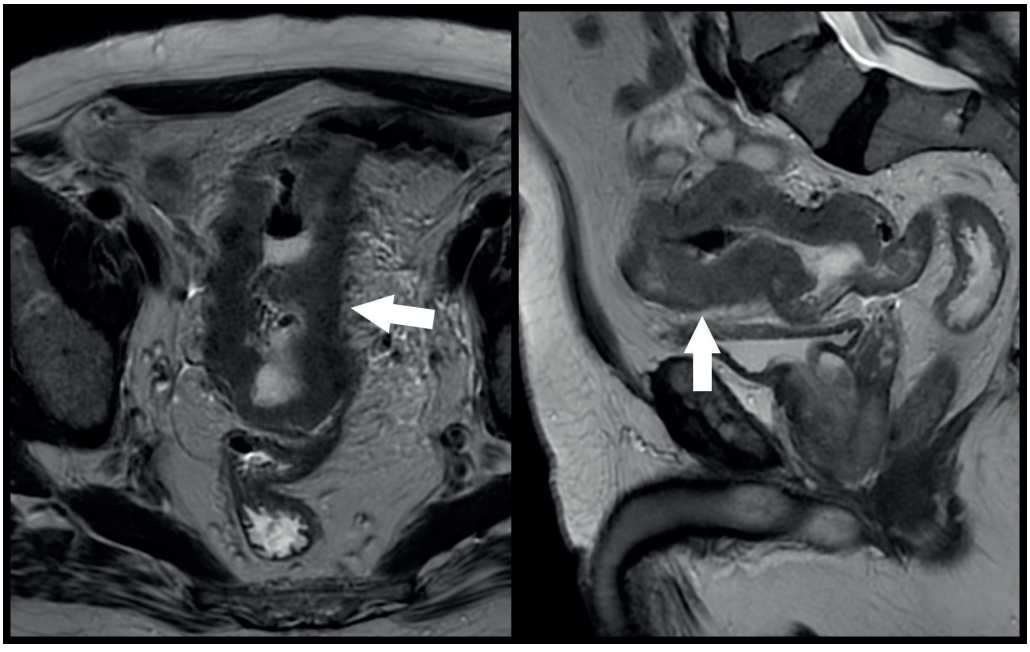


Figure 2. MRI of a tumor in the distal third of the sigmoid colon, up to 80 mm in length, with 4 mm of invasion into the mesocolon tissue (white arrows)

Рисунок 2. МРТ опухоли дистальной трети сигмовидной кишки протяженностью до 80 мм, с инвазией в клетчатку мезоколона на 4 мм (белые стрелки)

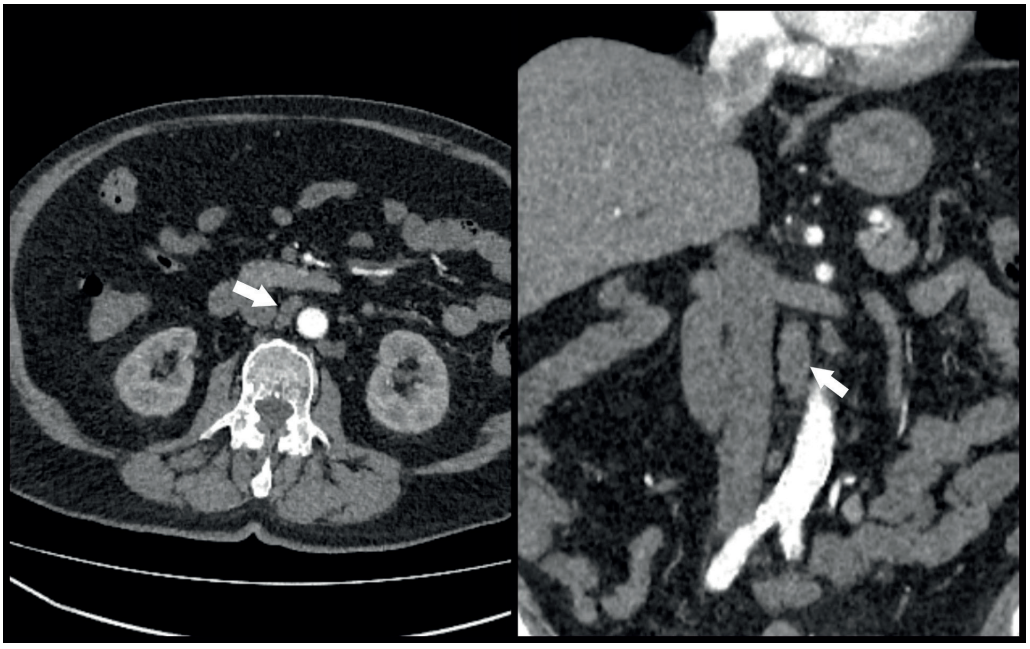


Figure 3. CT image of enlarged retroperitoneal lymph nodes (white arrows)
Рисунок 3. КТ-изображение увеличенных забрюшинных лимфоузлов (белые стрелки)

Results

Case 1

Microscopic examination revealed a low-grade colorectal adenocarcinoma with invasion into the mesocolic fat. A total of 34 lymph nodes were examined by the pathologist, three of which were infiltrated by colorectal carcinoma cells. The pathological stage of CRC was determined to be pT3N1bM0.

Interestingly, lymph nodes from groups 252 and 242 exhibited a pattern distinct from that of colorectal carcinoma. Pathological analysis suggested metastatic involvement of prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemistry (IHC) was performed on these lymph nodes, revealing positivity for NKX3.1 and negativity for cytokeratin 20 (CK20) (Fig. 4). NKX3.1, a prostate-specific marker with high sensitivity and specificity, confirmed the presence of PCa metastatic cells, while CK20 negativity excluded colorectal origin of these metastases.

The patient did not receive adjuvant chemotherapy for CRC or any further treatment for PCa due to his comorbid conditions.

Case 2

Histopathological examination of the resected specimen confirmed a well-differentiated adenocarcinoma of the colon without invasion into the mesocoic fat (pT2N0) (Fig. 5, A). A total of 51 lymph nodes were retrieved from the surgical specimen. Notably, one lymph node from group 241 demonstrated metastatic prostate carcinoma. Immunohistochemical examination confirmed metastasis of prostate cancer, revealing the expression of NKX3.1 and the absence of CDX2 expression (Fig. 5, B–D). The NKX3.1 marker played a crucial role in the differential diagnosis of prostate cancer metastasis and colorectal adenocarcinoma, which expresses CDX2.

The patient subsequently received hormonal and antiandrogen therapy for PCa, as well as six cycles of adjuvant XELOX chemotherapy (capecitabine and oxaliplatin) for CRC.

Case 3

Histopathological examination revealed a low-grade adenocarcinoma of the colon with invasion into the anterior abdominal wall (pT4bN1). Metastatic involvement of CRC was identified in two of the 17 resected lymph nodes. Notably, one lymph node contained tumor tissue morphologically resembling prostatic carcinoma. IHC was conducted to clarify the origin of this lesion. The suspicious tissue stained positive for prostatic-specific acid phosphatase (PSAP) and demonstrated nuclear positivity for NKX3.1 (Fig. 6, E, F), confirming

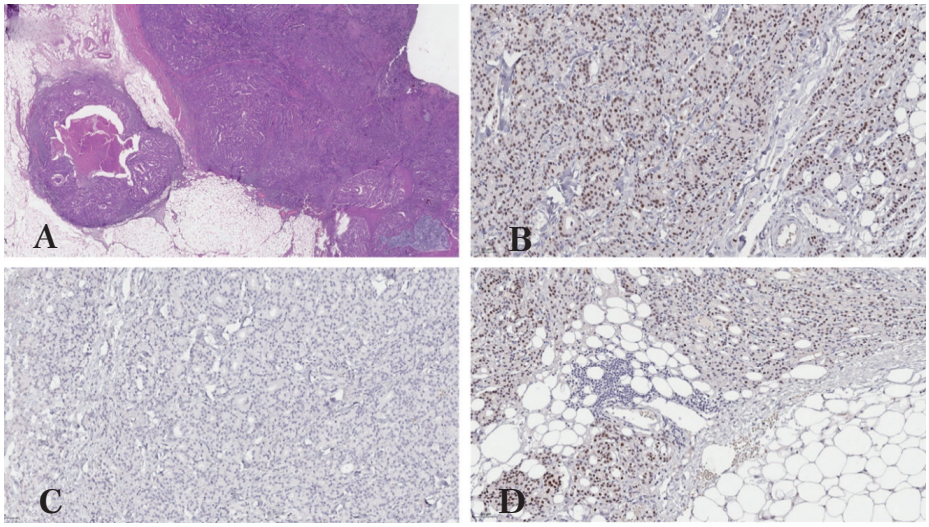


Figure 4. Pathological picture of colon tumor: A — intestinal adenocarcinoma with metastasis of colorectal cancer to the paracolic lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); B and C — metastasis of prostate cancer to the lymph node of the mesocolon of the sigmoid colon, pronounced expression of NKX3.1 (×200); D — metastasis of prostate cancer to the lymph node of the sigmoid colon, no expression of CK20 (×200)

Рисунок 4. Патоморфологическая картина опухоли толстой кишки: A — кишечная аденокарцинома с метастазом колоректального рака в параколический лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); B и C — метастаз рака предстательной железы в лимфоузел мезоколона сигмовидной кишки, выраженная экспрессия NKX3.1 (×200); D — метастаз рака предстательной железы в лимфоузел сигмовидной кишки, экспрессия CK 20 отсутствует (×200)

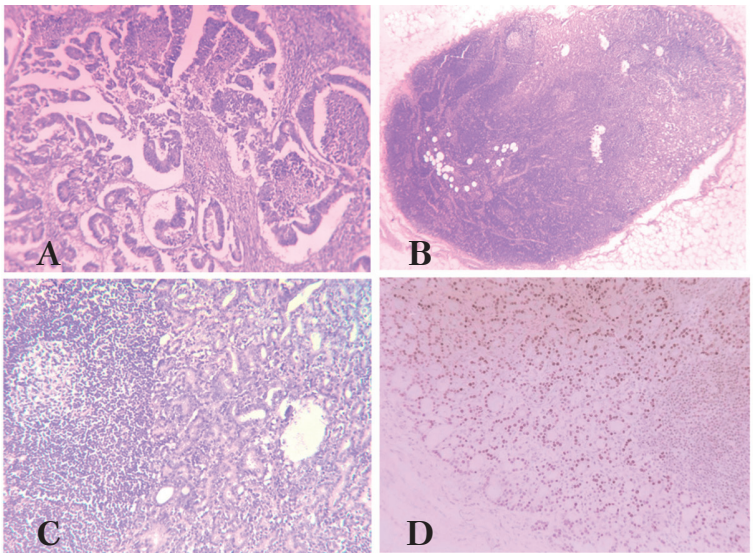


Figure 5. Pathomorphological examination of the removed colon specimen: A — moderately differentiated adenocarcinoma of the sigmoid colon (hematoxylin and eosin, ×200); B — metastasis of prostate adenocarcinoma to a lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); C — metastasis of prostate adenocarcinoma to a lymph node of the mesentery of the sigmoid colon (hematoxylin and eosin, ×200); D — pronounced nuclear expression of NKX3.1, indicating metastasis of acinar carcinoma of the prostate gland (×200)

Рисунок 5. Патоморфологическое исследование удаленного препарата толстой кишки: A — умеренно-дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки (гематоксилин-эозин, ×200); B — метастаз аденокарциномы предстательной железы в лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); C — метастаз аденокарциномы предстательной железы в лимфоузел брыжейки сигмовидной кишки (гематоксилин-эозин, ×200); D — выраженная ядерная экспрессия NKX3.1, свидетельствующая о метастазе ацинарной карциномы предстательной железы (×200)

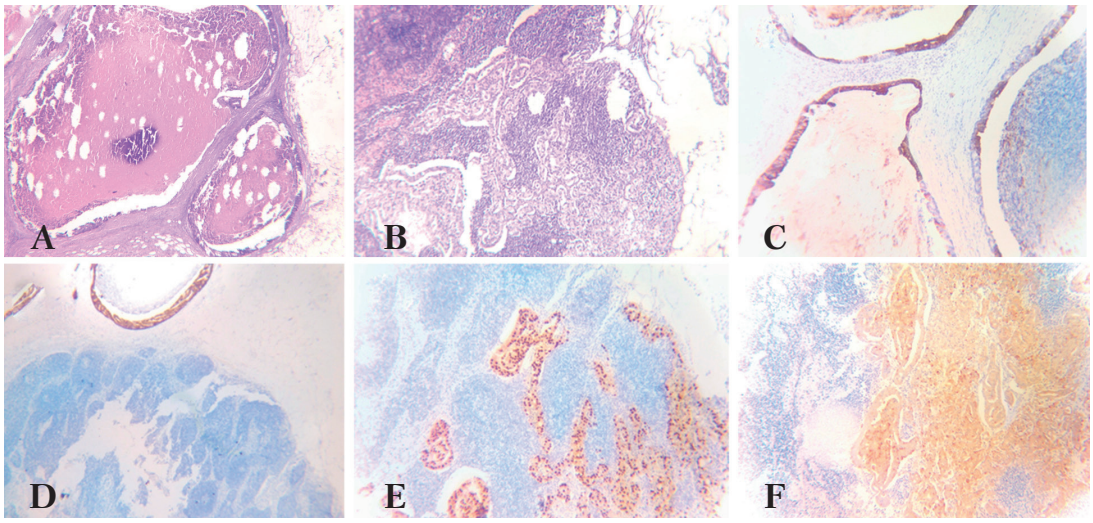


Figure 6. Lymph node with the "collision" phenomenon: A — colorectal carcinoma metastasis to the lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); B — a morphological pattern characteristic of prostatic acinar adenocarcinoma is shown (hematoxylin and eosin, ×100); C, D — expression of CDX2 (×50) and CK20 (×100) is noted, confirming metastasis of colorectal adenocarcinoma; E — expression of NKX3.1 in lymph node tissue (×100); F — expression of PSAP, confirming metastasis of prostate cancer (×100)

Рисунок 6. Лимфоузел с феноменом «коллизии»: A — метастаз колоректальной карциномы в лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); B — представлен морфологический паттерн, характерный для простатической ацинарной аденокарциномы (гематоксилин-эозин, ×100); C, D — отмечается экспрессия CDX2 (×50) и CK20 (×100), подтверждающая метастаз колоректальной аденокарциномы; E — экспрессия NKX3.1 в ткани лимфоузла (×100); F — экспрессия PSAP, подтверждающая метастаз РПЖ (×100)

its prostatic origin. In addition, the tissue also stained positive for CDX2 and CK20 (Fig. 6. C, D), indicative of colorectal carcinoma.

This dual staining pattern confirmed the presence of both PCa and CRC metastases within the same lymph node, a phenomenon known as collision metastases.

Postoperatively, the patient's PSA level was markedly elevated at 47.5 ng/mL. However, further diagnostic evaluation and therapeutic interventions were not performed due to the patient's poor compliance.

Discussion

The lymphatic system of the prostate comprises three major nodal groups: external iliac, internal iliac (hypogastric), and common iliac lymph nodes. The connection between the prostate's lymphatic vessels and the mesorectal lymphatics has been described in the literature. An anatomical study demonstrated small lymphatic vessels originating from the posterior surface of the prostate and extending to the pararectal lymphatic plexus [20].

These anatomical connections explain the spread of malignant cells to mesorectal lymph nodes in patients with advanced PCa. However, the involvement of mesocolic lymph nodes with PCa metastasis is an exceptionally rare phenomenon. This discussion highlights known cases from literature and analyzes the lymphatic spread mechanisms identified in the three presented cases.

Metastases of PCa to mesorectal lymph nodes have been described in 20 cases across 11 publications.

The first case of PCa metastasis to mesorectal lymph nodes was described in 1969 by A.D. Morgan in a 72-year-old patient with rectal cancer who underwent abdominoperineal resection *en bloc* with posterior lobe of the prostate. Pathological examination revealed adenocarcinoma in the rectum and acinar type adenocarcinoma in the prostate, as well as both rectal and prostate adenocarcinoma in two of six lymph nodes [8].

S.K. Murray et al. analyzed 112 rectal resections for rectal adenocarcinoma with positive mesorectal lymph nodes lymph nodes and found that 5 (4.5 %) cases involved metastatic PCa.

In 40 % of these cases (two out of five patients), the mesorectal lymph nodes were initially misdiagnosed as being involved by rectal adenocarcinoma. The study emphasized the importance of considering metastatic PCa in the differential diagnosis of mesorectal lymph nodes. Notably, the study was the first to suggest that mesorectal lymph nodes may serve as regional (N1 in Japanese classification) nodes for both rectal and prostate cancer [10].

N. Mourra et al. reported five cases of PCa metastasis to mesorectal lymph nodes in patients with rectal tumors. One lymph node exhibited a "collision phenomenon", containing cells from both CRC and PCa. The authors proposed a lymphatic drainage pathway from the prostate to the mesorectum via Denonvilliers' fascia. This pathway was compared to the development of lateral extramesorectal lymph node metastases in cases of low rectal cancer [11].

Publications by N. Mourra et al. and S.K. Murray et al. account for half of all reported cases of PCa metastases to mesorectal lymph nodes described in the global literature. Since 2005, references to this metastatic route have increased, predominantly in reports from Japanese researchers. However, these studies are largely limited to isolated clinical cases. Authors hypothesize the existence of a relationship between the hypogastric and mesorectal lymphatic pathways.

The anatomical connection between the prostate and the mesorectum can reasonably explain the presence of PCa metastases in mesorectal lymph nodes. However, the mechanism underlying PCa metastases to the mesentery of the sigmoid colon, as observed in three of our cases, is far less clear. To date, only three such cases have been documented in the global literature.

In 2004, Z.K. Wade et al. described the first case of collision metastases involving PCa and colonic adenocarcinoma. The patient, an 80-year-old man with anemia and a positive fecal occult blood test, had a history of untreated PCa with PSA levels reaching 303 ng/mL. Colonoscopy revealed a malignant tumor 15 cm from the anal verge. Following a low anterior resection, pathological findings showed that 6 of 14 mesenteric lymph nodes were positive for PSA and PSAP, confirming their prostatic origin. One lymph node exhibited tumor cells from both colonic and prostatic carcinomas, representing the first documented case of collision lymph node metastases involving the sigmoid colon [9].

Japanese researchers have reported two additional cases. F. Asahara et al. (2019) described a 64-year-old patient with synchronous PCa and sigmoid colon cancer, along with liver metastases. The patient underwent a Hartmann's procedure with D3 lymph node dissection, which revealed metastatic PCa in a mesocolic lymph node [15].

In 2021, M. Mino et al. reported an incidental finding of PCa metastases during colorectal surgery for sigmoid colon cancer. During laparoscopic-assisted sigmoidectomy, surgeons observed "caterpillar-like swelling" of para-aortic lymph nodes. A frozen section revealed adenocarcinoma with cribriform and solid growth patterns. The surgery was extended to include inferior mesenteric root lymph nodes and abdominal para-aortic lymph nodes. Microscopically, both para-aortic lymph nodes and inferior mesenteric lymph nodes were positive for PSA and negative for CDX2, confirming PCa metastases. Further evaluation revealed an elevated PSA level of 17.76 ng/mL and prostatic adenocarcinoma with perineural invasion, with a Gleason score of 4 + 5 = 9 [19].

These findings highlight the rarity of PCa metastases to mesocolic lymph nodes and underscore the need for further investigation into the mechanisms of atypical lymphatic spread.

In the Table we summarized all cases of spreading PCa to mesocolon and mesorectal lymph nodes with pathological verification we could find in the literature. All these patients underwent colorectal resections for tumors of rectum or sigmoid colon.

Immunohistochemistry (IHC) has emerged as an essential tool for distinguishing between metastases originating from PCa and CRC, particularly in cases where both malignancies coexist or involve overlapping lymph node groups. The application of IHC enables precise identification of tumor origin, which is critical for guiding appropriate clinical management.

Prostate-specific markers such as NKX3.1 and PSA demonstrated high sensitivity and specificity for PCa. NKX3.1, a nuclear transcription factor expressed in prostate epithelial cells, has become a reliable biomarker for identifying metastatic PCa, especially in extraprostatic sites. Similarly, PSA remains a cornerstone marker for prostatic origin, even in

Table. Cases of prostatic carcinoma metastases to mesocolon and mesorectal lymph nodes in patients who underwent colorectal surgery for colorectal cancer

Таблица. Случаи метастазов рака предстательной железы в брыжейку толстой кишки и мезоректальные лимфатические узлы у пациентов, перенесших колоректальную операцию по поводу колоректального рака

Author(s) *Автор(ы)*	Year *Год*	Age *Возраст*	PCa diagnosis prior to colorectal resection *Диагноз РПЖ перед колоректальной резекцией*	Localization of LN *Локализация ЛУ*
A.D. Morgan [8]	1969	72	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
Z.K. Wade et al. [9]	2004	61	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
Z.K. Wade et al. [9]	2004	80	Yes / *Да*	Mesenteric *Брыжейка*
S.K. Murray et al. [10]	2004	74	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
S.K. Murray et al. [10]	2004	68	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
S.K. Murray et al. [10]	2004	82	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
S.K. Murray et al. [10]	2004	81	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
S.K. Murray et al. [10]	2004	79	No / *Нет*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	65	Yes / *Да*	Мезоректум *Mesorectum*
N. Mourra et al. [11]	2004	52	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
N. Mourra et al. [11]	2004	67	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
N. Mourra et al. [11]	2004	70	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
N. Mourra et al. [11]	2004	74	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
I.J. Park et al. [12]	2005	76	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
J. Miyauchi et al. [13]	2013	82	Yes / *Да*	Мезоректум *Mesorectum*
J.J. Arenal et al. [14]	2015	68	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
J.J. Arenal et al. [14]	2015	75	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*
F. Asahara et al. [15]	2019	82	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
F. Asahara et al. [15]	2019	64	Yes / *Да*	Mesocolon *Мезоколон*
A. Ichihara et al. [16]	2020	75	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
M. Mino et al. [19]	2021	mid-seventies *около 70*	No / *Нет*	Mesocolon *Мезоколон*
T. Udagawa et al. [17]	2022	67	Yes / *Да*	Mesorectum *Мезоректум*
D. Kato et al. [18]	2023	65	No / *Нет*	Mesorectum *Мезоректум*

Note: *PC — prostate cancer, LN — lymph node.*
Примечание: *РПЖ — рак предстательной железы, ЛУ — лимфоузел.*

poorly differentiated cases where morphologic clues may be insufficient.

In contrast, colorectal adenocarcinoma is typically characterized by positivity for markers such as CK20 and CDX2. CDX2 is a nuclear transcription factor expressed in intestinal epithelial cells and is highly specific for tumors of colorectal origin. CK20, a cytoplasmic marker, further aids in confirming CRC when used in conjunction with CDX2.

In one of our cases (Case 3), a lymph node from the mesocolon exhibited dual staining patterns: positivity for NKX3.1 and PSA, confirming metastatic PCa, alongside positivity for CDX2 and CK20, indicative of CRC. This finding underscored the phenomenon of "collision metastases", where two distinct malignancies coexist within a single lymph node. Without IHC, this rare and diagnostically complex scenario could have been misinterpreted, leading to suboptimal treatment strategies.

Moreover, IHC plays a vital role in addressing diagnostic discrepancies observed in cases where metastatic PCa is mistaken for CRC, particularly in mesorectal or mesocolic lymph nodes. As described in the literature, up to 40 % of such cases were initially misdiagnosed due to morphological similarities between the two cancers [10]. The routine use of IHC markers in pathological assessment reduces these errors, ensuring accurate tumor classification and optimal therapeutic decision-making.

Given the diagnostic value of immunohistochemistry and its ability to resolve complex diagnostic issues, this method should be adopted as the standard for histopathological examination of specimens in patients with multiple primary neoplasms or unexpected lymph node involvement. Further exploration may be needed to integrate additional biomarkers, such as PSAP or androgen receptor (AR), to further improve diagnostic accuracy in complex cases.

The impact of metastatic collision on prognosis in colorectal cancer and prostate cancer remains unknown. Further studies are needed to assess the impact of the collision phenomenon on overall survival, disease-free survival, and treatment response in patients with multiple primary neoplasms.

Our study presents the largest number of cases of prostate cancer metastases to the mesosigmoid colon in the global literature. Based on our findings and literature review, several key points can be highlighted.

The incidence of multiple primary malignancies of the prostate and colon continues to rise, ranging from 0.45 % for synchronous variants and 2.1–10.8 % for metachronous variants [2–5]. This highlights a significant overlap in the occurrence of these malignancies. Routine PSA testing in men diagnosed with CRC could be beneficial. M.K. Terris and S.M. Wren previously recommended PSA screening for all men over 50 years of age with a life expectancy exceeding 10 years prior to colorectal surgery. This screening included transrectal prostate biopsy for men with elevated PSA levels (>4 ng/mL) or abnormal findings on digital rectal examination [21]. Conversely, routine colonoscopy may also be advisable for men newly diagnosed with PCa to detect CRC at an early stage.

The occurrence of PCa metastases in the lymph nodes of the mesorectum can be explained by the presence of lymphatic ducts connecting the posterior surface of the prostate with the perirectal lymphatic plexus. However, metastases to the mesentery of the sigmoid colon likely follow a more complex retrograde pathway, as described by M. Mino et al. [19]. This mechanism suggests an initial involvement of para-aortic lymph nodes, followed by retrograde metastasis along lymphatic vessels associated with the inferior mesenteric artery, ultimately reaching the mesocolon. Notably, our Case 2 challenges this hypothesis, as the group 253 lymph nodes were unaffected despite extensive D3 lymph node dissection.

Accurate diagnosis of primary multiple malignancies of the prostate and colon relies heavily on meticulous pathological evaluation. Among patients with PCa metastases to mesocolic and mesorectal lymph nodes, 43.5 % (10 out of 23) had no prior history of PCa, with the diagnosis established only after pathologists identified atypical cells and confirmed them using IHC. A similar diagnostic scenario occurred in our Case 3.

Pathologists must also be aware of the rare phenomenon of "collision tumors", in which two distinct malignancies coexist within a single lymph node. Our study documented one case of collision metastases in the mesocolon (Case 3), meeting the criteria described in the literature: a) the tumors originate from anatomically separate primary sites and distinct cell types; b) the lymph node contains discrete areas with distinct histological patterns; c) no transitional zone is observed between the two malignancies

[9, 13, 22]. To date, only seven cases of collision metastases involving PCa and CRC have been reported [8–11, 13, 15].

Conclusion

Our findings contribute to a growing body of evidence regarding the rare phenomenon of prostate cancer metastases to mesocolic lymph nodes and emphasize the importance of understanding atypical metastatic pathways. While the anatomical connection between the prostate and mesorectal lymphatic systems is well-documented, the mechanisms underlying prostate cancer metastases to the sigmoid mesocolon remain unclear. The retrograde lymphatic pathway described in the literature offers a potential explanation but requires further investigation to confirm its validity.

Our data also underscore the increasing prevalence of synchronous primary malignancies of the prostate and colon, suggesting the need for routine PSA screening in men diagnosed with colorectal cancer and regular colonoscopic evaluation for men with prostate cancer.

Further anatomical and clinical studies are required to better understand the mechanisms of lymphatic metastases and to refine diagnostic

References / Литература

1. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. *Sidiqi B.U., Nosrati J.D., Wu V., Kobritz M., La Gamma N., Whelan R.L., et al.* The prevalence and management of synchronous prostate and rectal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2023;117(2):e339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2398
3. *Lakkis Z., Vernerey D., Mege D., Faucheron J.L., Panis Y., Tuech J.J., et al.; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR).* Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy. *Br J Surg*. 2019;106(8):1087–98. DOI: 10.1002/bjs.11176
4. *Guandalino M., Dupré A., François M., Leroy B., Antomarchi O., Buc E., et al.* Previous radiation for prostate neoplasm alters surgical and oncologic outcomes after rectal cancer surgery. *J Surg Oncol*. 2015;112(8):802–8. DOI: 10.1002/jso.24075
5. *Buscail E., Blondeau V., Adam J.P., Pontallier A., Laurent C., Rullier E., et al.* Surgery for rectal cancer after high-dose radiotherapy for prostate cancer: Is sphincter preservation relevant? *Colorectal Dis*. 2015;17(11):973–9. DOI: 10.1111/codi.12962
6. *Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J., Trudeau V., Shariat S.F., Kim S.P., et al.* Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate*. 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742
7. *Swanson G.P., Hubbard J.K.* A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(4):431–40. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.031
8. *Morgan A.D.* Carcinomas of rectum and prostate metastasising of the same lymph-nodes. *J Pathol*. 1969;97(1):143–5. DOI: 10.1002/path.1710970119
9. *Wade Z.K., Shippey J.E., Hamon G.A., Smoak R.L., Argani P., Allsbrook W.C. Jr.* Collision metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: Report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(3):318–20. DOI: 10.5858/2004-128-318-CMOPAC
10. *Murray S.K., Breau R.H., Guha A.K., Gupta R.* Spread of prostate carcinoma to the perirectal lymph node basin: Analysis of 112 rectal resections over a 10-year span for primary rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(9):1154–62. DOI: 10.1097/01.pas.0000131543.80147.3d
11. *Mourra N., Parc Y., McNamara D., Tiret E., Flejou J.F., Parc R.* Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with adenocarcinoma or villous tumor of the rectum with collision phenomenon in a single lymph node: Report of five cases. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(2):384–9. DOI: 10.1007/s10350-004-0776-8
12. *Park I.J., Kim H.C., Yu C.S., Kim C.S., Kim J.S., Kim J.C.* Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with rectal cancer. *Cancer Res Treat*. 2005;37(2):129–32. DOI: 10.4143/crt.2005.37.2.129
13. *Miyauchi J., Asahara F., Matsui J.* Collision lymph node metastasis of rectal and prostate adenocarcinomas. *Pathol Int*. 2013;63(8):425–7. DOI: 10.1111/pin.12084
14. *Arenal J.J., Torres A., Tinoco C., Citores M.A., Benito C., Madrigal B., et al.* Metastasization of mesorectal lymph nodes by a prostatic adenocarcinoma. *Hum Path: Case Reports*. 2015;2(2):42–4. DOI: 10.1016/j.ehpc.2014.11.010
15. *Asahara F., Hasegawa H., Suda S., Bekku E., Hashimoto K., Sasaki A., et al.* Two cases of colorectal cancer with mesenteric lymph node metastasis derived from prostatic cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2020;53(1):61–8. (In Japanese). DOI: 10.5833/jjgs.2019.0014
16. *Ichihara A., Ikeda T., Nagatomo K., Nanashima A., Terada N., Nakamura E.* A case of rectal carcinoma with synchronous neuroendocrine differentiated prostate carcinoma that spread to the mesorectal lymph node. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2020;53(10):817–25. (In Japanese). DOI: 10.5833/jjgs.2019.0088
17. *Udagawa T., Suzuki Y., Ito Y., Tamate Y., Yanagawa N., Kamei T.* A case of rectal cancer with lymph node metastasis of prostate cancer in the mesorectum after radical prostatectomy. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association)*. 2022;83(4):775–9. (In Japanese). DOI: 10.3919/jjsa.83.775
18. *Kato D., Kitamura C., Yamada J.* A case of prostate cancer diagnosed by the discovery of pararectal lymph node metastases during sigmoid colon cancer surgery. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association)*. 2023;84(9):1515–9. (In Japanese). DOI: 10.3919/jjsa.84.1515
19. *Mino M., Sumitani D., Hashimoto K., Yoshida S., Ooka N., Shishida M., et al.* Incidentally found abdominal para-aortic and inferior mesenteric root lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in a surgical case with sigmoid colon cancer. *Hiroshima J Med Sci*. 2021;70(1):23–6. DOI: 10.24811/hjms.70.1_23
20. *Boscolo-Berto R., Siracusano S., Porzionato A., Polguj M., Porcaro A.B., Stecco C., et al.* The underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate: A histori-

cal overview and preliminary anatomical study on cadaver. *Prostate*. 2020;80(2):153–61. DOI: 10.1002/pros.23927
21. *Terris M.K., Wren S.M.* Results of a screening program for prostate cancer in patients scheduled for abdominoperineal resection for colorectal pathologic findings. *Urology*. 2001;57(5):943–5. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)00943-8
22. *Mattioli F., Masoni F., Ponti G., Rossi G., Molteni G., Alicandri-Ciufelli M., et al.* "Collision" metastasis from unknown primary squamous cell carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid presenting as lateral cervical cystic mass. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(3):372–5. DOI: 10.1016/j.anl.2008.04.015

Information about the authors

Anna V. Nikishina — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: anna.nikishina.15@bk.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6386-9235

Ivan S. Ignatov* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Oncologist, Coloproctologist at the Department of Oncologic Coloproctology, University Clinic No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ignatov.mac93@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8550-1909

Vladimir V. Balaban — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Coloproctology, University Clinic No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7226-4641

Natalia V. Kretova — Pathologist of the Clinical Science Center, Analyst at the Laboratory of Molecular Genetics of Human Diseases, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: prozector76@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4825-4830

Inna A. Tulina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: inna.tulina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6404-389X

Сведения об авторах

Никишина Анна Вячеславовна — студентка 5-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: anna.nikishina.15@bk.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6386-9235

Игнатов Иван Сергеевич* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-онколог, колопроктолог отделения онкологической колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ignatov.mac93@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8550-1909

Балабан Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7226-4641

Кретова Наталья Валерьевна — врач-патологоанатом научно-клинического центра, аналитик лаборатории молекулярной генетики заболеваний человека Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: prozector76@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4825-4830

Тулина Инна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии 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: inna.tulina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6404-389X

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Andrey N. Stetsyuk — Oncologist at the Oncological Department of Surgical Treatment methods, University Clinic No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: drstetsyuk@mail.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9194-6744

Yulia V. Lerner — Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Pathologist of the Clinical Science Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: julijalerner@inbox.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7070-5303

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Стецюк Андрей Николаевич — врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения Университетской клинической больницы № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: drstetsyuk@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9194-6744

Лернер Юлия Владимировна — ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии, врач-патологоанатом научно-клинического центра, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: julijalerner@inbox.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7070-5303

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7134-6821

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ignatov I.S.
Patient management and participation in the establishment of clinical diagnosis, examination and treatment: Ignatov I.S., Stetsyuk A.N.
Selection and analysis of the literature: Ignatov I.S., Nikishina A.V.
Performing a histopathological examination: Kretova N.V., Lerner Yu.V.
Writing of the text and selection of figures: Nikishina A.V., Ignatov I.S.
Editing: Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Tsarkov P.V.
Proof checking and approval with authors: Nikishina A.V.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Игнатов И.С.
Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Игнатов И.С., Стецюк А.Н.
Подбор и анализ литературы: Никишина А.В., Игнатов И.С.
Проведение патолого-анатомического исследования гистологических препаратов: Кретова Н.В., Лернер Ю.В.
Написание текста и подбор рисунков: Никишина А.В., Игнатов И.С.
Редактирование: Балабан В.В., Кретова Н.В., Тулина И.А., Царьков П.В.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Никишина А.В.

Submitted: 10.03.2025 Accepted: 16.06.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 10.03.2025 Принята: 16.06.2025 Опубликована: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-112-120
УДК 616.34-008.314.4-07

Пациент с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью III функционального класса и упорной диареей (клиническое наблюдение)

К.Б. Ефремова, А.В. Лапшина, Е.Л. Буеверова*, Е.А. Лосик, М.Р. Схиртладзе, Н.А. Глухова, А.В. Тиханкова, Е.В. Березина, М.С. Жаркова, С.Э. Мошенина, В.Т. Ивашкин

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

Цель: продемонстрировать направления дифференциальной диагностики синдрома диареи у полиморбидного пациента.
Основные положения. Диарея относится к одному из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике клинициста. Известные патофизиологические механизмы диареи чаще охватывают заболевания, которые привычны для диагностики гастроэнтерологами, инфекционистами. Синдромом диареи может манифестировать тяжелая дисфункция щитовидной железы. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 67 лет с тяжелым амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа (с развитием тиреотоксической энтеропатии с потерей белка и тиреотоксического сердца). Препарат первой линии фармакотерапии этого состояния, преднизолон, оказал своевременный положительный эффект. Пациент находится под наблюдением эндокринолога и кардиолога.
Заключение. Представленное клиническое наблюдение показывает необходимость включения тиреотоксикоза в круг дифференциально-диагностического поиска причин синдрома диареи у пожилого пациента, напоминает о необходимости контроля уровня гормонов щитовидной железы и коррекции дозы амиодарона с учетом полиморбидности и возможного лекарственного взаимодействия.
Ключевые слова: полиморбидность, водянистая диарея, амиодарон, тиреотоксикоз, глюкокортикостероиды
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А., Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т. Пациент с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью III функционального класса и упорной диареей (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):112–120. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-112-120

Case Report: A Patient with Atrial Fibrillation, Functional Class III Heart Failure, and Persistent Diarrhea

Kyurelei B. Efremova, Anastasia V. Lapshina, Elena L. Bueverova*, Ekaterina A. Losik, Manana R. Skhirtladze, Nadezhda A. Glukhova, Anna V. Tikhankova, Elena V. Berezina, Maria S. Zharkova, Sofia E. Moshenina, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to demonstrate the directions of differential diagnosis of diarrheal syndrome in a polymorbid patient.
Key points. Diarrhea is one of the most common syndromes found in the practice of a clinician. Known pathophysiological mechanisms of diarrhea more often cover diseases that are familiar for diagnosis by gastroenterologists and infectious diseases specialists. Severe thyroid dysfunction can manifest itself as diarrhea syndrome. This article presents a clinical case of a 67-year-old male patient with severe amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 (with the development of thyrotoxic protein-losing enteropathy and thyrotoxic heart). The first-line drug of pharmacotherapy for this condition, prednisolone, had a timely positive effect. The patient is currently under the supervision of an endocrinologist and a cardiologist.
Conclusion. The presented clinical case shows the need to include thyrotoxicosis in the differential diagnostic search for the causes of diarrhea syndrome in an elderly patient, recalls the need to control the level of thyroid hormones and adjust the dose of amiodarone, considering polymorbidity and possible drug interactions.
Keywords: polymorbidity, watery diarrhea, amiodarone, thyrotoxicosis, glucocorticoids
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T. Case Report: A Patient with Atrial Fibrillation, Functional Class III Heart Failure, and Persistent Diarrhea. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):112–120. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-112-120

Клиническое наблюдение

Пациент И., 67 лет, госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет) с жалобами на необильный стул водянистого характера без примесей до 10 раз в сутки, похудание на 7 кг за 1 месяц, одышку в покое, усиливающуюся при минимальных физических нагрузках, перебои в работе сердца, тошноту, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в 1994 г. пациент перенес лапаротомию и неоднократные гемотрансфузии в связи с огнестрельным ранением в живот. В 1999 г. в анализе крови была выявлена РНК вируса гепатита С, противовирусная терапия не проводилась. В 2014 г. при диспансеризации диагностирован сахарный диабет 2-го типа, назначен метформин 1000 мг/сут. В ноябре 2019 г. пациент впервые отметил жалобы на одышку и отеки и в связи с их нарастанием в марте 2020 г. был госпитализирован. При обследовании выявлены отеки голеней и стоп, асцит, гипоальбуминемия 29 г/л, тромбоцитопения 89 × 10^9/л, повышение уровня печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза — 75 Ед./л, аланинаминотрансфераза — 60 Ед./л), гипербилирубинемия (общий билирубин — 46,9 мкмоль/л). При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлены варикозное расширение вен пищевода 3-й ст., признаки кровоточащего разрыва линейной формы слизистой оболочки пищевода, выполнен эндоскопический гемостаз с лигированием варикозно расширенных вен пищевода. Портальная гипертензия подтверждена данными компьютерной томографии органов брюшной полости. Выставлен диагноз: Цирроз печени вирусной HCV этиологии, класс В по Чайлду — Пью. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 3-й ст., спленомегалия. На фоне приема диуретиков (фуросемид 40 мг, спиронолактон 25 мг) отмечено уменьшение выраженности отечно-асцитического синдрома. В апреле 2020 г. пациенту назначена противовирусная терапия (софосбувир 400 мг и велпатасвир 100 мг) с развитием устойчивого вирусологического ответа спустя 12 недель после окончания лечения. В сентябре 2020 г. в связи с нарастанием прежних жалоб госпитализирован в отделение гепатологии, где при эхокардиографии обнаружена дилатация камер сердца, низкая фракция выброса левого желудочка — 38 %, повышение систолического давления в легочной артерии до 38 мм рт. ст., в связи с чем переведен в отделение кардиологии для дообследования. При эхокардиографии: дилатация камер, повышенная трабекулярность левого желудочка, фракция выброса левого желудочка — 33 %, систолическое давление в легочной артерии — 50 мм рт. ст.; при магнитно-резонансной томографии сердца: дилатация камер сердца, критерий Petersen (соотношение некомпактного слоя миокарда левого желудочка к компактному > 2,3 в диастолу), участки интрамиокардиального фиброза; при холтеровском мониторировании электрокардиограммы: желудочковая экстрасистолия с эпизодами желудочкового ритма. На основании проведенного обследования установлен диагноз: Кардиомиопатия, обусловленная некомпактным миокардом левого желудочка. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия с эпизодами желудочкового ритма. Назначена терапия (с учетом цирроза печени и сахарного диабета 2-го типа) с умеренным положительным эффектом: бисопролол 1,25 мг, эплеренон 50 мг, фуросемид 40 мг, валсартан 25,7 мг + сакубитрил 24,3 мг, дапаглифлозин 10 мг. В декабре 2020 г. пациент внесен в лист ожидания трансплантации печени в связи с декомпенсацией цирроза. В мае 2021 г. при подготовке к оперативному вмешательству прошел плановое обследование: при коронароангиографии гемодинамически значимые стенозы не выявлены. В связи с частой желудочковой экстрасистолией (ритм синусовый) пациенту назначен амиодарон 200 мг. В декабре 2021 г. проведена ортотопическая трансплантация печени, назначен такролимус 5 мг. В мае 2023 г. отметил нарастание одышки, отеков. Госпитализирован в отделение кардиологии: зафиксирован пароксизм фибрилляций предсердий (на фоне приема амиодарона), синусовый ритм восстановлен спонтанно, к терапии добавлен ривароксабан 20 мг.

Ухудшение самочувствия пациент отметил с конца августа 2024 г., когда появились жалобы на водянистый стул 3 раза в сутки, общую слабость, в связи с чем он был госпитализирован. Выявлена анемия (гемоглобин — 111 г/л), повышение уровня С-реактивного белка до 26 мг/л. Проводилось лечение метронидазолом 500 мг 3 раза в день в течение 3 дней. Выписан с рекомендациями приема ингибиторов протонной помпы, спазмолитиков.

В связи с нарастанием кратности диареи до 10 раз в сутки, общей слабости, тошноты, с периодическим появлением спастической боли в животе госпитализирован 02.09.2024 г. в инфекционную клиническую больницу. При обследовании: анемия (гемоглобин — 99 г/л), С-реактивный белок — 26 мг/л. Анализ кала на скрытую кровь — отрицательный.

Исключены бактериальная (*Salmonella, Shigella, Escherichia, Campylobacter*), вирусная (*Rotavirus, Norovirus, Astrovirus, Enterovirus*), паразитарная (*Lamblia, Blastocystis*) причины диареи. Состояние расценено как гастроэнтерит и колит неуточненного генеза. Антидиарейная, антибактериальная, спазмолитическая, ферментная терапия без эффекта. Выписан на амбулаторное лечение, но в связи с вышеуказанными жалобами по тяжести состояния 10.09.2024 госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, при стабилизации переведен в отделение кардиологии Клиники.

При объективном осмотре: общее состояние тяжелое, сознание ясное, температура — 36,8 °С, индекс массы тела — 28 кг/м^2. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, умеренно влажные, чистые. Шейные вены не набухшие. Щитовидная железа не пальпируется. Пастозность голеней, стоп. Лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхательных движений — 26 в минуту, сатурация при дыхании атмосферным воздухом — 96 %. При аускультации: дыхание везикулярное, в нижних отделах незвонкие влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы относительной сердечной тупости: правая — на 2 см кнаружи от правого края грудины, левая — на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, верхняя — на уровне 2-го ребра слева. Тоны сердца аритмичные, ослабление I тона на верхушке, систолический шум на верхушке, проводимый в левую подмышечную область, акцент II тона на легочной артерии. Частота сердечных сокращений — 126 ударов в минуту. Дефицит пульса — 16 уд./мин. Артериальное давление — 120/70 мм рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул до 10 раз в сутки необильный, водянистого характера, без патологических примесей. Пациент прошел тест шестиминутной ходьбы, результат 200 м свидетельствует о низкой толерантности к физической нагрузке (III функциональный класс).

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра сформулирован предварительный диагноз: Диарея неясного генеза. Кардиомиопатия, обусловленная некомпактным миокардом левого желудочка. Сахарный диабет 2-го типа. Нарушение ритма сердца: фибрилляция предсердий, пароксизм неизвестной давности, желудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность IIБ, III функциональный класс по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация). Ортотопическая трансплантация печени по поводу цирроза печени на фоне хронического гепатита С в 2021 г. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 3-й ст., эндоскопическое лигирование вен пищевода в 2020 г., спленомегалия. Противовирусная терапия с достижением устойчивого вирусологического ответа.

С учетом основной жалобы пациента на водянистый необильный стул до 10 раз в сутки в круг дифференциального диагноза были включены заболевания, в основе которых лежат четыре патофизиологических механизма синдрома диареи: секреторная (индуцированная *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), цитомегаловирусная), гиперкинетическая (лекарственно-индуцированная — пациент принимает такролимус и амиодарон), экссудативная (микроскопический колит), осмотическая (панкреатическая недостаточность).

В общем анализе крови выявлены нормохромная анемия легкой степени (эритроциты — 3,32 × 10^{12}/л, гемоглобин — 102 г/л, цветовой показатель — 0,92) и лейкопения (2,52 × 10^9/л); в биохимическом анализе крови — гипергликемия (8,54 ммоль/л), гипопротеинемия (общий белок — 55 г/л, альбумин — 30,3 г/л), гиперурикемия (мочевая кислота — 506,5 мкмоль/л), незначительная гипербилирубинемия (общий билирубин — 24,1 мкмоль/л, прямой билирубин — 6,5 мкмоль/л), дефицит железа (железо — 4,2 мкмоль/л, трансферрин — 1,2 г/л), снижение амилазы (до 17,3 Ед./л), повышение уровня С-реактивного белка (до 41,9 мг/л), уровень фибриногена — 4,33 г/л. Скорость клубочковой фильтрации снижена (52 мл/мин/1,73 м^2, что соответствует хронической болезни почек 3-й стадии). Также выявлено значительное повышение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, 25 738 пг/мл). Тропонин Т в пределах нормы. В общем анализе мочи: глюкозурия (пациент принимает ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 дапаглифлозин). В копрограмме: консистенция кала жидкая, в небольшом количестве обнаружены слизь и нейтральный жир. Результат исследования кала на токсины А и В *Cl. difficile* — отрицательный. Панкреатическая эластаза кала в пределах нормы. Полимеразная цепная реакция: ДНК цитомегаловируса в клетках крови не обнаружена.

По данным инструментальных исследований: холтеровское мониторирование электрокардиограммы — фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 82–173 удара в минуту, 10 514 желудочковых экстрасистол, 6 пробежек желудочковой тахикардии, диагностически значимого смещения сегмента ST нет; эхокардиография — дилатация камер, преимущественно предсердий (объем левого — 117 мл, правого — 125 мл), повышенная трабекулярность в области средних и верхушечных отделов левого желудочка, фракция выброса левого желудочка — 37 %, систолическое давление в легочной артерии — 50 мм рт. ст., митральная регургитация 2-й степени, трикуспидальная — 1-й степени, диффузный гипокинез. При ультразвуковом исследовании (УЗИ)

и компьютерной томографии органов брюшной полости: диффузные изменения печени по типу стеатоза; гипотрофия поджелудочной железы; очаговых образований не выявлено; стенки кишечника не изменены. Эндоскопическая картина без органической патологии, биоптаты слизистой оболочки толстой кишки без структурных и воспалительных изменений. Морфологических признаков микроскопического колита в исследованном материале не обнаружено.

Пациент более трех лет принимал амиодарон в дозе 200 мг в сутки, что с учетом состава препарата означает, что он ежедневно получал порядка 75 мг органического и 6 мг неорганического йода. Это многократное превышение суточной потребности взрослого человека (в среднем — 150 мкг йода), в связи с чем была исследована щитовидная железа. Обнаружены значительные изменения в крови: снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) < 0,005 мкМЕ/мл, высокий уровень свободного трийодтиронина (Т3) — до 29,6 пмоль/л и неопределимо высокий уровень свободного тироксина (Т4) — более 100 пмоль/л. Антитела к рецептору тиреотропина — в пределах нормы. При УЗИ щитовидной железы выявлен участок деструкции правой доли, при цветном доплеровском картировании — сосудистый рисунок диффузно снижен.

Обсуждение

Наличие признаков синдрома системного воспалительного ответа (тахипноэ, тахикардия и лейкопения) и лабораторных показателей системного воспаления (повышение уровня С-реактивного белка, мочевой кислоты и фибриногена) в первую очередь требовало поиска инфекционной причины диареи. С учетом имеющихся предыдущих данных обследования мы думали о возможной клостридиальной инфекции, поскольку у пациента имелись факторы риска — возраст старше 65 лет, наличие хронической болезни почек, госпитализация в стационар и прием антибиотиков за последние 3 месяца. Эту инфекцию, согласно рекомендациям 2023 г., мы не подтвердили [1]. Проведение водородного дыхательного теста для исключения синдрома избыточного бактериального роста было затруднительно в силу тяжести состояния пациента. Далее, с учетом иммуносупрессии на фоне пожизненно показанного после трансплантации печени приема такролимуса наш пациент находится в группе риска реактивации цитомегаловирусной инфекции [2]. Этот вирус обладает тропностью к эндотелиоцитам многих органов, в том числе и кишечника. Цитомегаловирусная природа диареи также была исключена. Таким образом, секреторный механизм диареи у пациента опровергнут.

Второй патофизиологический механизм синдрома диареи — экссудативный. И среди всех возможных причин такой диареи, с учетом водянистого характера, эпизодов спастической боли, похудания, а также пожилого возраста нашего пациента (несмотря на принадлежность к мужскому полу, для которого данный вариант встречается гораздо реже, чем у женщин), на первый план выходит микроскопический колит, который, как известно, представлен двумя основными формами: коллагеновой и лимфоцитарной. Основным критерием диагноза служат результаты гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки даже при нормальной эндоскопической картине [3]. Этот диагноз мы также исключили.

Маловероятен и осмотический механизм диареи. Экзокринную панкреатическую недостаточность у пациента мы опровергли, прежде всего, по данным тщательного изучения характеристик основной жалобы (они нетипичны для рассматриваемой причины, так как гиперосмолярная диарея характеризуется полифекалией и стеатореей) и по нормальному уровню панкреатической эластазы кала, несмотря на данные компьютерной томографии органов брюшной полости: гипотрофию поджелудочной железы и сниженный уровень амилазы. При сахарном диабете развивается нейропатия энтеральной нервной системы, а наиболее частыми ее проявлениями служат запоры и гастропарез [4, 5].

Таким образом, исключены три патофизиологических механизма диареи (секторная, экссудативная и осмотическая). С учетом длительного приема антиаритмического препарата амиодарона необходимо было рассматривать гиперкинетический механизм диареи. Кроме того, мы рассуждали о возможности лекарственного взаимодействия.

Назначение ингибиторов кальциневрина (наш пациент получает такролимус) представляет собой один из вариантов основы современной иммуносупрессивной терапии после трансплантации солидных органов. Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при участии изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, а также является субстратом транспортера лекарств P-гликопротеина (Pgp). Известно, что эти же пути метаболизма задействованы в элиминации 40–60 % всех используемых в клинической практике лекарственных препаратов, что определяет необходимость четкого представления о фармакокинетике и потенциальных лекарственных взаимодействиях при ведении пациентов в посттрансплантационном периоде [6]. Назначение ингибиторов CYP3A или Pgp реципиенту донорского органа может привести к повышению сывороточной концентрации иммуносупрессанта, в то время как прием индукторов CYP3A может способствовать снижению концентрации иммуносупрессанта ниже терапевтической и отторжению органа [7].

Такролимус также в значительной степени метаболизируется в кишечной стенке. Одним из частых побочных явлений приема этого препарата, описанных в инструкции по применению, является диарея. Связать частый водянистый стул у нашего пациента с иммуносупрессивной терапией сложно,

поскольку длительность приема препарата значительно превышает анамнез диареи. Однако стоит помнить, что существует двусторонняя взаимосвязь между иммуносупрессивными препаратами и кишечной микробиотой [8]. Результаты пилотного исследования A.L. Degraeve et al. (2024) с участием пациентов, перенесших трансплантацию почки, показали влияние фармакокинетики такролимуса на разнообразие микробиоты кишечника, приводящее к развитию дисбиоза. С другой стороны, микробные метаболиты измененного кишечного пейзажа могут определять внутрииндивидуальную вариабельность уровня такролимуса в плазме крови [9, 10].

В настоящее время существует недостаточно сведений о взаимодействии между такролимусом и амиодароном, обладающими липофильностью и потенциальной гепатотропностью. У нашего пациента прием амиодарона (также ингибитор цитохрома CYP3A4) мог способствовать повышению концентрации такролимуса в сыворотке. Авторы описанных ранее случаев гепатотоксичности при применении такролимуса обращают внимание на необходимость тщательного мониторинга сывороточной концентрации такролимуса и снижения дозы препарата при совместном его применении с амиодароном во избежание развития лекарственного повреждения печени [11, 12].

Амиодарон — антиаритмическое средство, которое по структуре напоминает тироксин, гормон щитовидной железы. Прием стандартной дозы препарата приводит к поступлению в организм дозы йода, которая более чем в 100 раз превышает суточную потребность в этом микроэлементе. Таким образом, амиодарон и его метаболиты оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы, что приводит либо к гипо-, либо к гиперфункции органа. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз чаще развивается в йододефицитных регионах, чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Тиреотоксикоз может начаться в любое время после начала лечения амиодароном и даже через несколько месяцев после отмены лечения.

Существует два типа заболевания. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа развивается в результате избыточного неконтролируемого синтеза тиреоидных гормонов из-за поступления больших количеств йода. Чаще всего такой тип развивается у пациентов, уже имеющих один или несколько узлов в щитовидной железе размерами более 1,5–2 см или латентную болезнь Грейвса. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа является, по сути, ассоциированным с йодом и/или амиодароном деструктивным тиреоидитом, в результате которого в кровь поступают уже синтезированные в щитовидной железе тиреоидные гормоны.

Основным тестом, который используют для дифференциальной диагностики 1-го и 2-го типов амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, является цветное допплеровское картирование, классическое УЗИ щитовидной железы мало информативно в дифференциальной диагностике данной патологии [13]. Лечение тиреотоксикоза начинают сразу после его выявления. Пациентам с этим заболеванием рекомендуется отменить амиодарон, за исключением тех случаев, когда он эффективно контролирует нарушения ритма, по поводу которых был назначен. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1-го типа купируется приемом антитиреоидных препаратов (тиамазол), 2-го типа — глюкокортикостероидами (преднизолон). До начала терапии амиодароном, а также в последующем необходим контроль уровня ТТГ 1 раз в 6 месяцев [14].

У нашего пациента имеет место амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа на основании длительного приема амиодарона, лабораторных данных (низкий уровень ТТГ, высокие концентрации свободных Т4 и Т3, антитела к рецептору тиреотропина в пределах нормы), результатов УЗИ щитовидной железы (участок деструкции, отсутствие гиперваскуляризации при цветном допплеровском картировании). Показано лечение преднизолоном в дозе 30 мг в сутки в течение 12 недель. После нормализации периферических гормонов щитовидной железы рекомендуется медленно уменьшать дозу до полной отмены, с учетом возможного рецидива тиреотоксикоза. После отмены глюкокортикостероидов исходом амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа может быть восстановление эутиреоза, но иногда возможно развитие гипотиреоза, что требует контроля уровня ТТГ в крови. Пациент проинформирован о необходимости дальнейшего наблюдения у эндокринолога.

С учетом клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований пациенту поставлен диагноз: Сочетанные заболевания: 1) амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа; 2) кардиомиопатия, обусловленная некомпактным миокардом левого желудочка. Осложнения основного заболевания: Тиреотоксическая энтеропатия с потерей белка. Тиреотоксическое сердце. Нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма, желудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии. Хроническая сердечная недостаточность IIБ, III функциональный класс по NYHA. Хроническая болезнь почек 3-й ст. (скорость клубочковой фильтрации — 52 мл/мин/1,73 м^2). Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2-го типа. Ортотопическая трансплантация печени по поводу цирроза печени на фоне хронического гепатита С в 2021 г. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 3-й ст., эндоскопическое лигирование вен пищевода в 2020 г., спленомегалия. Противовирусная терапия (софосбувир 400 мг и велпатасвир 100 мг) с достижением устойчивого вирусологического ответа.

Пациенту была назначена гормональная терапия (преднизолон 30 мг/сутки перорально), а также продолжена терапия хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2-го типа и нарушений ритма (эплеренон 25 мг/сутки, валсартан 25,7 мг + сакубитрил 24,3 мг, дапаглифлозин 10 мг, бисопролол 5 мг). На фоне проводимой терапии через две недели отмечена значительная положительная динамика: стул стал кашицеобразной консистенции до 3 раз в сутки, исчезла одышка в покое, повысилась толерантность к физическим нагрузкам (тест шестиминутной ходьбы 350 м — II функциональный класс), уменьшилась общая слабость, уменьшилось содержание свободных Т3 и Т4 в анализе крови (4,8 и 33 пмоль/л соответственно). Еще через неделю отмечена нормализация гормонов щитовидной железы, в связи с чем начато медленное снижение дозы преднизолона. Также отмечено снижение уровня маркеров системного воспаления, уровня NT-proBNP, повышение уровня гемоглобина. На электрокардиограмме: нормосистолическая форма фибрилляции предсердий, единичные желудочковые экстрасистолы. При эхокардиографии отмечен прирост фракции выброса левого желудочка до 44 %, снижение систолического давления в легочной артерии до 40 мм рт. ст. Пациент выписан, продолжает лечение, находится под наблюдением эндокринолога и кардиолога.

Особенностью данного клинического наблюдения является развитие амиодарон-индуцированных, требующих быстрой ликвидации тиреотоксикоза, тяжелых состояний: тиреотоксической энтеропатии с потерей белка и тиреотоксического сердца (декомпенсация сердечной недостаточности, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, значительная желудочковая экстрасистолия, появление потенциально жизнеугрожающей аритмии — 6 пробежек желудочковой тахикардии за сутки) у пациента с исходно отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (нарушениями ритма, дилатацией камер, некомпактным миокардом, хронической сердечной недостаточностью), перенесшего трансплантацию печени по поводу декомпенсации цирроза.

Специфические факторы риска амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа в настоящее время не определены. Недавний систематический обзор и метаанализ F. Rahimi-Bashar et al. (2023) выявил высокую распространенность гипертиреоза (11,61 %; 95%-ный доверительный интервал: 7,20–16,02) у пациентов с дилатацией камер сердца и хронической сердечной недостаточностью, получавших амиодарон для лечения аритмий [15]. Преднизолон — препарат первой линии для лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа тяжелого течения: подавляет цитотоксические реакции, обладает противовоспалительным, мембраностабилизирующим действием, а также снижает конверсию Т4 в Т3 (блокирует активность 5'дейодиназы 1-го типа).

Заключение

Причины развития синдрома диареи многочисленны. Диареей может манифестировать амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа. Данное наблюдение демонстрирует различные направления дифференциального диагноза диарейного синдрома у пожилого пациента, напоминает клиницистам о необходимости контроля уровня гормонального профиля щитовидной железы и коррекции дозы антиаритмической терапии амиодароном с учетом полиморбидности и возможного лекарственного взаимодействия, особенно у пациентов с дилатацией камер и хронической сердечной недостаточностью. Своевременная диагностика и лечение выраженной дисфункции щитовидной железы, обусловленной длительным накопительным цитотоксическим действием амиодарона у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, определяет жизненный прогноз.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н. и др.* Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(3):85–119. [*Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., et al.* Clinical practice guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(3):85–119. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119
2. *Neuberger J.* Long-term care of the adult liver transplant recipient. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(6):1547–56. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.03.012
3. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н.* Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006;6:56–60. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., Yurmanova E.N.* Microscopic colitis: Clinical forms, diagnosis, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;6:56–60. (In Russ.)].
4. *Шульпекова Ю.О., Комова А.Г.* Запор при эндокринных заболеваниях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;23(2):79–85. [*Shulpekova Yu.O., Komova A.G.* Constipation at endocrine diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(2):79–85. (In Russ.)].

5. *Кузнецов К.О., Михеева А.Ю., Ишмухаметова А.А., Толстых Т.А., Галляметдинова А.Р., Ботирова З.У.* и *др.* Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(5):67–78. [*Kuznetsov K.O., Mikheeva A.Yu., Ishmukhametova A.A., Tolstykh T.A., Gallyametdinova A.R., Botirova Z.U., et al.* Diabetic gastroenteropathy: Modern methods of diagnosis and treatment. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):67–78. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl13082
6. *Zhou S., Chan E., Lim L.Y., Boelsterli U.A., Li S.C., Wang J., et al.* Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* 2004;5(5):415–42. DOI: 10.2174/1389200043335450
7. *Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.* Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2005;5(2):207–17. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00748.x
8. *Salvadori M., Rosso G.* Update on the reciprocal interference between immunosuppressive therapy and gut microbiota after kidney transplantation. *World J Transplant.* 2024;14(1):90194. DOI: 10.5500/wjt.v14.i1.90194
9. *Degraeve A.L., Bindels L.B., Haufroid V., Moudio S., Boland L., Delongie K.A., et al.* Tacrolimus pharmacokinetics is associated with gut microbiota diversity in kidney transplant patients: Results from a pilot cross-sectional study. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;115(1):104–15. DOI: 10.1002/cpt.3077
10. *Kunasol C., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C.* Impact of calcineurin inhibitors on gut microbiota: Focus on tacrolimus with evidence from in vivo and clinical studies. *Eur J Pharmacol.* 2025;987:177176. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177176
11. *Nalli N., Stewart-Teixeira L., Dipchand A.I.* Amiodarone-sirolimus/tacrolimus interaction in a pediatric heart transplant patient. *Pediatr Transplant.* 2006;10(6):736–9. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00561.x
12. *Kisters K., Cziborra M., Funke C., Brylak S., Hausberg M.* Amiodarone-tacrolimus interaction in kidney transplantation. *Clin Nephrol.* 2008;70(6):563. DOI: 10.5414/cnp70563
13. *Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы.* Клинические рекомендации, 2024. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/amiodaron-inducirovannaya_disfunkciya_shchitovidnoy_zhelezy.pdf
14. *Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M.* 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55–66. DOI: 10.1159/000486957
15. *Rahimi-Bashar F., Vahedian-Azimi A., Dalvand S., Karimi L., Moshkani M., Alimohamadi Y., et al.* Prevalence of amiodarone induced hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with heart diseases: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem.* 2023;30(23):2690–9. DOI: 10.2174/0929867329666220831145651

Сведения об авторах

Ефремова Кюрелей Борисовна — студентка Института клинической медицины Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kiraefremova776@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4407-6033

Лапшина Анастасия Викторовна — ординатор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: anastasia220497@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7052-8265

Буеверова Елена Леонидовна* — 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: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0700-9775

Лосик Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог 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: kollezion@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-7983

Information about the authors

Kyurelei B. Efremova — Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kiraefremova776@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4407-6033

Anastasia V. Lapshina — Resident, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: anastasia220497@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7052-8265

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0700-9775

Ekaterina A. Losik — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kollezion@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-7983

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением 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: manana.sh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6946-7771

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: manana.sh@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6946-7771

Глухова Надежда Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: glukhova_n_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-7702-572X

Nadezhda A. Glukhova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: glukhova_n_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-7702-572X

Тиханкова Анна Витальевна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: annatikh67@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8037-9660

Anna V. Tikhankova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Ultrasound Diagnostics Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: annatikh67@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8037-9660

Березина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: fevraleva@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5985-4738

Elena V. Berezina — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Ultrasonic Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: fevraleva@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5985-4738

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (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

Мошенина Софья Эдуардовна — врач-эндокринолог Клиники эндокринологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: sonaga@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3802-3035

Sofia E. Moshenina — Endocrinologist, Endocrinology Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: sonaga@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

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

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science, 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, bld. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т.
Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А., Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т.
Подбор и анализ литературы: Ефремова К.Б., Буеверова Е.Л., Жаркова М.С., Мошенина С.Э.
Написание рукописи: Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А., Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т.
Редактирование: Буеверова Е.Л., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Буеверова Е.Л.

Authors' contributions

Concept and formulation of the aim of clinical observation: Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T.
Participation in patient management, diagnosis and treatment: Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T.
Collection and processing of the material: Efremova K.B., Bueverova E.L., Zharkova M.S., Moshenina S.E.
Writing of the text: Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T.
Editing: Bueverova E.L., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Bueverova E.L.

Поступила: 26.02.2025 Принята: 30.05.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 26.02.2025 Accepted: 30.05.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-112-120
UDC 616.34-008.314.4-07

Case Report: A Patient with Atrial Fibrillation, Functional Class III Heart Failure, and Persistent Diarrhea

Kyurelei B. Efremova, Anastasia V. Lapshina, Elena L. Bueverova*, Ekaterina A. Losik, Manana R. Skhirtladze, Nadezhda A. Glukhova, Anna V. Tikhankova, Elena V. Berezina, Maria S. Zharkova, Sofia E. Moshenina, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to demonstrate the directions of differential diagnosis of diarrheal syndrome in a polymorbid patient.
Key points. Diarrhea is one of the most common syndromes found in the practice of a clinician. Known pathophysiological mechanisms of diarrhea more often cover diseases that are familiar for diagnosis by gastroenterologists and infectious diseases specialists. Severe thyroid dysfunction can manifest itself as diarrhea syndrome. This article presents a clinical case of a 67-year-old male patient with severe amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 (with the development of thyrotoxic protein-losing enteropathy and thyrotoxic heart). The first-line drug of pharmacotherapy for this condition, prednisolone, had a timely positive effect. The patient is currently under the supervision of an endocrinologist and a cardiologist.
Conclusion. The presented clinical case shows the need to include thyrotoxicosis in the differential diagnostic search for the causes of diarrhea syndrome in an elderly patient, recalls the need to control the level of thyroid hormones and adjust the dose of amiodarone, considering polymorbidity and possible drug interactions.
Keywords: polymorbidity, watery diarrhea, amiodarone, thyrotoxicosis, glucocorticoids
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T. Case Report: A Patient with Atrial Fibrillation, Functional Class III Heart Failure, and Persistent Diarrhea. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):112–120. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-112-120

Пациент с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью III функционального класса и упорной диареей (клиническое наблюдение)

К.Б. Ефремова, А.В. Лапшина, Е.Л. Буеверова*, Е.А. Лосик, М.Р. Схиртладзе, Н.А. Глухова, А.В. Тиханкова, Е.В. Березина, М.С. Жаркова, С.Э. Мошенина, В.Т. Ивашкин

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

Цель: продемонстрировать направления дифференциальной диагностики синдрома диареи у полиморбидного пациента.
Основные положения. Диарея относится к одному из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике клинициста. Известные патофизиологические механизмы диареи чаще охватывают заболевания, которые привычны для диагностики гастроэнтерологами, инфекционистами. Синдромом диареи может манифестировать тяжелая дисфункция щитовидной железы. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 67 лет с тяжелым амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа (с развитием тиреотоксической энтеропатии с потерей белка и тиреотоксического сердца). Препарат первой линии фармакотерапии этого состояния, преднизолон, оказал своевременный положительный эффект. Пациент находится под наблюдением эндокринолога и кардиолога.
Заключение. Представленное клиническое наблюдение показывает необходимость включения тиреотоксикоза в круг дифференциально-диагностического поиска причин синдрома диареи у пожилого пациента, напоминает о необходимости контроля уровня гормонов щитовидной железы и коррекции дозы амиодарона с учетом полиморбидности и возможного лекарственного взаимодействия.
Ключевые слова: полиморбидность, водянистая диарея, амиодарон, тиреотоксикоз, глюкокортикостероиды
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А., Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т. Пациент с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью III функционального класса и упорной диареей (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):112–120. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-112-120

Clinical case

Patient I., 67-year-old male, was hospitalized in the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology (Sechenovskiy University) with complaints of scanty watery stools without impurities up to 10 times a day, weight loss of 7 kg over 1 month, dyspnea at rest that worsened with minimal physical activity, irregular heartbeats, nausea, and general weakness.

From the patient's medical history, it is known that in 1994, he underwent a laparotomy and multiple blood transfusions due to a gunshot wound to the abdomen. In 1999, hepatitis C virus RNA was detected in a blood test, but no antiviral therapy was administered. In 2014, during a routine health check-up, diabetes mellitus type 2 was diagnosed, and metformin 1000 mg/day was prescribed. In November 2019, the patient first noticed complaints of dyspnea and edema; due to their progression, he was hospitalized in March 2020. During the examination, lower limb edema, ascites, hypoalbuminemia (albumin — 29 g/L), thrombocytopenia (89 × 10^9/L), an increase in liver transaminases (aspartate aminotransferase — 75 U/L, alanine aminotransferase — 60 U/L), and hyperbilirubinemia (total bilirubin — 46.9 umol/L) were revealed. Esophagogastroduodenoscopy revealed Grade 3 esophageal varices with signs of bleeding from a linear tear in the esophageal mucosa; endoscopic hemostasis with variceal ligation was performed. Portal hypertension was confirmed by computed tomography (CT) of the abdominal cavity. The diagnosis was made: Liver cirrhosis of viral HCV etiology, Class B according to Child — Pugh scale. Portal hypertension: Grade 3 esophageal varices, splenomegaly. The severity of the edematous-ascitic syndrome subsequently decreased with diuretic therapy (furosemide 40 mg, spironolactone 25 mg). In April 2020, the patient was prescribed antiviral therapy (sofosbuvir 400 mg and velpatasvir 100 mg) and sustained virologic response was achieved 12 weeks after the end of treatment. In September 2020, due to progression of previously reported complaints, the patient was hospitalized in the Department of Hepatology. Echocardiography revealed dilated heart chambers, reduced left ventricular ejection fraction to 38 % and an increase in systolic pulmonary artery pressure to 38 mmHg. The patient was therefore transferred to the Department of Cardiology for further evaluation. Echocardiography demonstrated dilated chambers, increased left ventricular trabecularity, left ventricular ejection fraction 33 %, systolic pulmonary artery pressure 50 mmHg; with magnetic resonance imaging of the heart showed dilated chambers, Petersen criterion (ratio of noncompact to compact layer of left ventricular myocardium >2.3 in diastole), and areas of intramyocardial fibrosis; Holter electrocardiogram demonstrated ventricular premature beats with episodes of ventricular rhythm. Based on the test results the following diagnosis was made: Cardiomyopathy due to left ventricular noncompaction. Cardiac arrhythmias: ventricular premature beats with episodes of ventricular rhythm. Therapy was administrated (taking into account the cirrhosis and diabetes mellitus) with a modest positive effect: bisoprolol 1.25 mg, eplerenone 50 mg, furosemide 40 mg, valsartan 25.7 mg + sacubitril 24.3 mg, dapagliflozin 10 mg. In December 2020, the patient was placed on a transplant waiting list due to the decompensation of cirrhosis. In May 2021, as preparation for the transplant, a routine examination was performed: coronary angiography revealed no hemodynamically significant stenosis. Due to frequent ventricular premature beats (with sinus rhythm), amiodarone 200 mg was prescribed. In December 2021, orthotopic liver transplantation was performed, and tacrolimus 5 mg was added. In May 2023, dyspnea and edema progressively worsened. The patient was hospitalized in the Department of Cardiology: paroxysm of atrial fibrillation was registered (against the background of amiodarone therapy), sinus rhythm was subsequently restored spontaneously, and rivaroxaban 20 mg was added to the therapy.

Deterioration of health the patient noted since the end of August 2024, when complaints of watery stools three times per day and general weakness appeared, as a resulted of that he was hospitalized. Anemia (hemoglobin 111 g/L) and an increase in C-reactive protein to 26 mg/L were revealed. Metronidazole 500 mg 3 times per day was administered for 3 days. The patient was discharged with recommendations to continue proton pump inhibitors and antispasmodics.

Due to an increase in diarrhea frequency up to 10 times per day, alongside with general weakness, nausea, and periodic cramping abdominal pain, on September 2, 2024, the patient was admitted to the Infectious Diseases Hospital. The examination showed anemia (hemoglobin 99 g/L) and elevated C-reactive protein (26 mg/L). Fecal occult blood test was negative. Bacterial (*Salmonella, Shigella, Escherichia, Campylobacte*r), viral (*Rotavirus, Norovirus, Astrovirus, Enterovirus*), and parasitic (*Lamblia, Blastocystis*) causes of diarrhea were excluded. The condition was classified as gastroenteritis and colitis of undefined origin. Antidiarrheal, antibacterial, antispasmodic, and enzyme therapy were ineffective. The patient was discharged for outpatient treatment but was subsequently hospitalized due to the severity of his condition on September 10, 2024, to the Intensive Care Unit, and after stabilization was transferred back to the Cardiology Department of the Clinic.

On objective examination: the general condition was severe, the patient was conscious, body temperature — 36.8 °C, body mass index — 28 kg/m^2. The skin and visible mucous membranes were pale, moderately moist, and clear. The jugular veins were not distended. The thyroid gland was not palpable. Mild swelling of the lower limbs and feet was present. Peripheral lymph nodes were not palpable. The respiratory rate was 26 breaths per minute; oxygen saturation while breathing room air — 96 %. On auscultation: vesicular breathing, in the lower sections there were soft, moist, fine-bubble rales. The borders of relative heart dullness: right — 2 cm outward from the right edge of the sternum, left — 2 cm outward from the left midclavicular line, upper — at the level of the 2nd rib on the left. Heart sounds were arrhythmic; there was a weakening of the first heart sound at the apex, a systolic murmur at the apex radiating toward the left axillary region, and an accentuation of the second heart sound over the pulmonary artery. The heart rate was 126 beats per minute. A pulse deficit — 16 beats per minute. Arterial blood pressure — 120/70 mmHg. The abdomen was soft and non-tender upon palpation. The liver reached the edge of the costal arch; the spleen was not palpable. Signs of peritoneal irritation were absent. Percussion tenderness (tapping symptom) was negative on both sides. Urination was normal and painless. Stools were up to 10 times per day, small in volume, watery, without pathological impurities. The patient performed a 6-minute walk test with a result of 200 m, which is indicating low exercise tolerance — Functional Class III. Based on complaints, history, and physical examination, the following preliminary diagnosis was formulated: Diarrhea of undefined origin. Cardiomyopathy due to left ventricular noncompaction. Type 2 diabetes mellitus. Cardiac arrhythmia: atrial fibrillation (paroxysm of unknown duration), ventricular premature beats. Class IIB chronic heart failure, Functional Class III according to NYHA (New York Heart Association classification). Orthotopic liver transplantation due to cirrhosis secondary to chronic viral hepatitis C in 2021. Portal hypertension: Grade 3 esophageal varices, endoscopic variceal ligation in 2020, splenomegaly. Antiviral therapy with sustained virologic response.

Taking into account the patient's main complaint of frequent, small-volume, watery stools up to 10 times per day, the differential diagnosis included disorders based on four pathophysiologic mechanisms of diarrhea: secretory (*Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*)-associated, cytomegalovirus-associated), hyperkinetic (drug-induced — the patient was receiving tacrolimus and amiodarone), exudative (microscopic colitis), and osmotic (pancreatic insufficiency).

General blood analysis revealed normochromic anemia of mild severity (erythrocytes — 3.32×10^{12}/L, hemoglobin — 102 g/L, color index — 0.92) and leukopenia (2.52×10^9/L). Serum biochemical analysis demonstrated hyperglycemia (8.54 mmol/L), hypoproteinemia (total protein — 55 g/L, albumin — 30.3 g/L), hyperuricemia (uric acid — 506.5 μmol/L), slight hyperbilirubinemia (total bilirubin — 24.1 μmol/L, direct bilirubin — 6.5 μmol/L), iron deficiency (iron — 4.2 μmol/L, transferrin — 1.2 g/L), a decrease in amylase (17.3 U/L), and an increase in C-reactive protein (41.9 mg/L) and fibrinogen (4.33 g/L). The glomerular filtration rate is reduced (52 mL/min/1.73 m^2, which corresponds to Stage 3 chronic kidney disease). There was also a significant increase in the level of the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP 25,738 pg/mL). Troponin T was within normal limits. General urine analysis showed glucosuria (the patient is receiving sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin). Stool analysis revealed liquid consistency with small amounts of mucus and neutral fat. The result of a stool test for toxins A and B of *Cl. difficile* was negative. Fecal pancreas elastase was within normal range. Polymerase chain reaction did not detect cytomegalovirus DNA in blood cells.

According to instrumental studies: Holter-ECG — atrial fibrillation with a ventricular rate ranging from 82 to 173 bpm, 10,514 ventricular premature beats, 6 runs of ventricular tachycardia, no diagnostically significant ST segment deviations; EchoCG — dilation of the chambers, predominantly the atria (left atrium — 117 mL, right atrium — 125 mL), increased trabecularity in the

mid and apical segments of the left ventricular wall, left ventricular ejection fraction — 37 %, systolic pulmonary artery pressure — 50 mmHg, Grade 2 mitral regurgitation, Grade 1 tricuspid regurgitation, and diffuse hypokinesis. Ultrasound and CT scan of the abdominal cavity revealed diffuse abnormalities in the liver consistent with steatosis; atrophy of the pancreas, without focal abnormalities; the intestinal walls were not changed. Endoscopic appearance was without organic pathology, and colonic mucosal biopsy revealed no structural or inflammatory abnormalities. No morphological signs of microscopic colitis were found in the examined material.

The patient had been taking amiodarone at a dose of 200 mg per day for more than 3 years, which, considering the composition of the medication, meant a daily intake of approximately 75 mg of organic iodine and 6 mg of inorganic iodine. This significantly exceeds the average daily requirement for an adult (150 μg of iodine), which prompted an examination of the thyroid gland. Significant serum abnormalities were found, including a reduced thyrotropin (TSH) level (<0.005 μIU/mL), a high free triiodothyronine (T3) level (up to 29.6 pmol/L), and an exceedingly high free thyroxine (T4) level (above 100 pmol/L). Antibodies to the TSH receptor were within normal limits. Ultrasound of the thyroid gland revealed a lesion in the right lobe with destruction of its structure, and color Doppler mapping demonstrated diffusely reduced vascularization.

Discussion

The presence of signs of systemic inflammatory response syndrome (tachypnea, tachycardia, and leukopenia) and laboratory indicators of systemic inflammation (elevated C-reactive protein, uric acid, and fibrinogen) primarily required the investigation for an infectious cause of diarrhea. Given the available previous diagnostic data, we considered a possible clostridial infection, as the patient had several risk factors: age over 65, the presence of chronic kidney disease, recent hospitalization, and antibiotic use within the last three months. However, this infection was not confirmed, in accordance with the 2023 guidelines [1]. The conduction of a hydrogen breath test to exclude small intestinal bacterial overgrowth was not feasible due to the severity of the patient's condition. Furthermore, considering the lifelong immunosuppression required after liver transplantation with tacrolimus, the patient belongs to a high-risk group for cytomegalovirus reactivation [2]. Cytomegalovirus is known to have tropism for endothelial cells in many organs, including the gastrointestinal tract. However, cytomegalovirus etiology of diarrhea was also excluded. Thus, a secretory mechanism of diarrhea in this patient was ruled out.

The second pathophysiological mechanism of diarrhea syndrome is exudative. Among all possible causes of this type of diarrhea, considering the watery consistency, episodes of cramping pain, weight loss, and the patient's advanced age (despite being male, a group in which this condition is significantly less common than in females), microscopic colitis comes to the upfront. As is well known, it is represented by two main forms: collagenous and lymphocytic. The primary diagnostic criterion is the result of histological examination of colonic mucosal biopsies, even in the presence of a normal endoscopic picture [3]. This diagnosis was also ruled out.

An osmotic mechanism of diarrhea was likewise unlikely. Exocrine pancreatic insufficiency was excluded primarily based on a detailed assessment of the main complaint (the symptoms were not typical for this condition, as hyperosmolar diarrhea is characterized by polyfecalia and steatorrhea) and a normal level of fecal pancreatic elastase, despite CT findings of pancreatic hypotrophy and decreased serum amylase level. In diabetes mellitus, neuropathy of the enteric nervous system may develop, and the most common manifestations are constipation and gastroparesis [4, 5].

Thus, three pathophysiological mechanisms of diarrhea — secretory, exudative, and osmotic — were excluded. Considering the patient's long-term use of the antiarrhythmic drug amiodarone, a hyperkinetic mechanism of diarrhea had to be considered. In addition, we also evaluated the possibility of drug interactions.

The use of calcineurin inhibitors (our patient is receiving tacrolimus) represents a core component of modern immunosuppressive therapy following solid organ transplantation. Tacrolimus is actively metabolized in the liver, primarily by the cytochrome P450 system enzyme CYP3A4, and is also a substrate of the drug transporter P-glycoprotein (Pgp). It is known that these same metabolic pathways are involved in the elimination of 40–60 % of all drugs used in clinical practice, which necessitates a clear understanding of pharmacokinetics and potential drug interactions in managing post-transplant patients [6]. The use of CYP3A or Pgp inhibitors in organ transplant recipients may lead to elevated serum levels of the immunosuppressant, whereas administration of CYP3A inducers may lower the immunosuppressant concentration below the therapeutic threshold and result in organ rejection [7].

Tacrolimus is also extensively metabolized in the intestinal wall. One of the common side effects of this drug, as stated in the prescribing information, is diarrhea. Linking the patient's frequent watery stools to immunosuppressive therapy is challenging, as the duration of tacrolimus use far exceeds the onset of diarrhea. However, it is important to remember that a bidirectional relationship exists between immunosuppressive drugs and the gut microbiota [8]. A 2024 pilot study by A.L. Degraeve et al., involving kidney transplant recipients, demonstrated the influence of tacrolimus pharmacokinetics on gut microbial diversity, contributing to the development of dysbiosis. Conversely, microbial metabolites produced within the altered intestinal landscape may contribute to intraindividual variability in tacrolimus plasma concentrations [9, 10].

Currently, there is not enough data about interactions between tacrolimus and amiodarone, which are both lipophilic agents with potential hepatotropic effects. In our patient, amiodarone (also a CYP3A4 inhibitor) may have contributed to elevated serum concentrations of tacrolimus. The authors of the previously published reports of hepatotoxicity associated with tacrolimus emphasize the need for close monitoring of its serum levels and dose adjustment when co-administered with amiodarone in order to prevent drug-induced liver injury [11, 12].

Amiodarone is an antiarrhythmic agent structurally similar to thyroxine, thyroid gland hormone. Administration of a standard dose of the drug delivers an amount of iodine to the body that exceeds the daily requirement for this micronutrient by more than 100 times. As a result, amiodarone and its metabolites exert a direct, dose-dependent cytotoxic effect on the follicular cells of the thyroid gland, leading to either hypo- or hyperthyroidism. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is more common in iodine-deficient regions and occurs more frequently in men than in women. Thyrotoxicosis can develop at any time during amiodarone therapy and even several months after discontinuation.

Two types of the condition are recognized. Type 1 develops as a result of excessive uncontrolled overproduction of thyroid hormones due to excessive iodine intake. This type typically develops in patients with one or more thyroid nodules ≥1.5–2 cm or with latent Graves disease. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis is essentially a destructive thyroiditis associated with iodine and/or amiodarone, during which preformed thyroid hormones are released into the bloodstream.

The main test used for differentiating between types 1 and 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis is color Doppler mapping, as conventional ultrasound of thyroid gland is not informative in the differential diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis [13]. The treatment of thyrotoxicosis should begin immediately after detection. Discontinuation of amiodarone is recommended, except in cases where the drug effectively controls the arrhythmias for which it was prescribed. Type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis is managed with antithyroid medications (e.g., thiamazole), whereas type 2 is treated with glucocorticoids, such as prednisolone. Before initiating amiodarone therapy and every 6 months thereafter, it is necessary to monitor TSH levels [14].

In our patient, the clinical picture is consistent with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis based on long-term amiodarone use, laboratory findings (suppressed TSH, elevated free T4 and T3 levels, and normal TSH receptor antibody levels), and thyroid ultrasound results (a focus of tissue destruction, absence of hypervascularity in color Doppler mapping). Treatment with prednisolone at a dose of 30 mg/day for 12 weeks is indicated. After normalization of peripheral thyroid hormone levels, the dose should be gradually tapered until complete discontinuation, considering the risk of thyrotoxicosis recurrence. After glucocorticoids withdrawal, type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis may resolve with restoration of euthyroidism; however, hypothyroidism may occasionally develop, necessitating continued TSH monitoring. The patient has been informed about the need for ongoing follow-up with an endocrinologist.

Given the clinical presentation and the results of laboratory and instrumental investigations, the patient was diagnosed with: Combined conditions: 1. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2. 2. Cardiomyopathy due to left ventricular noncompaction. Complications of the primary condition: Thyrotoxic protein-losing enteropathy. Thyrotoxic heart. Cardiac arrhythmias: atrial fibrillation (tachysystolic form), ventricular extrasystole, nonsustained ventricular tachycardia. Chronic heart failure Stage IIB, NYHA Functional Class III. Chronic kidney disease Stage 3 (glomerular filtration rate — 52 mL/min/1.73 m^2). Comorbidities: Type 2 diabetes mellitus. Orthotopic liver transplantation due to cirrhosis secondary to chronic viral hepatitis C in 2021. Portal hypertension: Grade 3 esophageal varices, endoscopic variceal ligation in 2020, splenomegaly. Antiviral therapy (sofosbuvir 400 mg and velpatasvir 100 mg) with achievement of sustained virologic response.

The patient was prescribed hormonal therapy with oral prednisolone 30 mg/day. Concurrent treatment of chronic heart failure, type 3

diabetes mellitus, and arrhythmias was continued (eplerenone 25 mg/day, valsartan 25.7 mg + sacubitril 24.3 mg, dapagliflozin 10 mg, bisoprolol 5 mg). After two weeks of treatment, the significant clinical improvement was observed: stool became mushy in consistency and decreased to 3 times per day; resting dyspnea resolved; exercise tolerance improved (6-minute walk test: 350 m, NYHA Functional Class II); general weakness diminished; serum free T3 and T4 levels decreased (4.8 pmol/L and 33 pmol/L, respectively). One week later, thyroid hormone levels normalized, prompting a gradual tapering of prednisolone. Inflammatory markers, NT-proBNP levels, and hemoglobin improved. ECG showed normosystolic atrial fibrillation with isolated ventricular extrasystoles. Echocardiography demonstrated improvement of left ventricular ejection fraction to 44 % and a reduction of systolic pulmonary artery pressure to 40 mmHg. The patient was discharged in stable condition, he now continues treatment under the supervision of an endocrinologist and cardiologist.

This case is notable for the development of severe amiodarone-induced conditions necessitating rapid resolution of thyrotoxicosis, including thyrotoxic protein-losing enteropathy and thyrotoxic heart (heart failure decompensation, tachysystolic atrial fibrillation, significant ventricular ectopy, and the emergence of a potentially life-threatening arrhythmia — six episodes of non-sustained ventricular tachycardia within 24 hours) in a patient with a complex cardiovascular history (arrhythmias, chamber dilation, myocardial non-compaction, chronic heart failure) and prior liver transplantation for decompensated cirrhosis.

Specific risk factors for type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis remain undefined. A recent systematic review and meta-analysis by F. Rahimi-Bashar et al. (2023) reported a high prevalence of hyperthyroidism (11.61 %; 95 % confidence interval: 7.20–16.02) in patients with chamber dilation and chronic heart failure receiving amiodarone for arrhythmia management [15]. Prednisolone is the first-line treatment for severe type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis due to its ability to suppress cytotoxic reactions, exert anti-inflammatory and membrane-stabilizing effects, and inhibit the peripheral conversion of T4 to T3 by blocking 5'-deiodinase of type 1 activity.

Conclusion

There are numerous causes of diarrhea. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis may manifest with diarrhea. This case highlights the various directions of differential diagnosis for diarrheal syndrome in elderly patients and reminds clinicians of the need to monitor thyroid hormone levels and adjust antiarrhythmic therapy with amiodarone, taking into account comorbidities and potential drug interactions, especially in patients with chamber dilation and chronic heart failure. Timely diagnosis and treatment of severe thyroid dysfunction caused by the cumulative cytotoxic effects of long-term amiodarone use in patients with severe cardiovascular disease is crucial for prognosis.

References / Литература

1. *Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н. и др.* Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(3):85–119. [*Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., et al.* Clinical practice guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(3):85–119. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119
2. *Neuberger J.* Long-term care of the adult liver transplant recipient. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(6):1547–56. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.03.012
3. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н.* Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006;6:56–60. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., Yurmanova E.N.* Microscopic colitis: Clinical forms, diagnosis, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;6:56–60. (In Russ.)].
4. *Шульпекова Ю.О., Комова А.Г.* Запор при эндокринных заболеваниях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;23(2):79–85. [*Shulpekova Yu.O., Komova A.G.* Constipation at endocrine diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(2):79–85. (In Russ.)].
5. *Кузнецов К.О., Михеева А.Ю., Ишмухаметова А.А., Толстых Т.А., Галляметдинова А.Р., Ботирова З.У.* и *др.* Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2022;68(5):67–78. [*Kuznetsov K.O., Mikheeva A.Yu., Ishmukhametova A.A., Tolstykh T.A., Gallyametdinova A.R., Botirova Z.U., et al.* Diabetic gastroenteropathy: Modern methods of diagnosis and treatment. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):67–78. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl13082
6. *Zhou S., Chan E., Lim L.Y., Boelsterli U.A., Li S.C., Wang J., et al.* Therapeutic drugs that behave as mechanism-based inhibitors of cytochrome

P450 3A4. *Curr Drug Metab*. 2004;5(5):415–42. DOI: 10.2174/1389200043335450
7. *Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.* Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transplant*. 2005;5(2):207–17. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00748.x
8. *Salvadori M., Rosso G.* Update on the reciprocal interference between immunosuppressive therapy and gut microbiota after kidney transplantation. *World J Transplant*. 2024;14(1):90194. DOI: 10.5500/wjt.v14.i1.90194
9. *Degraeve A.L., Bindels L.B., Haufroid V., Moudio S., Boland L., Delongie K.A., et al.* Tacrolimus pharmacokinetics is associated with gut microbiota diversity in kidney transplant patients: Results from a pilot cross-sectional study. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;115(1):104–15. DOI: 10.1002/cpt.3077
10. *Kunasol C., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C.* Impact of calcineurin inhibitors on gut microbiota: Focus on tacrolimus with evidence from in vivo and clinical studies. *Eur J Pharmacol*. 2025;987:177176. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177176
11. *Nalli N., Stewart-Teixeira L., Dipchand A.I.* Amiodarone-sirolimus/tacrolimus interaction in a pediatric heart transplant patient. *Pediatr Transplant*. 2006;10(6):736–9. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00561.x
12. *Kisters K., Cziborra M., Funke C., Brylak S., Hausberg M.* Amiodarone-tacrolimus interaction in kidney transplantation. *Clin Nephrol*. 2008;70(6):563. DOI: 10.5414/cnp70563
13. *Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы.* Клинические рекомендации, 2024. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/amiodaron-inducirovannaya_disfunkciya_shchitovidnoy_zhelezy.pdf
14. *Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P., Vanderpump M.* 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. DOI: 10.1159/000486957
15. *Rahimi-Bashar F., Vahedian-Azimi A., Dalvand S., Karimi L., Moshkani M., Alimohamadi Y., et al.* Prevalence of amiodarone induced hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with heart diseases: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2023;30(23):2690–9. DOI: 10.2174/0929867329666220831145651

Information about the authors

Kyurelei B. Efremova — Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kiraefremova776@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4407-6033

Anastasia V. Lapshina — Resident, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: anastasia220497@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7052-8265

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0700-9775

Ekaterina A. Losik — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: kollezion@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-7983

Сведения об авторах

Ефремова Кюрелей Борисовна — студентка Института клинической медицины Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kiraefremova776@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4407-6033

Лапшина Анастасия Викторовна — ординатор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: anastasia220497@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7052-8265

Буеверова Елена Леонидовна* — 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: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0700-9775

Лосик Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог 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: kollezion@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3528-7983

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: manana.sh@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6946-7771

Nadezhda A. Glukhova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: glukhova_n_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-7702-572X

Anna V. Tikhankova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Ultrasound Diagnostics Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: annatikh67@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8037-9660

Elena V. Berezina — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Ultrasonic Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: fevraleva@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5985-4738

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (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

Sofia E. Moshenina — Endocrinologist, Endocrinology Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University).
Contact information: sonaga@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением 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: manana.sh@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6946-7771

Глухова Надежда Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: glukhova_n_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-7702-572X

Тиханкова Анна Витальевна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: annatikh67@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8037-9660

Березина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: fevraleva@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5985-4738

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Мошенина Софья Эдуардовна — врач-эндокринолог Клиники эндокринологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: sonaga@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3802-3035

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science, 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, bld. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

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

Authors' contributions

Concept and formulation of the aim of clinical observation: Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T.
Participation in patient management, diagnosis and treatment: Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T.
Collection and processing of the material: Efremova K.B., Bueverova E.L., Zharkova M.S., Moshenina S.E.
Writing of the text: Efremova K.B., Lapshina A.V., Bueverova E.L., Losik E.A., Skhirtladze M.R., Glukhova N.A., Tikhankova A.V., Berezina E.V., Zharkova M.S., Moshenina S.E., Ivashkin V.T.
Editing: Bueverova E.L., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T.
Proof checking and approval with authors: Bueverova E.L.

Вклад авторов

Концепция и формулирование цели клинического наблюдения: Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т.
Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А., Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т.
Подбор и анализ литературы: Ефремова К.Б., Буеверова Е.Л., Жаркова М.С., Мошенина С.Э.
Написание рукописи: Ефремова К.Б., Лапшина А.В., Буеверова Е.Л., Лосик Е.А., Схиртладзе М.Р., Глухова Н.А., Тиханкова А.В., Березина Е.В., Жаркова М.С., Мошенина С.Э., Ивашкин В.Т.
Редактирование: Буеверова Е.Л., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Буеверова Е.Л.

Submitted: 26.02.2025 Accepted: 30.05.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 26.02.2025 Принята: 30.05.2025 Опубликована: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-121-127
УДК 616.3(06)(470+571)

CC BY NC ND

Информация о 31-м Объединенном Российском гастроэнтерологическом Конгрессе и заседании Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

Overview of the 31st United Russian Gastroenterology Congress and the Meeting of the Profile Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation

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

28–30 сентября 2025 г. в Москве под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества нейрогастроэнтерологии и моторики, Российского общества по изучению печени (РОПИП), Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) по направлению «Гастроэнтерология», Отделения медицинских наук Российской академии наук (РАН) и ООО «Гастро» в Конгресс-центре Центра международной торговли прошел 31-й Объединенный Российский гастроэнтерологический Конгресс.

В работе конгресса приняли участие более 1300 врачей различных специальностей: гастроэнтерологи, терапевты, эндоскописты, педиатры, хирурги, врачи общей практики, диетологи, специалисты по лучевой диагностике, колопроктологи, онкологи, патологоанатомы и др.

Участники были представлены специалистами из Российской Федерации, Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, США, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана, Франции.

Заседания проходили одновременно в четырех залах, еще в одном зале представлялись постерные доклады (рис. 1). В ходе конгресса было проведено 49 научных симпозиумов, заслушано 224 научных доклада. Информационная поддержка осуществлялась 16 изданиями, включая «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». В рамках конгресса была организована выставка, позволившая получить информацию о новинках в фармацевтике и медицинских изделиях.

Пленарные сессии освещали актуальные вопросы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний (в частности, новые возможности эндоскопической и лучевой диагностики болезней органов пищеварения).

Значительное место было отведено роли нарушений взаимодействия в оси «головной мозг — желудочно-кишечный тракт» в развитии таких заболеваний, как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника. Большое внимание уделялось патогенетическим и клиническим аспектам кислотозависимых заболеваний пищевода и желудка (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни), оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*, а также современной стратегии медикаментозной и немедикаментозной профилактики рака желудка.

В ряду сообщений, посвященных проблемам гепатологии, важное место заняли доклады, касавшиеся неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), мультидисциплинарного обсуждения клинических рекомендаций по ведению пациентов с НАЖБП и применения у них эссенциальных фосфолипидов. Кроме того, рассматривались

Рисунок 1. На одном из симпозиумов 31-го Объединенного Российского гастроэнтерологического Конгресса

Figure 1. At one of the symposia of the 31st United Russian Gastroenterology Congress

вопросы диагностики и лечения лекарственных поражений печени, а также алкогольного цирроза как финального этапа алкогольной болезни печени.

Заслуживают внимания доклады, относившиеся к заболеваниям желчного пузыря и поджелудочной железы. Обсуждались функциональные нарушения билиарного тракта, вопросы сочетанной билиарной патологии, а также современные возможности терапии билиарного сладжа и существующие в настоящее время подходы к оптимизации лечения больных с желчекаменной болезнью. Детально рассматривались проблема первичной и вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточности и современные возможности ее коррекции.

Большое внимание в докладах уделялось оптимизации методов лечения воспалительных заболеваний кишечника, включающей в себя применение биологически активных препаратов и новых иммуносупрессоров, а также современным подходам к применению пробиотиков с целью коррекции состава кишечной микробиоты.

Рассматривались актуальные вопросы детской гастроэнтерологии, в частности возможности улучшения лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей с помощью современных иммуносупрессоров, средств биологической терапии и диетотерапии, принятые в настоящее время подходы к терапии функциональных расстройств в педиатрической практике, сложности диагностики и лечения заболеваний печени у детей.

Проведенный конкурс на лучший доклад постерной сессии, где были заявлены 34 доклада из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Красноярска, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Кирова, Донецка, Краснодара, Гродно, Абакана, Симферополя, Пензы, Ижевска, Смоленска, определил победителей.

Третьего места был удостоен доклад Ю.Ю. Шкуратовой, Т.Г. Морозовой, Т.Д. Гельт (Смоленск) «Лучевые маркеры повреждения почек у пациентов с циррозами печени».

Второе место завоевал доклад К.М. Перфиловой, Т.В. Шмаковой, Н.В. Неумоиной, И.В. Шутовой, Т.А. Трошиной, С.Н. Левиной, Т.Л. Денисенко, Т.В. Емельяновой (Нижний Новгород) «Особенность течения и эффективность терапии инфекции *Helicobacter pylori* в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19*».

Первое место было присуждено докладу Л.В. Винокуровой, К.А. Лесько, В.К. Финн, О.П. Шестерниковой «Применение интеллектуальной системы в диагностике панкреатогенного сахарного диабета» (рис. 2).

В рамках конгресса 29 сентября 2025 г. состоялось совместное объединенное заседание Профильной комиссии МЗ РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ, на котором был представлен отчет об основных итогах работы Профильной комиссии «Гастроэнтерология» и задачах, стоящих перед гастроэнтерологической службой РФ по снижению смертности от заболеваний органов пищеварения, подготовленный

Рисунок 2. Вручение диплома победителя конкурса стендовых докладов К.А. Лесько. Диплом вручает председатель конкурсной комиссии С.А. Булгаков

Figure 2. Presentation of the diploma to the winner of the poster session competition K.A. Lesko. The diploma is presented by the chairman of the competition committee S.A. Bulgakov

председателем Профильной комиссии, президентом РГА, главным внештатным гастроэнтерологом МЗ РФ, академиком РАН В.Т. Ивашкиным.

Как следует из отчетного доклада, работа Профильной комиссии велась за указанный период по нескольким направлениям. Главное внимание уделялось выполнению поставленной Минздравом России задачи по снижению смертности от основных гастроэнтерологических заболеваний (прежде всего язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы).

В соответствии с поручением Минздрава России проведен анализ динамики смертности от основных заболеваний органов пищеварения (язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы) за первые 6 месяцев 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2024 г. в следующих федеральных округах (ФО): Уральском (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. И.Б. Хлынов), Южном (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. Н.В. Корочанская), Приволжском (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. О.П. Алексеева), Северо-Западном (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. А.Ю. Барановский), Дальневосточном (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. С.А. Алексеенко), Сибирском (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. В.В. Цуканов), Центральном (главный внештатный гастроэнтеролог — проф. О.Ю. Зольникова), а также был представлен анализ показателей смертности в субъектах РФ Сибирского федерального округа, проведенный главным внештатным специалистом этого округа профессором В.В. Цукановым. Главные внештатные гастроэнтерологи всех упомянутых федеральных округов полно и своевременно представили данные о динамике показателей смертности от заболеваний органов пищеварения за упомянутый период времени. Представленные данные приведены в таблице 1.

Анализ показателей смертности от заболеваний органов пищеварения в РФ за первую половину 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом в прошлом году позволил установить, что в Уральском, Южном, Приволжском, Сибирском, Центральном и Северо-Западном федеральных округах за данный период времени было отмечено снижение общих показателей смертности (от 1,0 % в Южном ФО до 28,2 % в Северо-Западном ФО), а также смертности от язвенной болезни (от 2,5 % в Приволжском ФО до 11,3 % в Центральном ФО). В Уральском, Центральном, Северо-Западном и Сибирском федеральных округах снизились также показатели смертности от заболеваний печени и поджелудочной железы, тогда как в Приволжском ФО показатели смертности от заболеваний печени возросли, а в Южном ФО увеличились показатели смертности от заболеваний поджелудочной железы.

Рост показателей общей смертности и смертности от язвенной болезни, болезней печени и поджелудочной железы выявлен за отчетный период в Дальневосточном ФО. По мнению главного внештатного гастроэнтеролога федерального округа С.А. Алексеенко, увеличение показателей смертности от язвенной болезни обусловлено приемом

Таблица 1. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в первые 6 месяцев 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2024 г.

Table 1. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system in various constituent entities of the Russian Federation in the first 6 months of 2025 compared to the same period in 2024

Федеральный округ	Общие показатели смертности от БОП и показатели смертности среди трудоспособного населения	Язвенная болезнь	Болезни печени	Болезни поджелудочной железы
Дальневосточный	↑ 0,5 %	↑ 7,0 %	↑ 2,0 %	↑ 8,1 %
Уральский	↓ 2,6 % (↓ 6,3 %)	↓ 10,3 % (↓ 10,2 %)	↓ 3,3 % (↓ 3,8 %)	↓ 12,4 % (↓ 15,7 %)
Южный	↓ 1,0 % (↓ 3,0 %)	↓ 2,1 % (↓ 15,3 %)	↓ 1,0 % (↓ 2,0 %)	↑ 1,9 % (↑ 6,4 %)
Приволжский	↓ 5,5 % (↓ 3,9 %)	12,5 % (0 %)	↑ 0,9 % (↑ 1,8 %)	↓ 1,7 % (↓ 1,7 %)
Северо-Западный	↓ 28,2 % (13,7 %)	↑ 4,2 %	↓ 39,3 %	↓ 0,3 %
Сибирский	↓ 3,5 %	↓ 3,4 %	↓ 6,0 %	↓ 4,7 %
Центральный	↓ 7,6 % (↓ 6,6 %)	↓ 11,3 % (↓ 5,1 %)	↓ 7,8 % (↓ 21,0 %)	↓ 12,4 % (↓ 15,7 %)

Примечание: *БОП — болезни органов пищеварения; в скобках приведены значения за 2024 г.*

антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов пациентами с коморбидной патологией, а рост смертности от заболеваний печени и поджелудочной железы связан с избыточным употреблением алкоголя.

В качестве причин повышения показателей смертности от болезней органов пищеварения в упомянутых федеральных округах указываются: недостаточная укомплектованность кадрами врачей-гастроэнтерологов (особенно на амбулаторно-поликлиническом уровне); недостаточная обеспеченность гастроэнтерологическими койками (в частности, в Уральском и Приволжском федеральных округах); недостаточный охват гастроэнтерологических больных (прежде всего язвенной болезнью и болезнями печени) диспансерным наблюдением; слабый уровень подготовки врачей общей практики в области гастроэнтерологии; поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью; сопутствующие заболевания; недостаточность времени, отводимого на прием одного гастроэнтерологического больного; нехватка эндоскопической аппаратуры; высокий уровень потребления алкоголя, низкая санитарная грамотность населения.

Профессором В.В. Цукановым была проанализирована динамика показателей заболеваемости

Таблица 2. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения за первые 6 месяцев 2025 г. в различных субъектах Сибирского федерального округа по сравнению с аналогичным периодом 2024 г.

Table 2. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system for the first 6 months of 2025 in various constituent entities of the Siberian Federal District compared to the same period in 2024

Субъект Сибирского федерального округа	Общие показатели смертности от БОП	Язвенная болезнь	Болезни печени	Болезни поджелудочной железы
Республика Хакасия	↓ 0,1 %	↑ 45,1 %	↓ 29,6 %	↑ 18,5 %
Республика Тыва	↓ 8,4 %	↓ 14,6 %	↓ 26,4 %	↓ 46,5 %
Алтайский Край	↓ 1,6 %	↓ 10,1 %	↓ 0,8 %	↓ 5,0 %
Республика Алтай	↓ 15,9 %	↓ 36,8 %	↓ 12,3 %	↓ 25,6 %
Новосибирская область	↑ 2,7 %	↑ 6, 5 %	↑ 11,0 %	↓ 11,5 %
Кемеровская область	↓ 3,9 %	↓ 0,9 %	↓ 11,0 %	↓ 15,6 %
Омская область	↑ 7,4 %	↑ 37,0 %	↑ 17,3 %	↑ 16,9 %
Красноярский край	↓ 9,4 %	↑ 9,1 %	↓ 5,7 %	↑ 1,1 %
Иркутская область	↓ 7,8 %	↓ 18,9 %	↓ 5,7 %	↓ 14,8 %
Томская область	↓ 9,9 %	↓ 35,2 %	↓ 20,8 %	↑ 1,4 %

Примечание: *БОП — болезни органов пищеварения.*

Рисунок 3. На совместном заседании Профильной комиссии МЗ РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ

Figure 3. At the joint meeting of the Specialized Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation for Gastroenterology and the chief gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation

болезнями органов пищеварения в регионах Сибирского ФО (табл. 2) (рис. 3).

В целом, ситуация в Сибирском ФО представляется достаточно стабильной. За первые 6 месяцев 2025 г. в Томской области, Красноярском крае и Кемеровской области, в которых в первой половине 2024 г. были самые неблагоприятные показатели заболеваемости болезнями органов пищеварения, в первой половине нынешнего года зафиксирована положительная динамика: в Томской области гастроэнтерологическая смертность снизилась на 9 %, в Красноярском крае — на 10 %, в Кемеровской области — на 3 %, что свидетельствует о большой работе органов местного здравоохранения. Тем не менее, несмотря на некоторое улучшение ситуации, самая высокая гастроэнтерологическая смертность в Сибирском ФО остается в Томской области. Следует подчеркнуть, что в течение последних 10 лет Томская область была единственным регионом в России, в котором в областной больнице не было гастроэнтерологического отделения. Сейчас в Томской областной больнице гастроэнтерологическое отделение восстановлено.

Самый высокий показатель смертности от язвенной болезни за первые 6 месяцев 2025 г. регистрировался в Кемеровской области, оставаясь при этом неизменным в сравнении с 2024 г. Рост смертности от язвенной болезни в нынешнем году был зафиксирован в Республике Хакасия и Омской области, но абсолютные показатели смертности от язвенной болезни в этих регионах являются сравнительно низкими.

За первые 6 месяцев 2024 г. самые высокие показатели смертности от болезней печени наблюдались в Кемеровской области, Томской области и Республике Тыва. Однако за первые 6 месяцев нынешнего года эти показатели уменьшились в Кемеровской области на 11 %, в Томской области — на 21 %, в Республике Тыва — на 26 %. Зарегистрирован рост относительных показателей смертности от болезней печени за первые 6 месяцев 2025 г. в Омской и Новосибирской областях, но абсолютные показатели смертности от болезней печени в этих регионах остаются невысокими.

Показатели смертности от болезней поджелудочной железы за первые 6 месяцев 2025 г. являлись самыми высокими по абсолютным значениям в Томской области и Республике Хакасия, превышая в 3 раза показатели в других регионах Сибирского ФО. В Томской области сейчас выясняются причины этого явления и проводится изучение медицинских документов умерших пациентов.

Следует отметить, что в целом показатели гастроэнтерологической смертности в Сибирском ФО остаются достаточно стабильными и имеют тенденцию к улучшению за первые 6 месяцев 2025 г. в сравнении с первым полугодием 2024 г.

В своей работе врачи-гастроэнтерологи всех федеральных округов руководствуются размещенными на сайте Минздрава России нормативными правовыми актами, в частности Приказом Минздрава России от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”»,

а также стандартами оказания медицинской помощи при заболеваниях органов пищеварения. В настоящем году врачи пользовались утвержденными клиническими рекомендациями по язвенной болезни, гастриту и дуодениту, запору, синдрому раздраженного кишечника, язвенному колиту, болезни Крона, дивертикулярной болезни, хроническому панкреатиту, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, хроническому вирусному гепатиту B, хроническому вирусному гепатиту C, хроническому вирусному гепатиту D, фиброзу и циррозу печени, желчекаменной болезни, холециститу, энтероколиту, энтероколиту, вызванному *Clostridioides difficile*. Кроме того, недавно был составлен для подачи в Минздрав России перечень рекомендаций, которые не были утверждены в минувшем году. В него вошли клинические рекомендации по ахалазии кардии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке, аутоиммунному гепатиту, лекарственным поражениям печени, панкреатической диарее. Сейчас на уровне Минздрава России будет решаться вопрос о согласовании перечня клинических рекомендаций, подлежащих переутверждению.

Большая работа в отчетном году проводилась Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) — общероссийской общественной организацией, объединяющей в своих рядах более 14 000 гастроэнтерологов и врачей других специальностей из России и зарубежных стран.

С 29 сентября по 1 октября 2024 г. в Конгресс-центре Центра международной торговли в очном формате прошел 30-й Юбилейный Российский гастроэнтерологический Конгресс, в котором приняли участие около 1300 участников из Российской Федерации, Республики Беларусь, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана. В четырех залах было проведено 46 симпозиумов, заслушано 207 докладов, проведены мастер-классы по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии.

В рамках РГА в очном формате были проведены специализированные монотематические научно-практические конференции:

- 52-я конференция «Пищевод-2024» (168 участников), сентябрь 2024 г.;
- «Intestinum 2024» (209 участников), ноябрь 2024 г.;
- «Желудок 2025. Метаболическая организация функций желудка» (211 участников), февраль 2025 г.;
- «Терапевтическая билиопанкреатология 2025. Метаболизм, коморбидность, канцерпревенция» (159 участников), июнь 2025 г.;
- «Пищевод. Воспаление. Моторика. Внепищеводные синдромы», сентябрь 2025 г.

С целью повышения профессиональной подготовки врачей в области гастроэнтерологии в рамках РГА в онлайн-режиме два раза в неделю проводились вебинары по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии, на которых присутствовали в среднем около 200 человек. Всего за истекший период было проведено 97 вебинаров.

Большая работа, направленная на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени и включавшая в себя образовательные проекты, поддержку молодых ученых и врачей, междисциплинарные и международные проекты, проводилась «Российским обществом по изучению печени» (РОПИП).

В марте 2025 г. состоялся международный конгресс «Гепатология сегодня», в котором 680 человек приняли участие в обсуждении актуальных проблем гепатологии, в частности проекта клинических рекомендаций по аутоиммунному гепатиту, вирусным гепатитам B и D, а также оценке факторов, способствующих декомпенсации НАЖБП.

За отчетный период в режиме онлайн состоялось 6 монотематических конференций:

- «Урсодезоксихолевая кислота. Привычное и новое. От растворения желчных камней до регуляции клеточных процессов» (280 участников);
- «Хочу все знать о малоизученном в гепатологии» (320 участников);
- «Алкогольная болезнь печени: новое и актуальное» (160 участников);
- «Обсуждение новых клинических рекомендаций по НАЖБП — международный диалог» (215 участников);
- «Психоневрологические нарушения при заболеваниях печени» (125 участников);
- «Неврологические нарушения в практике врача-гепатолога: от частого к редкому» (105 участников).

Кроме того, в 2024–2025 гг. было проведено 37 вебинаров по различным вопросам гепатологии.

Большое число мероприятий было проведено Научным сообществом по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ). В сентябре 2024 г. состоялась научно-практическая конференция «Физиологические и патофизиологические процессы в гастроэнтерологии. Микробиота как ключевой игрок» (539 участников). В ноябре была проведена научно-практическая конференция «Хронические неинфекционные заболевания, ассоциированные с изменением микробиоты. От патогенеза к лечению» (748 участников). В апреле 2025 г. состоялась двухдневная Общероссийская конференция «Микробиом человека как фактор, определяющий качество и продолжительность жизни» (488 участников). В рамках НСОИМ было проведено 17 вебинаров, посвященных актуальным проблемам изменений кишечной микробиоты при различных гастроэнтерологических заболеваниях.

Неизменно большое внимание уделялось повышению уровня профессиональной подготовки гастроэнтерологов и врачей первичного звена здравоохранения в рамках работы Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии. В октябре 2024 г. в Краснодаре прошла 127-я выездная сессия

Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА «Современная гастроэнтерология: сквозь призму новых знаний», в которой приняли участие 230 человек. В ноябре 2024 г. состоялась 128-я осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии «Наука о долгой жизни» (500 участников). Наконец, в апреле 2025 г. была проведена 129-я весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА «Объединяющая гастроэнтерология» (520 слушателей). Среди участников Школы, помимо врачей из разных регионов России, были представители Казахстана, Беларуси и Грузии.

Построение лекций предполагало включение в них целого ряда специализированных учебных модулей в соответствии с принятыми международными и российскими стандартами подготовки специалистов в области гастроэнтерологии. Это давало возможность познакомиться с клиническими рекомендациями и стандартами ведения пациентов, а также провести интерактивный тренинг по решению клинических задач и обсуждению клинических разборов.

Членами специально созданной рабочей группы под руководством президента РГА академика РАН В.Т. Ивашкина и ее координатора профессора О.Ю. Зольниковой была проведена большая работа по созданию типовых дополнительных профессиональных образовательных программ по специальности «Гастроэнтерология», включающих в себя повышение квалификации (объемом 144 часа) и профессиональную переподготовку (объемом 576 часов). Программы сданы в срок и в настоящее время проходят рассмотрение и согласование в Методическом центре МЗ РФ, после чего в марте 2026 г. будут переданы на утверждение в Министерство юстиции РФ.

Первоочередными задачами, стоящими перед гастроэнтерологами в настоящее время, являются проведение обследования и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения в соответствии с клиническими рекомендациями, подготовленными под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации и утвержденными Минздравом России; проведение профилактического эндоскопического исследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (гастро- и колоноскопии) у лиц старше 45 лет с целью канцерпревенции и выявления злокачественных опухолей на ранних стадиях; совершенствование дистанционного консультирования врачами-гастроэнтерологами пациентов с болезнями органов пищеварения в регионах с низкой доступностью специализированной гастроэнтерологической помощи; проведение среди населения совместно со средствами массовой информации разъяснительной работы по ведению здорового образа жизни и о вреде курения и употребления алкоголя; повышение профессионального уровня врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики в рамках образовательных программ и мероприятий Минздрава России и Российской гастроэнтерологической ассоциации.

В заключение можно отметить, что Профильной комиссией Минздрава России по специальности «Гастроэнтерология» проводится большая работа, направленная на раннее выявление и успешное лечение заболеваний органов пищеварения (в первую очередь, онкологических), повышение образовательного уровня и профессиональной квалификации гастроэнтерологов, а также врачей первичного звена здравоохранения, принимающих участие в оказании медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями. Есть все основания считать, что эта работа будет способствовать снижению заболеваемости и смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения.

Сведения об авторе

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 информации: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1395-9566

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastro-enterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1395-9566

Поступила: 03.10.2025 Опубликована: 31.10.2025
Submitted: 03.10.2025 Published: 31.10.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-121-127
UDC 616.3(06)(470+571)

CC BY NC ND

Overview of the 31st United Russian Gastroenterology Congress and the Meeting of the Profile Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Arkady A. Sheptulin

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

Информация о 31-м Объединенном Российском гастроэнтерологическом Конгрессе и заседании Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

On September 28–30, 2025 in Moscow, under the auspices of the Russian Gastroenterological Association (RGA), the Russian Society of Neurogastroenterology and Motility, the Russian Society for Liver Research (ROPIP), the Specialized Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation (MOH RF) in the field of Gastroenterology, the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences (RAS) and LLC "Gastro" the Congress Center of the World Trade Center hosted The 31st United Russian Gastroenterology Congress.

More than 1,300 physicians from various specialties took part in the congress: gastroenterologists, therapists, endoscopists, pediatricians, surgeons, general practitioners, nutritionists, radiation diagnostic specialists, proctologists, oncologists, pathologists, and others.

The participants were represented by specialists from the Russian Federation, Azerbaijan, Armenia, Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, the USA, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, and France.

Sessions were held simultaneously in four halls, with one hall for poster presentations (Fig. 1). The Congress featured 49 scientific symposia, and 224 scientific papers were presented. Information support was provided by 16 publications, including the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. An exhibition was organized as part of the Congress, providing information on new pharmaceutical developments and medical devices.

The plenary sessions covered current issues in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases (in particular, new possibilities for endoscopic and radiation diagnostics of diseases of the digestive system).

Significant attention was given to the role of disruptions in the 'brain — gastrointestinal tract' axis in the development of diseases such as functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Considerable attention was paid to the pathogenetic and clinical aspects of acid-related diseases of the esophagus and stomach (gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease), optimization of *Helicobacter pylori* eradication therapy, and modern strategies for drug and non-drug prevention of gastric cancer.

Among the presentations on hepatology, important attention was given to reports on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a multidisciplinary discussion of clinical guidelines for the management of patients with NAFLD, and the use of essential phospholipids. Additionally, issues of diagnosis and treatment of drug-induced liver injury, as well as alcoholic cirrhosis as the final stage of alcoholic liver disease, were discussed.

The presentations on gallbladder and pancreatic diseases were noteworthy. Functional disorders of the biliary tract, issues of combined biliary pathology, as well as current treatment options for

Figure 1. At one of the symposia of the 31st United Russian Gastroenterology Congress
Рисунок 1. На одном из симпозиумов 31-го Объединенного Российского гастроэнтерологического Конгресса

biliary sludge and current approaches to optimizing treatment for patients with gallstone disease were discussed. The problem of primary and secondary exocrine pancreatic insufficiency and current options for its correction were examined in detail.

The presentations focused on optimizing treatment methods for inflammatory bowel diseases, including the use of biologically active drugs and new immunosuppressants, as well as modern approaches to the use of probiotics to correct the composition of the intestinal microbiota.

The following topics were discussed in pediatric gastroenterology: the possibilities of improving the treatment of inflammatory bowel diseases in children using modern immunosuppressive drugs, biological therapy, and dietary therapy; currently accepted approaches to the treatment of functional disorders in pediatrics; and the complexity of diagnosing and treating liver diseases in children.

The competition for the best report of the poster session, where 34 reports were submitted from Moscow, St. Petersburg, Nizhny Novgorod, Krasnoyarsk, Yekaterinburg, Rostov-on-Don, Kirov, Donetsk, Krasnodar, Grodno, Abakan, Simferopol, Penza, Izhevsk, Smolensk, determined the winners.

Third place was awarded to the report by Yu.Yu. Shkuratova, T.G. Morozova, T.D. Gelt (Smolensk) “Radioactive markers of kidney damage in patients with liver cirrhosis”.

Second place was won by the report by K.M. Perfilova, T.V. Shmakova, N.V. Neumoina, I.V. Shutova, T.A. Troshina, S.N. Levina, T.L. Denisenko, T.V. Emelyanova (Nizhny Novgorod) “Characteristics of the course and effectiveness of therapy of *Helicobacter pylori* infection depending on the polymorphism of the *CYP2C19* gene”.

First place was awarded to the report by L.V. Vinokurova, K.A. Lesko, V.K. Finn, O.P. Shesternikova “Application of an intelligent system in the diagnosis of pancreatogenic diabetes mellitus” (Fig. 2).

On September 29, 2025, as part of the Congress, a joint meeting of the Specialized Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation for Gastroenterology and the chief gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation was held. A report was presented on the main results of the work of the Specialized Commission for Gastroenterology and the tasks facing the gastroenterology service of the Russian Federation in reducing mortality from diseases of the digestive system, prepared by the Chairman of the Specialized Commission, President of the Russian Gastroenterological Association, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences V.T. Ivashkin.

As the report indicates, the Specialized Commission’s work during the specified period

Figure 2. Presentation of the diploma to the winner of the poster session competition K.A. Lesko. The diploma is presented by the chairman of the competition committee S.A. Bulgakov

Рисунок 2. Вручение диплома победителя конкурса стендовых докладов К.А. Лесько. Диплом вручает председатель конкурсной комиссии С.А. Булгаков

was conducted in several areas. The primary focus was on achieving the Russian Ministry of Health's objective of reducing mortality from major gastrointestinal diseases (primarily peptic ulcers, liver disease, and pancreatic diseases).

In accordance with the instructions of the Russian Ministry of Health, an analysis was conducted of the dynamics of mortality from the main diseases of the digestive system (peptic ulcer, liver and pancreas diseases) for the first 6 months of 2025 compared to the same period in 2024 in the following federal districts: Ural (Chief Gastroenterologist — Professor I.B. Khlynov), Southern (Chief Gastroenterologist — Professor N.V. Korochanskaya), Volga (Chief Gastroenterologist — Professor O.P. Alekseeva), North-West (Chief Gastroenterologist — Professor A.Yu. Baranovsky), Far East (Chief Gastroenterologist — Professor S.A. Alekseenko), Siberian (Chief Gastroenterologist — Professor V.V. Tsukanov), Central (Chief Gastroenterologist — Professor O.Yu. Zolnikova, as well as an analysis of mortality rates in the constituent entities of the Siberian Federal District, conducted by the district's Chief Specialist, Professor V.V. Tsukanov, was presented. The chief gastroenterologists of all aforementioned federal districts provided comprehensive and timely data on the dynamics of mortality rates from gastrointestinal diseases over the period. The data presented are presented in Table 1.

An analysis of mortality rates from gastrointestinal diseases in the Russian Federation for the first half of 2025 compared to the same period last year revealed that the Ural, Southern, Volga, Siberian, Central, and Northwestern Federal Districts saw a decrease in overall mortality rates (from 1.0 % in the Southern Federal District to 28.2 % in the Northwestern Federal District) and mortality rates from peptic ulcers (from 2.5 % in the Volga Federal District to 11.3 % in the Central Federal District) over this period. Mortality rates from liver and pancreatic diseases also decreased in the Ural, Central, Northwestern, and Siberian Federal Districts, while mortality rates from liver diseases increased in the Volga Federal District and mortality rates from pancreatic diseases increased in the Southern Federal District.

An increase in overall mortality and mortality from peptic ulcers, liver disease, and pancreatic disease was detected in the Far Eastern Federal District during the reporting period. According to S.A. Alekseenko, the Chief Gastroenterologist of the federal district, the increase in mortality from peptic ulcers is due to the use of anticoagulants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs by patients with comorbid conditions, while the increase in mortality from liver and pancreatic disease is associated with excessive alcohol consumption.

The following are indicated as reasons for the increase in mortality rates from diseases of the digestive system in the aforementioned federal districts:

Table 1. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system in various constituent entities of the Russian Federation in the first 6 months of 2025 compared to the same period in 2024

Таблица 1. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в первые 6 месяцев 2025 г. по сравнению с аналогичным периодом 2024 г.

Federal District	General mortality rates from DDS and mortality rates among the working-age population	Peptic ulcer	Liver diseases	Pancreatic diseases
Far Eastern	↑ 0.5 %	↑ 7.0 %	↑ 2.0 %	↑ 8.1 %
Ural	↓ 2.6 % (↓ 6.3 %)	↓ 10.3 % (↓ 10.2 %)	↓ 3.3 % (↓ 3.8 %)	↓ 12.4 % (↓ 15.7 %)
Southern	↓ 1.0 % (↓ 3.0 %)	↓ 2.1 % (↓ 15.3 %)	↓ 1.0 % (↓ 2.0 %)	↑ 1.9 % (↑ 6.4 %)
Volga	↓ 5.5 % (↓ 3.9 %)	12.5 % (0 %)	↑ 0.9 % (↑ 1.8 %)	↓ 1.7 % (↓ 1.7 %)
Northwestern	↓ 28.2 % (13.7 %)	↑ 4.2 %	↓ 39.3 %	↓ 0.3 %
Siberian	↓ 3.5 %	↓ 3.4 %	↓ 6.0 %	↓ 4.7 %
Central	↓ 7.6 % (↓ 6.6 %)	↓ 11.3 % (↓ 5.1 %)	↓ 7.8 % (↓ 21.0 %)	↓ 12.4 % (↓ 15.7 %)

Note: *DDS — diseases of the digestive system; values for 2024 are given in brackets.*

insufficient staffing of gastroenterologists (especially at the outpatient level); insufficient provision of gastroenterology beds (in particular, in the Ural and Volga Federal Districts); insufficient coverage of gastroenterology patients (primarily those with peptic ulcers and liver diseases) with dispensary observation; poor training of general practitioners in gastroenterology; late presentation of patients for medical care; concomitant diseases; insufficient time allocated for an appointment with one gastroenterology patient; shortage of endoscopic equipment; high levels of alcohol consumption, low health awareness of the population.

Professor V.V. Tsukanov analyzed the dynamics of incidence rates of digestive diseases in the regions of the Siberian Federal District (Table 2) (Fig. 3).

Overall, the situation in the Siberian Federal District appears to be relatively stable. In the first six months of 2025, Tomsk Oblast, Krasnoyarsk Krai, and Kemerovo Oblast, which had the worst gastrointestinal disease rates in the first half of 2024, showed positive trends in the first half of this year: Gastroenterological mortality decreased by 9 % in Tomsk Oblast, by 10 % in Krasnoyarsk Krai, and by 3 % in Kemerovo Oblast, demonstrating the

Table 2. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system for the first 6 months of 2025 in various constituent entities of the Siberian Federal District compared to the same period in 2024

Таблица 2. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения за первые 6 месяцев 2025 г. в различных субъектах Сибирского федерального округа по сравнению с аналогичным периодом 2024 г.

Subject of the Siberian Federal District	Overall mortality rates from DDS	Peptic ulcer disease	Liver diseases	Diseases of the pancreas
Republic of Khakassia	↓ 0.1 %	↑ 45.1 %	↓ 29.6 %	↑ 18.5 %
Republic of Tyva	↓ 8.4 %	↓ 14.6 %	↓ 26.4 %	↓ 46.5 %
Altai Krai	↓ 1.6 %	↓ 10.1 %	↓ 0.8 %	↓ 5.0 %
Altai Republic	↓ 15.9 %	↓ 36.8 %	↓ 12.3 %	↓ 25.6 %
Novosibirsk Oblast	↑ 2.7 %	↑ 6. 5 %	↑ 11.0 %	↓ 11.5 %
Kemerovo Oblast	↓ 3.9 %	↓ 0.9 %	↓ 11.0 %	↓ 15.6 %
Omsk Oblast	↑ 7.4 %	↑ 37.0 %	↑ 17.3 %	↑ 16.9 %
Krasnoyarsk Krai	↓ 9.4 %	↑ 9.1 %	↓ 5.7 %	↑ 1.1 %
Irkutsk Oblast	↓ 7.8 %	↓ 18.9 %	↓ 5.7 %	↓ 14.8 %
Tomsk Oblast	↓ 9.9 %	↓ 35.2 %	↓ 20.8 %	↑ 1.4 %

Note: *DDS — diseases of the digestive system.*

Figure 3. At the joint meeting of the Specialized Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation for Gastroenterology and the chief gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation

Рисунок 3. На совместном заседании Профильной комиссии МЗ РФ по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ

significant efforts of local healthcare authorities. However, despite some improvement, the highest gastroenterological mortality rate in the Siberian Federal District remains in the Tomsk Region. It should be noted that for the past 10 years, the Tomsk Region was the only region in Russia without a gastroenterology department at its regional hospital. The gastroenterology department has now been restored at the Tomsk Regional Hospital.

The highest mortality rate from peptic ulcer disease in the first 6 months of 2025 was recorded in the Kemerovo Region, while remaining unchanged compared to 2024. An increase in mortality from peptic ulcer disease this year was recorded in the Republic of Khakassia and Omsk Region, but absolute mortality rates from peptic ulcer disease in these regions are comparatively low.

In the first six months of 2024, the highest mortality rates from liver disease were observed in the Kemerovo Region, Tomsk Region, and the Republic of Tyva. However, over the first six months of this year, these rates decreased by 11 % in the Kemerovo Region, by 21 % in the Tomsk Region, and by 26 % in the Republic of Tyva. An increase in relative mortality rates from liver disease was recorded in the Omsk and Novosibirsk Regions in the first six months of 2025, but absolute mortality rates from liver disease in these regions remain low.

Mortality rates from pancreatic diseases in the first six months of 2025 were the highest in absolute terms in Tomsk Oblast and the Republic of Khakassia, three times higher than in other regions of the Siberian Federal District. The causes of this phenomenon are currently being investigated in Tomsk Oblast, and the medical records of deceased patients are being reviewed.

It should be noted that, in general, gastroenterological mortality rates in the Siberian Federal District remain fairly stable and tend to improve in the first 6 months of 2025 compared to the first half of 2024.

In their work, gastroenterologists in all federal districts are guided by the regulatory legal acts posted on the website of the Russian Ministry of Health, in particular, Order of the Russian Ministry of Health dated November 12, 2012 No. 906n “On approval of the Procedure for the provision of medical care to the population in the profile of ”gastroenterology”, as well as standards for the provision of medical care for diseases of the digestive system. This year, physicians used approved clinical guidelines for peptic ulcer disease, gastritis and duodenitis, constipation, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, Crohn’s disease, diverticular disease, chronic pancreatitis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, chronic viral hepatitis D, liver fibrosis and cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis, enterocolitis, irritable bowel syndrome, and enterocolitis caused by *Clostridioides difficile*. Furthermore, a

list of recommendations that were not approved last year was recently compiled for submission to the Russian Ministry of Health. It includes clinical guidelines for achalasia, gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, autoimmune hepatitis, drug-induced liver injury, and pancreatic diarrhea. The Russian Ministry of Health will now consider approving the list of clinical guidelines subject to reapproval.

During the reporting year, significant work was carried out by the Russian Gastroenterological Association, an all-Russian public organization uniting more than 14,000 gastroenterologists and doctors of other specialties from Russia and abroad.

From September 29 to October 1, 2024, the 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress was held in person at the World Trade Center Congress Center. Approximately 1,300 participants from the Russian Federation, the Republic of Belarus, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan, and Tajikistan attended. Four halls hosted 46 symposia, 207 presentations, and master classes on the most pressing issues in gastroenterology.

The following specialized, single-theme scientific and practical conferences were held in person within the framework of the Russian Gastroenterological Association:

• 52nd Conference "Esophagus-2024" (168 participants), September 2024;

• "Intestinum 2024" (209 participants), November 2024;

• "Stomach 2025. Metabolic Organization of Gastric Functions" (211 participants), February 2025;

• "Therapeutic Biliopancreatology 2025. Metabolism, Comorbidity, Cancer Prevention" (159 participants), June 2025;

• "Esophagus. Inflammation. Motility. Extraesophageal Syndromes", September 2025.

To enhance the professional training of physicians in gastroenterology, the Russian Gastroenterological Association held online webinars twice a week on the most pressing gastroenterology issues, with an average attendance of approximately 200 people. A total of 97 webinars were held during this period.

The Russian Society for the Study of the Liver has carried out extensive work aimed at improving the quality of medical care for patients with liver diseases, including educational projects, support for young scientists and doctors, and interdisciplinary and international projects.

In March 2025, the international congress "Hepatology Today" was held, in which 680 people took part in the discussion of current issues in hepatology, in particular the draft clinical guidelines for autoimmune hepatitis, viral hepatitis B and D, as well as the assessment of factors contributing to decompensation of NAFLD.

During the reporting period, six single-theme conferences were held online:

• "Ursodeoxycholic Acid. The Familiar and the New. From Gallstone Dissolution to Regulation of Cellular Processes" (280 participants);

• "I Want to Know Everything About the Little-Studied in Hepatology" (320 participants);

• "Alcoholic Liver Disease: New and Relevant" (160 participants);

• "Discussion of New Clinical Guidelines for NAFLD — An International Dialogue" (215 participants);

• "Psychoneurological Disorders in Liver Disease" (125 participants);

• "Neurological Disorders in the Practice of a Hepatologist: From Common to Rare" (105 participants).

Additionally, 37 webinars on various hepatology topics were held in 2024–2025.

A large number of events were held by the Scientific Society for the Advancement of Clinical Research of the Human Microbiome. In September 2024, the scientific and practical conference "Physiological and Pathophysiological Processes in Gastroenterology. Microbiota as a Key Player" (539 participants) was held. In November, a scientific and practical conference, "Chronic Non-Infectious Diseases Associated with Microbiota Alterations. From Pathogenesis to Treatment", was held (748 participants). In April 2025, a two-day All-Russian Conference, "The Human Microbiome as a Factor Determining Quality and Lifespan", was held (488 participants). The Scientific Society for the Advancement of Clinical Research of the Human Microbiome held 17 webinars on current issues of intestinal microbiota alterations in various gastrointestinal diseases.

Continuing attention has been paid to improving the professional training of gastroenterologists and primary care physicians through the National College of Gastroenterology and Hepatology. In October 2024, the 127th visiting session of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association, "Modern Gastroenterology: Through the Lens of New Knowledge", was held in Krasnodar, attended by 230 participants. In November 2024, the 128th Autumn Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology, "The Science of Longevity", was held (500 participants). Finally, in April 2025, the 129th Spring Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology, "Unifying Gastroenterology", was held (520 participants).

Among the College's participants, in addition to physicians from various regions of Russia, were representatives from Kazakhstan, Belarus, and Georgia.

The lectures were designed to include a range of specialized training modules in accordance with accepted international and Russian standards for training gastroenterology specialists. This provided an opportunity to become familiar with clinical guidelines and patient care standards, as well as to conduct interactive training on solving clinical problems and discussing clinical cases.

Members of a specially created Working Group, led by Professor V.T. Ivashkin, President of the Russian Gastroenterological Association, and Professor O.Yu. Zolnikova, as its coordinator, have completed extensive work to develop standard supplementary professional educational programs in the specialty of "Gastroenterology", including advanced training (144 hours) and professional retraining (576 hours). The programs were completed on time and are currently undergoing review and approval by the Methodological Center of the Russian Ministry of Health, after which they will be submitted to the Russian Ministry of Justice for approval in March 2026.

The primary tasks facing gastroenterologists at present are the examination and treatment of patients with gastrointestinal diseases in accordance with clinical guidelines prepared under the auspices of the Russian Gastroenterological Association and approved by the Russian Ministry of Health; preventive endoscopic examination of the upper and lower gastrointestinal tract (gastro- and colonoscopy) in individuals over 45 years of age for the purpose of cancer prevention and early detection of malignant tumors; improvement of remote consultations by gastroenterologists for patients with gastrointestinal diseases in regions with low availability of specialized gastroenterological care; conducting educational work among the population in conjunction with the media on maintaining a healthy lifestyle and the dangers of smoking and drinking alcohol; improving the professional skills of gastroenterologists, therapists, and general practitioners within the framework of educational programs and events of the Russian Ministry of Health and the Russian Gastroenterological Association.

In conclusion, it should be noted that the Russian Ministry of Health's Specialized Commission on Gastroenterology is conducting extensive work aimed at the early detection and successful treatment of digestive diseases (primarily cancer), improving the educational level and professional qualifications of gastroenterologists, as well as primary care physicians involved in providing medical care to patients with gastrointestinal diseases. There is every reason to believe that this work will contribute to a reduction in the incidence and mortality of digestive diseases in the Russian Federation.

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastro-enterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1395-9566

Сведения об авторе

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 информации: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1395-9566

Submitted: 03.10.2025 Published: 31.10.2025
Поступила: 03.10.2025 Опубликована: 31.10.2025