



# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита  
Пояснения на с. 115–135

Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Gastritis.  
See pp. 115–135

# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal  
gastroenterologii,  
gepatologii,  
koloproktologii)

№ 6 • Том 35 • 2025

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

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

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

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

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

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

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

Журнал открытого доступа,  
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-  
страняются по лицензии  
Creative Commons

Attribution-NonCommercial-  
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография

ООО «Печатный Дом», 127550,

Москва, ул. Прянишникова,

д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

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

Подписано в печать: 20.12.2025

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ответственный секретарь

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

## Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the  
Russian Gastroenterological  
Association

www.gastro.ru

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

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

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

Editorial office;  
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,

Studeniy passage, 4-2-37  
+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,  
127550, Moscow,

Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of  
Gastroenterology, Hepatology,  
Coloproctology, 2025

Signed to print: 20.12.2025

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

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

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

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

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

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

### *Editor-in-chief*

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

### *Deputy Editors-in-chief*

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

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

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

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

### *Executive Editor*

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

## Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Содержание

### Редакционная

- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А.*  
Метаболомная диагностическая технология  
как основа формирования принципов метаболического здоровья .....7

### Обзоры

- Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдулганиева Д.И.*  
Искусственный интеллект для ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника:  
современные возможности ..... 27
- Егоров В.И.*  
Камни в желчных протоках после панкреатодуоденальной резекции: причины и лечение ..... 35

### Оригинальные исследования

- Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Басенко М.А., Мурашко Д.С., Халафян А.А.*  
Искусственный интеллект в прогнозировании  
рисков хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени ..... 42
- Черданцев Д.В., Носков И.Г., Филистович В.Г.*  
Эндоскопическая некрсеквестрэктомия при инфицированном ограниченном  
панкреонекрозе (систематический обзор и метаанализ) .....50
- Надинская М.Ю., Гуляева К.А., Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Ивашкин В.Т.*  
Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом  
нецирротического тромбоза воротной вены ..... 60
- Ерохина М.И., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К.*  
Снижение минерализации костной ткани у детей  
с воспалительными заболеваниями кишечника ..... 72
- Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д. Д. Журковский В.И., Горовая И.Э., Нековаль В.М., Царьков П.В.*  
Эффективность применения флеботоников в периоперационном периоде  
при выполнении открытой геморроидэктомии:  
одноцентровое рандомизированное клиническое исследование ..... 87
- Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю.,  
Богористров И.С., Алибекова Т.А.*  
Осложнения колопроктологических операций с применением лазера длиной волны 1940 нм .....98

### Клинические наблюдения

- Сигумонронг Г.Э.Р., Стефани М., Освари Х., Рахаятри Т.Х., Рахадхани Н.,  
Криснухони Э., Манатар А.Ф.*  
Дуктулярная реакция, недостаточность желчных протоков с поздним началом и цирроз: клинический  
случай, свидетельствующий о ложной гистологической морфологии при синдроме Алажиля .....105

### Клинические рекомендации

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина Т.Л., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Сторонова О.А.,  
Параскевова А.В., Тертычный А.С., Кирюхин А.П., Павлов П.В., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П.,  
Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бордин Д.С., Галеева З.М.,  
Дехнич Н.Н., Кононов А.В., Корочанская Н.В., Куваев Р.О., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А.,  
Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Трошина Е.А., Федоров Е.Д.,  
Хлынов И.Б., Цуканов В.В.*  
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации  
по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита .....115

## Contents

### Editorial

<i>Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A.</i> Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health .....	7
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

### Reviews

<i>Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I.</i> Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnosis of Bowel Diseases: Modern Possibilities .....	27
<i>Egorov V.I.</i> Bile Ducts Stones After Pancreatoduodenal Resection: Risk Factors and Treatment .....	35

### Original articles

<i>Korochanskaya N.V., Durlshter V.M., Basenko M.A., Murashko D.S., Khalafyan A.A.</i> Artificial Intelligence in Predicting Risks of Surgical Interventions in Patients with Liver Cirrhosis .....	42
<i>Cherdantsev D.V., Noskov I.G., Filistovich V.G.</i> Endoscopic Necrosectomy for Infected Walled-off Pancreatic Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis .....	50
<i>Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A., Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Ivashkin V.T.</i> Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis .....	60
<i>Erokhina M.I., Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K.</i> Decreased Bone Mineralization in Children with Inflammatory Bowel Diseases .....	72
<i>Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Zhurkovskiy V.I., Gorovaia I.E., Nekoval V.M., Tsarkov P.V.</i> Efficacy of Phlebotonics in the Perioperative Period for Open Hemorrhoidectomy: A Single-Center Randomized Clinical Trial .....	87
<i>Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A.</i> Complications Associated With Coloproctological Surgeries Using a 1940 nm Wavelength Laser .....	98

### Clinical cases

<i>Sigumonrong G.E.R., Stephanie M., Oswari H., Rahayatri T.H., Rahadiani N., Krisnuhoni E., Manatar A.F.</i> Ductular Reaction, Late-Onset Bile Duct Deficiency, and Cirrhosis: A Case Report Highlighting Misleading Histological Morphology in Alagille Syndrome .....	105
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### Clinical guidelines

<i>Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Rummyantseva D.E., Storonova O.A., Paraskevoova A.V., Tertychny A.S., Kiryukhin A.P., Pavlov P.V., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bordin D.S., Galeeva Z.M., Dehnich N.N., Kononov A.V., Korochanskaya N.V., Kuvaev R.O., Kucheryavy Yu.A., Livzan M.A., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Sarsenbayeva A.C., Simanenkov V.I., Tertychny A.S., Troshina E.A., Fedorov E.D., Khlynov I.B., Tsukanov V.V.</i> Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Gastritis .....	115
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----



# Метаболомная диагностическая технология как основа формирования принципов метаболического здоровья

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова\*, В.В. Тарасов, С.А. Апполонова

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

**Цель:** рассмотреть современные данные о ключевых метаболических изменениях, отражающих основные патогенетические оси метаболического синдрома (МС), и оценить их потенциал для диагностики и стратификации МС.

**Основные положения.** В обзоре выделены пять ключевых метаболомных патогенетических осей МС: анаболическая резистентность, митохондриальная дисфункция, системное воспаление, инсулинорезистентность и лизосомальная недостаточность. Каждая из них представляет важное звено патогенеза, влияющее на развитие осложнений МС. Для каждой оси описаны характерные изменения низкомолекулярных метаболитов (например, аминокислот, органических кислот) и липидов, выявленные современными методами метаболомного анализа, и обсуждается их клиническое значение. Особое внимание уделено роли комбинированных панелей метаболитов, которые улучшают раннюю диагностику МС и преддиабета, позволяют стратифицировать риск осложнений (сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и др.) и мониторировать эффективность терапии. Отмечается, что метаболомные биомаркеры обладают высокой диагностической и прогностической ценностью, дополняя стандартные клинические показатели. Показано, что интеграция метаболомных данных с клиническими показателями повышает точность диагностики (например, объединение метаболомных маркеров с тестом толерантности к глюкозе увеличивает его прогностическую ценность). Разработка интегральных метаболомных индексов (таких, как MetSCORE) обеспечивает высокую точность распознавания МС (AUROC ~0,9). Метаболомные исследования подтверждают гетерогенность МС и позволяют выделять его подтипы в зависимости от преобладающих патофизиологических нарушений, что открывает перспективы прецизионной медицины.

**Заключение.** Метаболомный подход существенно расширяет возможности диагностики и персонализированной терапии пациентов с МС. Он позволяет выявлять скрытые метаболические нарушения на доклинической стадии заболевания, дополняя рутинные методы обследования. Для его внедрения в клиническую практику необходимы стандартизация методик метаболомного анализа, валидация метаболомных биомаркеров и интеграция мультиомиксных подходов, что обеспечит воспроизводимость результатов и их широкое применение в медицине.

**Ключевые слова:** метаболомика, метаболический синдром, биомаркеры, прецизионная медицина, стратификация риска

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

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А. Метаболомная диагностическая технология как основа формирования принципов метаболического здоровья. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1894-5323>

## Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health

Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova\*, Vadim V. Tarasov, Svetlana A. Appolonova

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

**Aim:** to examine current evidence on the key metabolic alterations that reflect the major pathogenetic axes of metabolic syndrome (MS) and to assess their potential for the diagnosis and stratification of MS.

**Key points.** The review highlights five major metabolomic pathogenetic axes of MS: anabolic resistance, mitochondrial dysfunction, systemic inflammation, insulin resistance, and lysosomal insufficiency. Each represents an essential pathogenic link influencing the development of MS complications. Characteristic alterations of low-molecular-weight metabolites (such as amino acids and organic acids) and lipids identified through modern metabolomic analytical methods are described for each axis, and their clinical significance is discussed. Special attention is given to the role of combined metabolite panels, which improve early diagnosis of MS and prediabetes, allow risk stratifica-

tion for complications (type 2 diabetes, atherosclerosis, nonalcoholic fatty liver disease, etc.), and enable monitoring of treatment effectiveness. It is noted that metabolomic biomarkers possess high diagnostic and prognostic value, complementing standard clinical indicators. Evidence is presented showing that integrating metabolomic data with clinical parameters increases diagnostic accuracy (for example, combining metabolomic markers with the glucose tolerance test improves its predictive value). The development of integrated metabolomic indices (such as Met-SCORE) provides high accuracy in identifying MS (AUROC ~0.9). Metabolomic studies confirm the heterogeneity of MS and allow subclassification according to predominant pathophysiological disturbances, opening prospects for precision medicine.

**Conclusion.** Thus, the metabolomic approach substantially expands the possibilities for diagnosis and personalized therapy in patients with MS. It enables the detection of latent metabolic disturbances at the preclinical stage of disease, complementing routine diagnostic methods. Implementation into clinical practice requires standardization of metabolomic analytical protocols, validation of metabolomic biomarkers, and integration of multi-omics approaches, which will ensure the reproducibility of results and their broad application in medicine.

**Keywords:** metabolomics, metabolic syndrome, biomarkers, precision medicine, risk stratification

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A. Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1894-5323>

## Введение

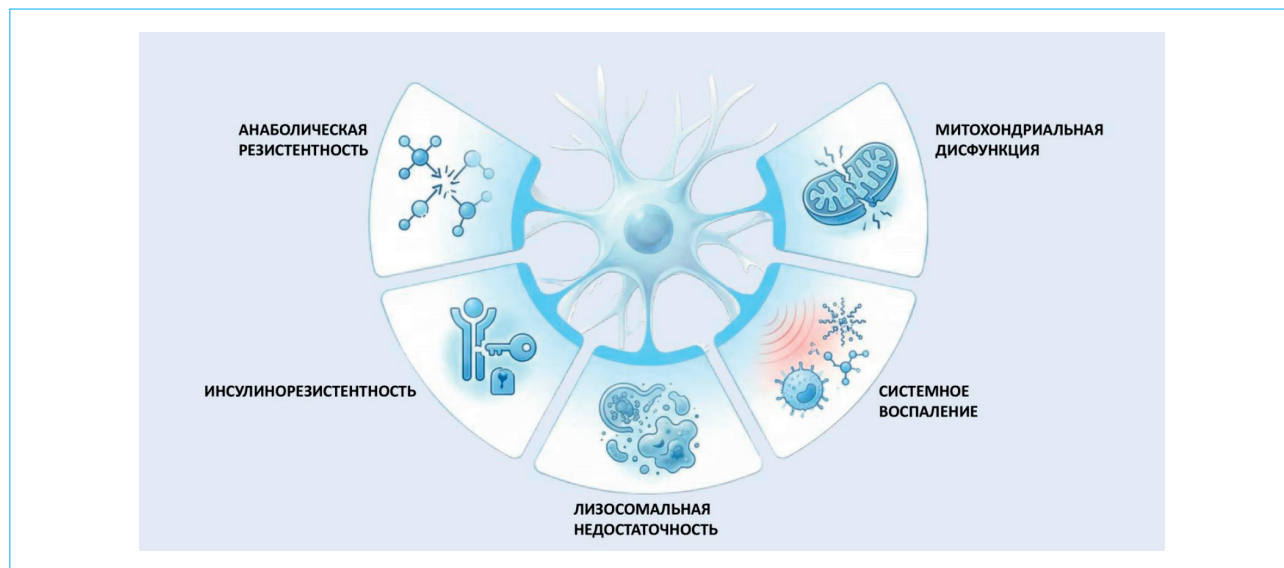
Метаболический синдром (МС) — это комплексное состояние, характеризующееся сочетанием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии (высокий уровень триглицеридов, низкий — липопротеинов высокой плотности) и артериальной гипертензии [1–3]. Распространенность МС постоянно растет и достигает порядка трети взрослого населения, увеличиваясь с возрастом (до ~40–50 % у лиц старше 60 лет) [4]. Наличие МС ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая общую смертность примерно в 1,5 раза [5]. Несмотря на серьезность этой проблемы, современные клинические критерии МС имеют ограничения: они не отражают молекулярную гетерогенность синдрома и не позволяют точно оценить риск осложнений у конкретного пациента. В связи с этим актуальна разработка более тонких подходов к диагностике и стратификации риска при МС [6].

Метаболомика представляет собой современный аналитический метод, позволяющий количественно профилировать широкий спектр низкомолекулярных метаболитов в биологических образцах (кровь, моча и др.). Получаемые «метаболические сигнатуры» отражают изменения множества биохимических путей и могут служить молекулярными маркерами патологических процессов [6]. За последние десятилетия применение метаболомики и смежной липидомики существенно продвинуло понимание патогенеза МС, выявив уникальные комбинации метаболитов, связанные с инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением, дислипидемией и воспалением [7–9]. Так, обнаружено, что повышенные уровни некоторых аминокислот (разветвленных ВСАА и ароматических) и липидных метаболитов позволяют заранее выявить лиц с высоким

риском развития СД2 и МС [10]. Метаболомные исследования подтверждают, что МС представляет собой не единое состояние, а совокупность близких фенотипов («метаботипов»), различающихся преобладающими нарушениями: у одних пациентов доминирует инсулинорезистентность, у других — воспаление или дисфункция митохондрий и т. д. [1]. Это открывает возможности для прецизионной медицины. Идентификация метаболических подтипов МС позволяет адаптировать профилактику и лечение (например, назначать таргетную метаболическую терапию тем больным, у которых преобладает митохондриальная дисфункция или аутофагический дефицит).

Важно отметить, что указанные пять патогенетических «осей» МС тесно взаимодействуют между собой, формируя единый патологический каскад. Например, хроническое воспаление, обусловленное избытком висцерального жира, усиливает инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию. Инсулинорезистентность и избыток питательных субстратов перегружают митохондрии, способствуя метаболической «ригидности» и накоплению побочных метаболитов. Постоянный анаболический сигнал при переизбытке подавляет аутофагию, что ведет к накоплению дефектных органелл и липидов, усиливая оксидативный стресс и воспаление. Таким образом, все пять «осей» взаимосвязаны и совместно определяют клинический фенотип МС и риск его осложнений (рис.).

Ниже представлен обзор последних данных о метаболомных маркерах МС в контексте пяти ключевых патогенетических «осей» синдрома: анаболической резистентности, митохондриальной дисфункции, инсулинорезистентности, системного воспаления и лизосомальной недостаточности. Для каждой оси описаны основные механизмы и характерные метаболомные/липидомные



**Рисунок.** Пять ключевых патогенетических осей метаболического синдрома и их взаимодействие  
**Figure.** Five key pathogenetic axes of metabolic syndrome and their interactions

маркеры, а также клинические примеры, иллюстрирующие значение этих маркеров (например, проявления МС при сопутствующем СД2, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), болезни Паркинсона, саркопеническом ожирении). Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность метаболомного подхода для клинической практики, а также перспективы его дальнейшего развития.

### Анаболическая резистентность (снижение мышечного анаболизма)

#### Механизмы

Под анаболической резистентностью понимают снижение способности скелетных мышц адекватно реагировать ростом на анаболические стимулы (пищевой протеин, физическая нагрузка, гормоны) [11]. Данное явление лежит в основе саркопении при старении, малоподвижности, хронических заболеваниях, а также наблюдается при ожирении и МС [11]. У лиц с ожирением и саркопеническим ожирением мышцы менее эффективно откликаются на прием аминокислот и силовые упражнения, что ведет к прогрессирующей атрофии мышечных волокон [12]. К факторам, приводящим к анаболической резистентности, относятся как внешние причины (низкая физическая активность, недостаточное потребление белка), так и внутренние нарушения (хроническое воспаление, жировая инфильтрация и инсулинорезистентность в мышечной ткани) [11]. В частности, при абдоминальном ожирении избыток липидов в мышцах (внутримышечный жир, церамиды) нарушает сигнальные пути инсулина/IGF-1 и активацию системы mTOR (mammalian target of rapamycin), что ослабляет синтез мышечного белка [13]. Например, показано, что накопление церамидов при диете с высоким

содержанием жиров нарушает инсулиновое фосфорилирование Akt (Protein Kinase B, serine/threonine-specific protein kinases) и тем самым подавляет анаболические процессы в мышцах [13]. В итоге анаболическая резистентность способствует снижению безжировой массы тела и усугубляет саркопеническое ожирение, состояние одновременного избытка жира и дефицита мышечной массы у пациентов с МС [11].

#### Ключевые метаболомные маркеры

Метаболомные исследования выявили ряд циркулирующих метаболитов, отражающих анаболическую резистентность мышц (табл. 1). Часто у пациентов с МС повышен уровень **аминокислот с разветвленной цепью** (ВСАА: лейцин, изолейцин, валин) [14], что считается частью метаболической сигнатуры инсулинорезистентности и ожирения [1]. Однако парадоксально, что при выраженной саркопении (например, у пожилых с СД2) уровень лейцина может быть понижен из-за истощения мышечного пула аминокислот и недостаточного потребления белка с пищей [15]. Так, в исследовании пациентов с СД2 было показано, что у больных с саркопенией концентрация лейцина значительно ниже, а **глутамата** — выше, чем у пациентов без саркопении [15]. Низкий уровень лейцина и высокий глутамат ассоциированы с мышечной слабостью и сниженной мышечной массой [16]. Повышенные концентрации глутамата в плазме нередко наблюдаются при снижении мышечной массы и отражают усиленные катаболические процессы в скелетных мышцах [17], кроме того, избыток глутамата способен активировать периферические ноцицептивные и метаболические рецепторы, что связывают с повышенной мышечной утомляемостью и снижением функциональной работоспособности [18].

**Таблица 1.** Метаболомные маркеры анаболической резистентности (мышечный компонент МС)  
**Table 1.** Metabolomic markers of anabolic resistance (muscle component of MS)

Маркер и путь <i>Marker and path</i>	Изменения при МС (анаболическая резистентность) <i>Changes in MS (anabolic resistance)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА) – лейцин, изолейцин, валин <b>Branched-chain amino acids (BCAA)</b> – <i>leucine, isoleucine, valine</i>	Повышены в крови натощак <i>Elevated in fasting blood</i>	У лиц с ожирением и инсулинорезистентностью плазменные ВСАА хронически повышены, что отражает низкое поглощение аминокислот мышцами [14]. Высокие ВСАА ассоциированы с риском развития диабета 2-го типа [1] <i>In obese individuals with insulin resistance, plasma BCAAs are chronically elevated, reflecting low amino acid uptake by muscle [14]. High BCAAs are associated with the risk of developing type 2 diabetes [1]</i>
Гистидин (эссенциальная аминокислота) <b>Histidine</b> ( <i>essential amino acid</i> )	Снижен в плазме <i>Decreased in plasma</i>	Низкий уровень гистидина часто выявляется при МС [6]. Гистидин обладает противовоспалительным эффектом, и его дефицит может способствовать хроническому воспалению и окислительному стрессу при МС <i>Low histidine levels are often found in MS [6]. Histidine has an anti-inflammatory effect, and its deficiency may contribute to chronic inflammation and oxidative stress in MS</i>
3-метилгистидин – продукт распада мышечных белков (метилирование гистидина в актине/миозине) <b>3-methylhistidine</b> – <i>a breakdown product of muscle proteins (methylation of histidine in actin/myosin)</i>	↑ В моче и плазме при усиленном мышечном катаболизме (саркопении, кахексия) ↑ <i>In urine and plasma with increased muscle catabolism (sarcopenia, cachexia)</i>	У пациентов с саркопенией и саркопеническим ожирением наблюдается повышенная экскреция 3-МН [20], указывающая на ускоренный распад миофибрилл из-за анаболической резистентности <i>In patients with sarcopenia and sarcopenic obesity, increased excretion of 3-MH is observed [20], indicating accelerated myofibril breakdown due to anabolic resistance</i>
Глутамат (глутаминовая кислота) – продукт дезаминирования глутамина, участвует в энергетическом обмене и азотистом балансе <b>Glutamate</b> ( <i>glutamic acid</i> ) – <i>a product of glutamine deamination, involved in energy metabolism and nitrogen balance</i>	↑ У пациентов с МС и сниженной мышечной массой ↑ <i>In patients with MS and reduced muscle mass</i>	Высокий глутамат в плазме ассоциирован с мышечной слабостью; возможен как показатель перегрузки азотистыми соединениями и стрессового метаболизма в мышцах <i>High plasma glutamate is associated with muscle weakness and may be an indicator of nitrogen overload and stress metabolism in muscles</i>
Пролин – гликогенная аминокислота, компонент коллагена <b>Proline</b> – <i>a glycolytic amino acid, a component of collagen</i>	↑ У пациентов с саркопенией (повышенный пролин в плазме) ↑ <i>In patients with sarcopenia (increased plasma proline)</i>	Может отражать распад соединительнотканного матрикса мышц; потенциальный ранний маркер саркопении <i>May reflect breakdown of muscle connective tissue matrix; potential early marker of sarcopenia</i>
Креатинин – конечный продукт распада креатинфосфата в мышцах (зависит от мышечной массы) <b>Creatinine</b> – <i>the end product of creatine phosphate breakdown in muscles (depending on muscle mass)</i>	↓ При уменьшении мышечной массы (саркопении); неизменен или ↑ при МС без саркопении ↓ <i>With decreased muscle mass (sarcopenia); unchanged or ↑ in MS without sarcopenia</i>	Низкий уровень креатинина при нормальной функции почек косвенно указывает на потерю мышечной массы; используется клинически для оценки мышечного пула <i>Low creatinine levels with normal kidney function indirectly indicate muscle loss; used clinically to assess muscle mass</i>

**Примечание:** стрелками (↑ и ↓) обозначено повышение или понижение концентрации маркера при анаболической резистентности; МС – метаболический синдром; ВСАА (branched-chain amino acids) – аминокислоты с разветвленной цепью.

**Note:** arrows (↑ and ↓) indicate an increase or decrease in marker concentration in anabolic resistance; MS – metabolic syndrome; BCAA – branched-chain amino acids.

Другим маркером ускоренного мышечного катаболизма служит **3-метилгистидин (3-МН)** — продукт деградации сократительных белков (актомиозинового комплекса), его выделение с мочой увеличивается при распаде мышечного протеина, и он служит индикатором интенсивности мышечного протеолиза [19]. У пациентов с саркопеническим ожирением действительно находят повышенную экскрецию 3-МН, что отражает усиленный мышечный распад на фоне анаболической резистентности [20].

Также интерес представляет аминокислота пролин — повышение плазменного **пролина** обнаружено у лиц с саркопенией, вероятно, отражая распад коллагенового матрикса мышц или компенсаторное использование некоторых аминокислот при мышечном распаде [21]. Наконец, характерны изменения профильных аминокислот, связанных с воспалением: например, сниженные уровни гистидина и лизина. Эти аминокислоты обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, и их низкая концентрация при МС коррелирует с более выраженным окислительным стрессом и воспалением [6]. В совокупности метаболомные изменения при анаболической резистентности отражают парадокс избытка питательных веществ (высокие глутамат, 3-метилгистидин и др.) при одновременном «голодании» мышечной ткани (низкий лейцин и связанные с ним стимулирующие пути), неспособной адекватно использовать субстраты для синтеза белка.

#### *Клинические примеры*

У пациентов с СД2 часто развивается саркопеническое ожирение, связанное с анаболической резистентностью, даже при адекватном питании их мышцы не прибавляют массу, тогда как жировая ткань растет. Метаболомный профиль таких пациентов характеризуется комбинацией признаков, в частности, устойчиво высокие ВСАА, свидетельствующие об инсулинорезистентности, сочетаются с маркерами мышечного катаболизма (повышенные 3-метилгистидин, глутамат) [19, 22]. В классическом проспективном исследовании T.J. Wang et al. (2011) было показано, что совместное повышение уровней пяти аминокислот: лейцина, изолейцина, валина, тирозина и фенилаланина, позволяет предсказать развитие сахарного диабета за 3–5 лет до клинического проявления болезни, причем такая аминокислотная панель превосходит по прогностической значимости традиционные факторы риска [23]. Более того, предложено использовать комбинацию этих аминокислот с другими метаболитами (например, ацилкарнитины и  $\alpha$ -гидроксibuтират) для скрининга скрытой инсулинорезистентности даже при нормальных показателях НОМА-IR [24]. Уже внедрен лабораторный тест на  **$\alpha$ -гидроксibuтират ( $\alpha$ -ГБ)**, побочный продукт метаболизма треонина и глутатиона. Он рекомендовал себя как ранний биомаркер инсулинорезистентности и преддиабета [25]. Кроме того,

показано, что у пожилых пациентов с СД2 наличие саркопении сопряжено с повышением уровня асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA) и более выраженной эндотелиальной дисфункцией [26]. Это иллюстрирует связь между анаболической резистентностью и сосудистыми нарушениями при МС: потеря мышечной массы усугубляет метаболические осложнения, а выявление соответствующих метаболитов (низкого лейцина, высокого глутамата и др.) помогает вовремя диагностировать саркопению и скорректировать терапию (например, включить анаболические препараты, силовые упражнения и достаточное потребление белка).

### **Митохондриальная дисфункция и метаболическая «ригидность»**

#### *Механизмы*

Митохондриальная дисфункция (МД) играет центральную роль в патогенезе МС, обуславливая так называемую метаболическую ригидность, неспособность организма гибко переключаться между окислением жиров и глюкозы в зависимости от условий питания и нагрузки [27]. У здорового человека в покое преобладает окисление жирных кислот, а после приема пищи — углеводов. При МС эта метаболическая адаптация нарушена. Причины включают снижение количества и функции митохондрий в скелетных мышцах и печени, накопление в клетках избыточных липидных субстратов, угнетающих ферменты  $\beta$ -окисления, а также хроническую гиперинсулинемию, которая подавляет липолиз [28]. В результате  $\beta$ -окисление жирных кислот протекает не полностью: свободные жирные кислоты не сгорают до конца в митохондриях, что приводит к накоплению промежуточных продуктов (ацилкарнитины, органические кислоты), а утилизация глюкозы также нарушена, что проявляется накоплением лактата [28, 29]. Накопление ацилкарнитиннов свидетельствует о неполной переработке жирных кислот и связано с резистентностью к инсулину [30]. Также при МД может наблюдаться избыточный кетогенез: парадоксальное повышение кетоновых тел ( $\beta$ -гидроксibuтирата) на фоне нормогликемии указывает на неэффективную утилизацию ацетил-СоА в цикле Кребса [31]. Кроме того, нарушается окислительно-восстановительный баланс, повышается соотношение восстановленных эквивалентов (NADH) к  $\text{NAD}^+$ , т. е. снижается относительный уровень  $\text{NAD}^+$  [32]. Это так называемое «восстановленное» состояние метаболизма приводит к лактатацидозу (накоплению лактата) и сопровождается оксидативным стрессом и дисфункцией дегидрогеназ, а также может влиять на сигнальные пути клеточного выживания (например, снижать активность сиртуинов — продуктов генов *SIRT* и ускорять старение тканей) [33]. Типичным метаболическим сдвигом при МС является хронически повышенный уровень аланина, по-видимому, вследствие активации

глюкозо-аланинового цикла между мышцами и печенью. Аланин возрастает при инсулинорезистентности и стеатозе печени, отражая активацию глюконеогенеза из аминокислот [34].

#### *Ключевые метаболомные маркеры*

Для МД характерны изменения в профилях карнитинов, органических кислот и других метаболитов окислительных путей (табл. 2). **Ацилкарнитины** — эфиры карнитина и жирных кислот — служат своеобразным «отпечатком» эффективности  $\beta$ -окисления. У лиц с МС и инсулинорезистентностью стабильно обнаруживаются повышенные концентрации средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов в крови (например, карнитины C8:0, C10:0, C12:0) [35]. Это отражает неполное окисление жирных кислот: избыток ацил-CoA, не прошедший полностью цикл Кребса, выводится из митохондрий в цитозоль в виде ацилкарнитинов [30].

Показательно, что у людей с инсулинорезистентностью снижение уровня среднецепочечных ацилкарнитинов во время глюкозной нагрузки выражено слабее, чем у метаболически здоровых, то есть их митохондрии менее гибко переключаются с жиров на углеводы [35]. Это говорит о том, что у инсулинорезистентных субъектов жирные кислоты продолжают избыточно использоваться и неполностью окисляться даже при поступлении глюкозы. Более того, эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что избыток именно среднецепочечных ацилкарнитинов (C10, C12) способен напрямую ухудшать усвоение глюкозы жировыми клетками, то есть сам по себе вносит вклад в инсулинорезистентность [35].

Другой характерный метаболит — это **лактат**. Повышение концентрации лактата натощак — частое явление при ожирении и МС [36]. Избыток лактата отражает сдвиг энергетического обмена в сторону анаэробного гликолиза из-за недостаточной активности митохондрий. Клинико-эпидемиологические данные показывают, что повышенный уровень лактата может служить ранним предиктором риска развития МС и диабета [36].

Другую группу маркеров составляют **дикарбоновые и другие органические кислоты**, связанные с циклом трикарбоновых кислот и побочными метаболомными путями. У пациентов с МС нередко возрастает уровень сукцината, фумарата, малоната, оксалоацетата и других промежуточных метаболитов цикла Кребса [37]. Накопление этих промежуточных продуктов указывает на перегрузку цикла Кребса субстратами и его относительную блокаду. Интересно, что сам по себе сукцинат способен выступать как сигнальная молекула: через рецептор SUCNR1 (Succinate Receptor 1) он стимулирует пролиферацию жировой ткани и продуцирование воспалительных цитокинов макрофагами [38], связывая тем самым митохондриальную дисфункцию с ожирением и воспалением. У пациентов с ожирением действительно обнаруживают повышенный

уровень сукцината в плазме, коррелирующий с худшим метаболическим профилем [38]. Таким образом, сочетание высоких ацилкарнитинов, лактата и сукцината в крови служит «отпечатком» митохондриальной дисфункции при МС.

**$\beta$ -гидроксibuтират ( $\beta$ -ГБ)** — ключевое кетонное тело, у метаболически нездоровых пациентов снижен натощак из-за постоянной гиперинсулинемии (подавление кетогенеза), однако при тяжелой инсулинорезистентности печени возможно парадоксальное повышение кетонных тел даже при нормальной глюкозе [39]. Снижение  $\beta$ -ГБ считается индикатором метаболической резистентности (сниженного жиросжигания), тогда как умеренный подъем кетонных тел на низкоуглеводной диете может свидетельствовать об эффективном использовании жиров в качестве топлива и сопряжен с улучшением метаболических показателей.

Нарушение окислительно-восстановительного баланса при МС проявляется смещением соотношения  $NAD^+/NADH$  в сторону восстановленной формы (накопление  $NADH$ ). Косвенно это проявляется, например, повышением соотношения лактат/пируват, а непосредственно — уменьшением уровня никотинамидадениндинуклеотида в окисленной форме ( $NAD^+$ ) [40]. Такое «восстановленное» состояние метаболизма связано с окислительным стрессом и нарушением работы дегидрогеназ, а также может влиять на сигнальные пути долголетия (например, понижение активности белков сиртуинов, играющих важнейшую роль в репарации ДНК) [32].

Еще один типовой метаболический сдвиг, повышенный **аланин**. Аланин является обменно связующим звеном между мышцами и печенью (глюкозо-аланиновый цикл); при инсулинорезистентности и стеатозе печени уровень аланина в плазме повышается (отражает усиленный глюконеогенез из аминокислот) [41].

#### *Клинические примеры*

При неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) митохондриальная дисфункция выражена особо отчетливо. Например, при прогрессировании к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) нарушается процесс **липофагии**, аутофагического расщепления липидных капель в гепатоцитах, что ведет к перегрузке печени жиром и повреждению митохондрий. Отмечено снижение активности лизосомальной кислой липазы и накопление триглицеридов в печени при НАСГ [42]. Метаболически это сопровождается повышением уровней ацилкарнитинов и органических кислот в сыворотке, что указывает на блокаду  $\beta$ -окисления и перегрузку митохондриального цикла Кребса субстратами.

Стоит отметить, что метаболомные маркеры митохондриальной дисфункции могут проявляться задолго до явных клинических признаков. Так, повышение ацилкарнитинов и дикарбоновых кислот в плазме может выявить скрытую неполноценность

**Таблица 2.** Метаболомные маркеры митохондриальной дисфункции при МС  
**Table 2.** Metabolomic markers of mitochondrial dysfunction in MS

Маркер (путь) Marker (path)	Изменения при МС (МД) Changes in MS (MD)	Клиническая значимость и интерпретация Clinical significance and interpretation
<b>Ацилкарнитины (C2–C18)</b> — производные карнитина, переносят жирные кислоты в митохондрии для $\beta$ -окисления <b>Acylcarnitines (C2–C18)</b> — derivatives of carnitine that transport fatty acids into the mitochondria for $\beta$ -oxidation	↑ Средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины в плазме при МС и ИР ↑ <i>Medium- and long-chain acylcarnitines in plasma in MS and insulin resistance</i>	Накопление ацилкарнитинов отражает неполное окисление жирных кислот. Повышенные уровни связаны с риском развития СД2 и могут непосредственно ухудшать инсулиновую чувствительность <i>The accumulation of acylcarnitines reflects incomplete oxidation of fatty acids. Elevated levels are associated with the risk of developing DM2 and can directly impair insulin sensitivity</i>
<b>Сукцинат, малат, цитрат</b> (метаболиты цикла Кребса) <b>Succinate, malate, citrate</b> (metabolites of the Krebs cycle)	↑ В плазме при МС/СД2 (нарастание промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот) ↑ <i>In plasma in MS/DM2 (increase in intermediate products of the tricarboxylic acid cycle)</i>	Указывает на перегрузку цикла Кребса субстратами и блокаду окисления. Повышенный сукцинат, помимо этого, способен стимулировать пролиферацию жировой ткани и провоспалительные реакции <i>Indicates substrate overload of the Krebs cycle and blockage of oxidation. Elevated succinate can also stimulate adipose tissue proliferation and proinflammatory reactions</i>
<b>Лактат</b> — конечный продукт гликолиза <b>Lactate</b> — the end product of glycolysis	↑ Натощак или при нагрузке у лиц с ИР и МС (лактатацидемия) ↑ <i>On an empty stomach or under load in individuals with IR and MS (lactic acidemia)</i>	Отражает преобладание анаэробного гликолиза и снижение окислительной способности тканей. Хронически повышенный лактат ассоциирован с повышенным риском диабета и сердечной недостаточности <i>Reflects the predominance of anaerobic glycolysis and reduced tissue oxidative capacity. Chronically elevated lactate is associated with an increased risk of diabetes and heart failure</i>
<b><math>\beta</math>-гидроксибутират (<math>\beta</math>-ГБ)</b> — кетоновое тело <b><math>\beta</math>-hydroxybutyrate</b> ( $\beta$ -HB) — a ketone body	↓ Натощак при гиперинсулинемии (угнетен кетогенез); возможно ↑ при декомпенсации ИР печени ↓ <i>On an empty stomach with hyperinsulinemia (ketogenesis is inhibited); ↑ is possible with decompensation of liver IR</i>	Низкий $\beta$ -ГБ указывает на сниженное жиросжигание (метаболическую ригидность). Умеренно повышенный $\beta$ -ГБ, напротив, может быть благоприятным маркером эффективного использования жиров как топлива <i>Low <math>\beta</math>-HB indicates reduced fat burning (metabolic rigidity). Moderately elevated <math>\beta</math>-HB, on the other hand, can be a favorable marker of efficient fat utilization as fuel</i>
<b>NAD<sup>+</sup>/NADH</b> — никотинамидные кофакторы окислительно-восстановительных реакций <b>NAD<sup>+</sup>/NADH</b> — nicotinamide cofactors of oxidation-reduction reactions	↓ Смещение баланса в сторону NADH (снижение относительного уровня NAD <sup>+</sup> ) при МС ↓ <i>Shift in balance towards NADH (decrease in relative NAD<sup>+</sup> level) in MS</i>	Отражает «восстановленное» состояние метаболизма, сопровождающееся оксидативным стрессом и нарушением работы дегидрогеназ; снижение NAD <sup>+</sup> может влиять на сигнальные пути (сиртуины и др.), ускоряя старение тканей <i>Reflects a “restored” metabolic state, accompanied by oxidative stress and impaired dehydrogenase function; a decrease in NAD<sup>+</sup> can affect signaling pathways (sirtuins, etc.), accelerating tissue aging</i>
<b>Аланин</b> — промежуточный метаболит гликолиза и трансаминирования <b>Alanine</b> — an intermediate metabolite of glycolysis and transamination	↑ При ИР и неалкогольной жировой болезни печени; повышен у моделей диабета (мыши db/db) ↑ <i>In IR and non-alcoholic fatty liver disease; increased in diabetes models (db/db mice)</i>	Высокий аланин в сыворотке связан с усиленным глюкозо-аланиновым циклом и глюконеогенезом, что характерно для инсулинорезистентности печени и жировой инфильтрации печени <i>High serum alanine is associated with enhanced glucose-alanine cycling and gluconeogenesis, which is characteristic of liver insulin resistance and fatty liver infiltration</i>

**Примечание:** МС — метаболический синдром, МД — митохондриальная дисфункция, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, NAD — никотинамидадениндинуклеотид, ИР — инсулинорезистентность.

**Note:** MS — metabolic syndrome, MD — mitochondrial dysfunction, DM2 — type 2 diabetes mellitus, NAD — nicotinamide adenine dinucleotide, IR — insulin resistance.

митохондриального окисления еще на стадии преддиабета. В одном крупном популяционном исследовании обнаружили, что добавление панели ацилкарнитинов и связанных метаболитов к клиническим факторам позволило несколько улучшить прогнозирование нарушенной толерантности к глюкозе (AUC прогностической модели  $\sim 0,84$  vs.  $\sim 0,80$  % при использовании только клинических данных) [43]. Динамические тесты (например, оральный глюкозотолерантный тест) в сочетании с метаболомикой еще более информативны, у лиц с инсулинорезистентностью снижение ацилкарнитинов после глюкозной нагрузки недостаточное, тогда как у здоровых отмечается их заметное падение по мере переключения метаболизма на углеводы [44]. Таким образом, по характеру изменения метаболитов во время нагрузки можно стратифицировать пациентов, выделяя, например, подтип МС с выраженной митохондриальной ригидностью, требующий направленной терапии (например, митохондриальных препаратов, кофакторов и т. д.).

### Инсулинорезистентность (метаболические нарушения при инсулинорезистентности)

#### Механизмы

Инсулинорезистентность (ИР) — краеугольный патогенетический компонент МС, характеризующийся снижением чувствительности тканей к действию инсулина. В основе ИР лежат множественные механизмы: это и перегрузка мышц, печени липидами (липотоксичность), хроническое низкоуровневое воспаление, митохондриальная дисфункция и генетические факторы [2]. При абдоминальном ожирении избыток свободных жирных кислот из висцеральной жировой ткани поступает в портал и вызывает жировую инфильтрацию печени и мышц. Накопление триглицеридов и токсичных липидных промежуточных продуктов (диацилглицеролов, церамидов) в этих органах нарушает передачу сигнала от инсулинового рецептора к эффекторным путям (PI3K-Akt), приводя к пострецепторному дефекту действия инсулина [13]. Одновременно в печени усиливается продукция глюкозы, а в мышцах снижается поглощение глюкозы. Гиперинсулинемия, развивающаяся компенсаторно, замыкает порочный круг, усугубляя дисбаланс. Хроническое воспаление (активация макрофагов в жировой ткани, секреция цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ ) также напрямую вызывает ИР через индукцию стресс-киназ, фосфорилирующих инсулиновый рецептор по сериновым остаткам [45]. В итоге у пациентов с МС развивается комплексная картина ИР, от повышенного уровня инсулина натошак до нарушенной толерантности к глюкозе. ИР является предиктором прогрессирования МС в сахарный диабет 2-го типа [2] и ключевым таргетом для терапевтических вмешательств.

#### Ключевые метаболомные маркеры

Метаболомные исследования последних лет позволили выявить сигнатуру инсулинорезистентности

как характерный спектр метаболитов в крови, отличающий лиц с ИР от чувствительных к инсулину. Одним из наиболее воспроизводимых показателей служит повышение уровня **ароматических аминокислот** тирозина и фенилаланина у пациентов с ожирением и ИР [14]. Повышение фенилаланина/тирозина связано с перегрузкой печеночного фермента фенилаланин-гидроксилазы и может указывать на нарушение печеночного метаболизма при ИР. Наряду с **ВСАА** (лейцин, валин, изолейцин), высокие уровни этих ароматических аминокислот формируют аминокислотный профиль, предсказывающий риск развития диабета за несколько лет до клинической манифестации [14]. Было показано, что сочетание повышенных ВСАА, тирозина и фенилаланина четко отличает пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью от метаболически здоровых худых, а введение такой смеси аминокислот животным вызывало признаки развития ИР [1].

Еще один маркер — это низкий уровень глицина. **Глицин** — неэссенциальная аминокислота, необходимая для синтеза глутатиона (важнейшего клеточного антиоксиданта) и детоксикации. При МС концентрация глицина в плазме снижена, и это отражает как наличие окислительного стресса, так и снижение метаболической варибельности [46]. Низкий глицин ассоциирован с более выраженной инсулинорезистентностью и риском диабета [14, 46]. Предполагается, что дефицит глицина усугубляет ИР, поскольку ослабляет антиоксидантную защиту и усиливает воспаление, вызванное избыточным питанием [46].

Помимо аминокислот, ценными маркерами ИР служат определенные липиды. Особое внимание привлечено к сфинголипидам, а именно церамидам. **Церамиды** (компоненты клеточных мембран, образующиеся из насыщенных жирных кислот, например пальмитата) способны напрямую нарушать инсулиновый сигнал в клетках, активируя стресскиназы и ингибируя Akt (protein kinase B, serine/threonine-specific protein kinases) [13]. В мышечной и печеночной ткани пациентов с ИР обнаруживают повышенное содержание церамидов, кроме того, в крови концентрации отдельных видов церамидов (например, C:16 или соотношение Cer (d18:1/16:0) к Cer (d18:1/24:1)) коррелируют с уровнем ИР и риском сердечно-сосудистых осложнений по данным липидомных исследований [1, 13]. Неслучайно панель сывороточных церамидов уже предлагается в качестве стратификационного теста для оценки риска при ИР и диабете.

Другой липидный маркер — изменения в составе фосфолипидов липопротеинов. Так, в систематическом обзоре по метаболомным исследованиям МС отмечено, что два вида фосфатидилхолинов (PC 34:1 и PC 34:2) значительно изменены у пациентов с МС по сравнению со здоровыми [6]. Эти фосфолипиды могут отражать перестройку мембран и липопротеинов при дислипидемии, ассоциированной

**Таблица 3.** Основные метаболомные маркеры инсулинорезистентности при МС  
**Table 3.** Main metabolomic markers of insulin resistance in MS

Маркер (путь) <i>Marker (path)</i>	Изменения при ИР (МС) <i>Changes in IR (MS)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
Аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин) <b>Branched-chain amino acids</b> ( <i>leucine, isoleucine, valine</i> )	↑ Стабильно повышены при ожирении и МС. Особенно изолейцин — общий маркер дисгликемии [11] ↑ <i>Consistently elevated in obesity and MS. Especially isoleucine, a general marker of dysglycemia [11]</i>	Ранние предикторы развития СД2. Хронически повышенные ВСАА усугубляют ИР вследствие накопления токсичных метаболитов <i>Early predictors of type 2 diabetes. Chronically elevated BCAAs exacerbate IR due to the accumulation of toxic metabolites</i>
Ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин) <b>Aromatic amino acids</b> ( <i>phenylalanine, tyrosine</i> )	↑ При МС и ожирении ↑ <i>In MS and obesity</i>	Ассоциированы с ИР печени и снижением клиренса аминокислот. Повышение Phe и Tyr предсказывает риск СД2 <i>Associated with liver IR and decreased amino acid clearance. Elevated Phe and Tyr levels predict the risk of DM2</i>
Глицин (антиоксидантная аминокислота) <b>Glycine</b> ( <i>antioxidant amino acid</i> )	↓ При МС ↓ <i>In MS</i>	Низкий уровень глицина отражает оксидативный стресс и воспаление, характерные для ИР. Связан с риском диабета и сердечно-сосудистых заболеваний <i>Low glycine levels reflect oxidative stress and inflammation, characteristic of IR. They are associated with a risk of diabetes and cardiovascular disease</i>
Соотношение глутамин/глутамат <b>Glutamine/glutamate ratio</b>	↓ При МС (глутамин снижен, глутамат повышен) ↓ <i>In MS (glutamine is reduced, glutamate is increased)</i>	Низкое соотношение ассоциировано с ИР и воспалением. Высокий глутамат — признак усиленного глюконеогенеза и стрессового метаболизма <i>A low ratio is associated with IR and inflammation. High glutamate is a sign of increased gluconeogenesis and stress metabolism</i>
Ацилкарнитины C3, C5 (пропионил- и изовалерилкарнитин) <b>Acylcarnitines C3, C5</b> ( <i>propionyl- and isovaleryl-carnitine</i> )	↑ При ИР (накопление метаболитов ВСАА) ↑ <i>In IR (accumulation of BCAA metabolites)</i>	Маркеры неполного распада ВСАА; ассоциированы с риском нарушения толерантности к глюкозе. Могут угнетать инсулиновую сигнальную цепь в мышцах <i>Markers of incomplete BCAA breakdown; associated with the risk of impaired glucose tolerance. May inhibit insulin signaling in muscle</i>
Церамиды (например, Cer 16:0, 24:1) — сфинголипиды <b>Ceramides</b> ( <i>e.g., Cer 16:0, 24:1</i> ) — <i>sphingolipids</i>	↑ В сыворотке и тканях при МС, СД2 ↑ <i>In serum and tissues in MS, DM2</i>	Индукторы ИР: тормозят передачу сигнала от инсулинового рецептора. Высокие уровни отдельных церамидов связаны с риском СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний <i>IR inducers: inhibit signaling from the insulin receptor. High levels of certain ceramides are associated with the risk of DM2 and cardiovascular disease</i>
Диглицериды (ДАГ) — липидные посредники <b>Diglycerides (DAGs)</b> — <i>lipid intermediaries</i>	↑ В печени и мышцах при МС (накопление внутриклеточных ДАГ) ↑ <i>In the liver and muscles in MS (accumulation of intracellular DAGs)</i>	Активируют протеинкиназу С и нарушают фосфорилирование инсулинового рецептора, способствуя ИР. Потенциальные тканевые биомаркеры НАЖБП и печеночной ИР <i>They activate protein kinase C and disrupt insulin receptor phosphorylation, contributing to IR. Potential tissue biomarkers of NAFLD and hepatic IR</i>
1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) — пищевой полиол <b>1,5-anhydroglucitol</b> ( <i>1,5-AG</i> ) — <i>a food polyol</i>	↓ В сыворотке при частой гипергликемии ↓ <i>In serum with frequent hyperglycemia</i>	Низкий 1,5-АГ — индикатор частых гипергликемических «всплесков» при ИР, используется для контроля гликемии в межприступном периоде <i>Low 1,5-AG — an indicator of frequent hyperglycemic “spikes” in IR and is used to control glycemia in the interictal period</i>

**Примечание:** МС — метаболический синдром, ИР — инсулинорезистентность, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

**Note:** MS — metabolic syndrome, IR — insulin resistance, DM2 — type 2 diabetes mellitus, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

с ИР. В целом комбинация аминокислотных (ВСАА, тирозин, фенилаланин — высокие, глицин — низкий) и липидных (церамиды — высокие; определенные фосфолипиды — изменены) показателей предоставляет мультиомный портрет инсулинорезистентности.

Также с ИР связаны **диацилглицерины (ДАГ)**. При МС в печени увеличивается содержание определенных ДАГ, которые активируют протеинкиназу С и нарушают фосфорилирование инсулинового рецептора. В плазме специфические изоформы ДАГ и насыщенных свободных жирных кислот могут служить маркерами липотоксичности [47].

Кроме того, к метаболическим индикаторам ИР относят продукты нарушенного метаболизма глюкозы. Пример — **1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ)**. Этот полиоловый метаболит уменьшается в сыворотке при частых эпизодах гипергликемии, так как при превышении почечного порога глюкозы он конкурирует с глюкозой за реабсорбцию в почках и выводится [48]. Низкий уровень 1,5-АГ служит чувствительным индикатором недавних гипергликемических всплесков и используется в клинической практике для оценки вариабельности гликемии при ИР и диабете. Хотя сам по себе 1,5-АГ не участвует напрямую в инсулиновом сигнале, его снижение указывает на ухудшение гликемического контроля [48].

#### *Клинические примеры*

Многоцентровое проспективное исследование T.J. Wang et al. (2011) продемонстрировало, что сочетанное повышение в плазме пяти аминокислот (лейцин, изолейцин, валин, тирозин, фенилаланин) предсказывает развитие СД2 в течение 3–5 лет у здоровых людей, причем эта метаболомная панель опережает по прогностической ценности классические факторы риска [23]. Эти данные стали одним из первых доказательств того, что метаболомика способна идентифицировать преддиабет задолго до его клинического проявления. Как отмечалось, на этой основе уже предложены панели метаболитов, способные выявлять лиц с начинающейся инсулинорезистентностью при нормальном гликемическом статусе, в первую очередь сочетание ВСАА, ароматических аминокислот и  $\alpha$ -гидроксibuтирата ( $\alpha$ -НВ), а также липидных метаболитов и ацилкарнитинов [24, 25]. В рутинной практике подобные панели пока не получили широкого применения, но отдельные тесты уже существуют (упомянутый выше  $\alpha$ -ГБ-тест).

У пациентов с манифестным сахарным диабетом 2-го типа метаболомный профиль отражает степень инсулинорезистентности и компенсации углеводного обмена. Так, при плохом гликемическом контроле (высокий HbA<sub>1c</sub>) отмечают резко повышенные ВСАА и ароматические аминокислоты, накопление кетоновых тел (из-за относительного дефицита инсулина) и выраженное снижение глицина. В случае относительно компенсированного диабета (нормальный или слегка повышенный

HbA<sub>1c</sub>), но сохраняющейся периферической ИР, часто обнаруживают изолированно высокие ВСАА на фоне почти нормальной гликемии — метаболический «отпечаток», который может ускользнуть при стандартных клинических анализах [49–54]. Таким образом, метаболомный подход ценен тем, что фиксирует субклинические изменения обмена: к примеру, у пациентов с НАЖБП при нормальном уровне глюкозы, но наличии печеночной ИР повышены фенилаланин и тирозин [51, 52, 55] — что сигнализирует о снижении способности печени очищать кровь от ароматических аминокислот (аналогично наблюдаемому при начальных стадиях печеночной недостаточности) [56].

### **Системное воспаление и микробиота**

#### *Механизмы*

Хроническое субклиническое воспаление — неотъемлемая часть МС, связанная главным образом с висцеральным ожирением и дисфункцией врожденного иммунитета [2]. Висцеральная жировая ткань при МС инфильтрирована проинфламаторными макрофагами, которые продуцируют цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6 и др.), вызывающие инсулинорезистентность в мышцах и печени. Эти цитокины поступают в системный кровоток и вызывают субклиническое воспаление во всем организме, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А и других маркеров острой фазы [57]. У пациентов с МС концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  в циркуляции статистически выше, чем у метаболически здоровых лиц, что подтверждает участие воспаления [45]. Параллельно важную роль играет кишечная микробиота, при дисбиозе повышается проницаемость кишечной стенки, и липополисахариды (эндотоксин) из грамотрицательных бактерий транслоцируются в кровь, вызывая метаболическую эндотоксемию, то есть состояние хронического низкоуровневого воспаления, ассоциированного с инсулинорезистентностью, жировой инфильтрацией печени и атерогенезом [58]. Отдельный вклад вносит нарушение метаболизма аргинина при МС. В условиях воспаления повышается активность аргиназы в макрофагах, которая конкурирует с NO-синтазой за L-аргинин, превращая его в орнитин и мочевину. Это снижает биодоступность аргинина для синтеза оксида азота (NO) эндотелием [59]. Одновременно при ИР и дислипидемии растет уровень эндогенных ингибиторов NO-синтазы, таких как асимметричный диметиларгинин (ADMA). Все это приводит к эндотелиальной дисфункции, снижению продукции NO, нарушению вазодилатации, повышению ригидности сосудов и дополнительно поддерживает воспаление [60]. Таким образом, МС можно рассматривать как состояние хронического метаболического воспаления, при котором иммунные пути слабо, но постоянно активированы, поддерживая патологический метаболический фон.

### *Ключевые метаболомные маркеры воспаления*

Наиболее показательный метаболомный индикатор иммунной активации при МС — это соотношение **кинуренин/триптофан (Куп/Тгр)**. Под действием фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), индуцируемого провоспалительными цитокинами (например, IFN- $\gamma$ ), триптофан в макрофагах и дендритных клетках катаболизируется до кинуренина [61]. У пациентов с МС отмечается повышение отношения Куп/Тгр, что указывает на хроническую активацию провоспалительных путей [62]. Исследования сообщают, что у лиц с ожирением и метаболическим синдромом Куп/Тгр может быть увеличен на 30–50 % по сравнению со здоровыми контролями [63], причем этот показатель частично нормализуется после снижения веса или бариатрической операции. Активация кинуренинового пути приводит к образованию ряда иммуоактивных метаболитов (кинуреновая кислота, хинолиновая кислота и др.), которые способны влиять на чувствительность к инсулину, аппетит и деятельность нейронов гипоталамуса. Таким образом, Куп/Тгр выступает интегральным биомаркером системного воспаления, связанного с ожирением и МС, и может быть предиктором развития диабета и сосудистых осложнений [64].

Другой метаболит — **сукцинат**, уже упомянутый выше. Сукцинат, помимо участия в метаболизме, служит сигнальной молекулой для иммунной системы, рецепторы SUCNR1 на дендритных клетках и макрофагах распознают повышенные концентрации сукцината, что может усиливать секрецию цитокинов (например, IL-1 $\beta$ ) [65]. В жировой ткани тучных мышей сукцинат накапливается и способствует хроническому воспалению в висцеральном жире [65]. В контексте людей с ожирением высокий сывороточный сукцинат, как отмечалось, ассоциируется с провоспалительным фенотипом и резистентностью к инсулину [38].

**ADMA** — один из ключевых маркеров эндотелиальной дисфункции при МС, при метаболических нарушениях его концентрация в плазме часто повышена, что приводит к конкурентному подавлению NO-синтазы и снижению NO-зависимой вазодилатации [66]. Показано, что высокий уровень ADMA ассоциирован с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации, повышенной артериальной жесткостью и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание высокого ADMA с подъемом высокочувствительного СРБ усиливает прогностическую значимость. Так, у лиц с одновременно повышенными ADMA и СРБ вероятность наличия МС существенно выше, чем при нормальных значениях этих маркеров [67].

В метаболомных исследованиях ADMA рассматривается как возможный мост между эндотелиальной дисфункцией и мышечной дегенерацией. У пациентов с диабетом 2-го типа и саркопенией обнаружен более высокий уровень ADMA, чем у диабетиков без саркопении [68]. Экспериментальные

данные также свидетельствуют, что сосудистая недостаточность может замедлять синтез мышечного белка и способствовать атрофии [69]. Однако прямые доказательства, что повышенный ADMA вызывает мышечную ишемию и тем самым саркопению, пока отсутствуют, нужны проспективные и инструментальные исследования.

Говоря о микробиоте, следует выделить **триметиламин-N-оксид (ТМАО)** — ключевой метаболит кишечного происхождения при МС. ТМАО образуется в печени из триметиламина (ТМА), который продуцируют кишечные бактерии при ферментации холина и карнитина из пищи. Уровень ТМАО достоверно выше у пациентов с МС, и показано, что концентрация  $\geq 8,74$  мкМ может рассматриваться как пороговый предиктор наличия МС [70]. ТМАО, помимо прочего, усиливает атеросклеротические процессы, способствует отложению холестерина в макрофагах (образованию пенистых клеток) и через активацию иммунных рецепторов стимулирует высвобождение цитокинов. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с метаболическим синдромом уровень ТМАО статистически выше, и его рост коррелирует с показателями висцерального ожирения, стеатоза печени и маркерами воспаления [71].

Другие метаболиты, связанные с микробиотой и воспалением, включают **индоксилсульфат** и **п-крезилсульфат**, продукты бактериального метаболизма триптофана и тирозина соответственно. В норме они быстро элиминируются почками, но при МС (особенно на фоне начинающейся почечной дисфункции) их концентрации могут нарастать. Эти уремические токсины в высоких концентрациях оказывают провоспалительное и прооксидантное действие на сосудистую стенку и почки, способствуя прогрессированию хронической болезни почек [72]. Напротив, **гишпуровая кислота** — метаболит ароматических соединений пищи (получается из фенолов микробиотой), при МС обычно понижена. Низкий уровень гишпурата рассматривается как маркер неблагоприятного функционирования микробиоты и диетического дефицита (низкое потребление фруктов/овощей и цельных злаков), характерного для ожирения и МС, что подтверждено снижением гишпурата у людей с МС по сравнению с метаболически здоровыми [73].

Состав короткоцепочечных жирных кислот — важный маркер микробиотной оси при МС. При ожирении и инсулинорезистентности нередко наблюдается снижение уровня бутирата, ключевого противовоспалительного метаболита, поддерживающего целостность кишечного барьера, при относительном повышении пропионата и ацетата. Такие изменения коррелируют с ухудшением метаболического статуса, снижением чувствительности к инсулину и хроническим воспалением [74].

### *Клинические примеры*

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) как стадия неалкогольной жировой болезни печени

**Таблица 4.** Метаболомные маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при МС  
**Table 4.** Metabolomic markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in MS

Маркер <i>Marker</i>	Изменения при МС (воспаление) <i>Changes in MS (inflammation)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
<b>Кинуренин/Триптофан (Кyn/Trp)</b> (путь «триптофан – IDO») <b><i>Kynurenine/Tryptophan (Kyn/Trp) (tryptophan-IDO pathway)</i></b>	↑ Повышенное соотношение при МС и ожирении (усиленный катаболизм Trp) ↑ <i>Increased ratio in MS and obesity (increased Trp catabolism)</i>	Маркер активации иммунной системы (IFN-γ). Высокий Кyn/Trp служит предиктором риска СД2 и сосудистого воспаления <i>A marker of immune system activation (IFN-γ). High Kyn/Trp levels predict the risk of DM2 and vascular inflammation</i>
<b>Сукцинат Succinate</b>	↑ Повышен в плазме ↑ <i>Increased in plasma</i>	Сукцинат – «метаболический возбудитель» иммунных рецепторов. При ожирении повышенный сукцинат связан с активацией макрофагов в жировой ткани. У людей с ожирением высокий уровень сукцината ассоциирован с повышенным СРБ и инсулинорезистентностью <i>Succinate – a “metabolic stimulant” of immune receptors. In obesity, elevated succinate levels are associated with macrophage activation in adipose tissue. In obese individuals, high succinate levels are associated with elevated CRP and insulin resistance</i>
<b>ADMA</b> (асимметричный диметиларгинин) – эндогенный ингибитор NO-синтазы <b><i>ADMA (asymmetric dimethylarginine) – an endogenous NO synthase inhibitor</i></b>	↑ При МС, особенно на фоне эндотелиальной дисфункции ↑ <i>In MS, especially against the background of endothelial dysfunction</i>	Высокий ADMA связан со снижением NO, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Является независимым предиктором ишемической болезни сердца и инсульта в популяции <i>High ADMA is associated with decreased NO, endothelial dysfunction, and an increased risk of cardiovascular disease. It is an independent predictor of coronary heart disease and stroke in the population</i>
<b>L-аргинин/орнитин</b> (путь «аргиназа – NO») <b><i>L-arginine/ornithine</i></b> (arginase-NO pathway)	↓ Отношение Arg/Orn снижено (усилена конверсия аргинина в орнитин) ↓ <i>The Arg/Orn ratio is reduced (the conversion of arginine to ornithine is increased)</i>	Низкий Arg и высокий Orn указывают на повышенную активность аргиназы (в макрофагах) и уменьшение синтеза NO. Способствуют эндотелиальной дисфункции и гипертензии <i>Low Arg and high Orn indicate increased arginase activity (in macrophages) and decreased NO synthesis. They contribute to endothelial dysfunction and hypertension</i>
<b>ТМАО</b> (триметиламин-N-оксид) – микробный метаболит холина/карнитина <b><i>TMAO (trimethylamine-N-oxide) – a microbial metabolite of choline/carnitine</i></b>	↑ Значимо выше у пациентов с МС, чем у здоровых ↑ <i>Significantly higher in patients with MS than in healthy individuals</i>	Высокий ТМАО (>8–9 мкМ) – ранний биомаркер риска МС; ассоциирован с развитием атеросклероза, неалкогольного стеатогепатита и СД2 <i>High TMAO (&gt; 8–9 μM) is an early biomarker of MS risk; it is associated with the development of atherosclerosis, non-alcoholic steatohepatitis, and DM2</i>
<b>Бутират (SCFA)</b> – короткоцепочечная жирная кислота (продукт микробиоты) <b><i>Butyrate (SCFA) – a short-chain fatty acid (microbiota product)</i></b>	↓ При МС (снижение продуцентов бутирата) ↓ <i>In case of MS (decreased butyrate producers)</i>	Низкий бутират связан с проинфламаторным профилем микробиоты; дефицит бутирата ослабляет барьерную функцию кишечника и способствует эндотоксемии <i>Low butyrate is associated with a proinflammatory microbiota profile; butyrate deficiency weakens intestinal barrier function and promotes endotoxemia</i>

**Окончание таблицы 4.** Метаболомные маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при МС

**End of Table 4.** Metabolomic markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in MS

Маркер <i>Marker</i>	Изменения при МС (воспаление) <i>Changes in MS (inflammation)</i>	Клиническое значение <i>Clinical significance</i>
<b>Индоксилсульфат</b> (бактериальный метаболит Trp) <i>Indoxyl sulfate (bacterial metabolite of Trp)</i>	↑ Может повышаться при МС с нарушением функции почек или выраженным дисбиозом ↑ <i>May increase in MS with impaired renal function or severe dysbiosis</i>	«Условный» уремический токсин; высокий индоксилсульфат усиливает оксидативный стресс и дисфункцию эндотелия, ускоряя прогрессирование хронической болезни почек <i>A “conditional” uremic toxin; high indoxyl sulfate increases oxidative stress and endothelial dysfunction, accelerating the progression of chronic kidney disease</i>
<b>Гиппуровая кислота</b> (метаболит фенолов, продукт микробиоты) <i>Hippuric acid (a phenol metabolite, a microbiota product)</i>	↓ Снижен при диете, бедной клетчаткой, и при дисбиозе (характерно для МС) ↓ <i>Decreased with a diet low in fiber and with dysbiosis (characteristic of MS)</i>	Низкий гиппурат ассоциирован с «нездоровой» микробиотой (дефицит фруктов/овощей в питании); потенциальный маркер нездорового питания и дисбиоза при МС <i>Low hippurate is associated with an “unhealthy” microbiota (deficiency of fruits/vegetables in the diet); a potential marker of unhealthy diet and dysbiosis in MS</i>

**Примечание:** МС – метаболический синдром, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СРБ – С-реактивный белок.  
**Note:** MS – metabolic syndrome, DM2 – type 2 diabetes mellitus, CRP – C-reactive protein.

(НАЖБП) иллюстрирует тесное взаимодействие воспаления и метаболизма при МС. При НАЖБП, являющейся печеночной манифестацией МС, митохондриальная и эндотелиальная дисфункция выражены особенно отчетливо. В работе Т. Kasumov et al. (2011) показано, что у пациентов с биопсийно подтвержденной НАЖБП (включая НАСГ) плазменный уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) значимо выше, чем у здоровых, и он связан с тяжестью заболевания и инсулинорезистентностью [75]. С учетом данных о роли аргиназы и цикла мочевины можно предположить, что у части пациентов с прогрессирующим НАСГ наблюдаются сдвиги в пуле аргинина, орнитина и цитруллина, отражающие перераспределение аргинина из NO-синтеза в уреогенез [75].

Болезнь Паркинсона (БП), как уже упоминалось, ассоциирована с системным воспалением. У пациентов с БП часто обнаруживаются метаболические изменения, сходные с МС, повышены провоспалительные маркеры (СРБ, фактор некроза опухоли), а микробиота кишечника смещена в сторону провоспалительной активности (например, снижение бактерий – продуцентов бутирата). Исследование L. Udovin et al. (2025) показало, что у пациентов с БП с сопутствующим МС болезнь прогрессирует быстрее, и авторы частично объяснили это усиленным системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией при МС [76]. Таким образом, наличие МС может усугублять нейровоспаление и сосудистые нарушения при нейродегенеративных болезнях. В перспективе метаболомные маркеры (например, повышенный Куп/Тгр или определенные сфинголипиды) могли бы использоваться для мониторинга таких пациентов и выбора более агрессивной тактики

(например, раннее назначение противовоспалительных или инсулин-сенситайзерных препаратов).

На практике некоторые показатели воспаления из метаболомики уже предлагаются к использованию. Так, **глобальный индекс аргининовой биодоступности (GABR)**, рассчитываемый как  $[Arg] / ([Orn] + [Cit])$ , используется в кардиологии: низкий GABR типичен для МС и ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией. Показано, что его повышение (например, при терапии L-аргинином) сопровождается улучшением сосудистых функций при МС [77].

### Лизосомальная недостаточность и нарушение аутофагии

#### Механизмы

Лизосомальная (аутофагическая) недостаточность при МС носит вторичный характер и развивается вследствие хронического избытка питательных веществ и энергии в организме. Постоянный анаболический сигнал (через инсулин, IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и mTORC1) подавляет аутофагию, процесс утилизации поврежденных органелл и макромолекул. В результате в клетках (печени, мышц, поджелудочной железы, жировой ткани) накапливаются дефектные митохондрии, агрегаты белков и нерасщепленные липиды. Такое состояние можно назвать **«метаболическим синдромом перегрузки» на клеточном уровне**, когда лизосомы не успевают перерабатывать избыток субстратов. Например, в гепатоцитах при избытке жиров и сахаров снижается активность липофагии, таргетированной аутофагии липидных капель, что ведет к их накоплению [78, 79]. Известно, что при ожирении и МС функции лизосом и аутофагии в жировой ткани нарушаются:

активность катепсина В (CTSB) может модифицировать автолизосомальный поток в адипоцитах [80], а в подкожной жировой ткани людей с ожирением снижение экспрессии CTSB связано с инсулинорезистентностью [81]. Хроническая избыточная нагрузка питательными веществами при МС/НАЖБП приводит к индуцированной экспрессии белка Rubicon, эндогенного ингибитора аутофагии, что блокирует слияние аутофагосом с лизосомами. Это проявляется накоплением LC3-II/p62, снижением эффективности аутофагического процесса и увеличением липидных капель. В моделях с knock-out Rubicon стеатоз и повреждение гепатоцитов значительно уменьшаются [82]. Итогом лизосомальной недостаточности являются усиление оксидативного стресса (из-за неутрализованных дефектных митохондрий), провоспалительные сигналы (нерасщепленные липиды активируют инфламмасому) и усугубление инсулинорезистентности.

#### *Ключевые маркеры лизосомальной дисфункции*

Прямых «малых» метаболитов, маркеров аутофагии, сравнительно мало, поскольку аутофагия затрагивает главным образом крупные клеточные структуры. Однако косвенно о лизосомальной недостаточности свидетельствует **накопление специфических липидов и производных аминокислот**. В первую очередь это сфинголипиды, церамиды и сфингомиелины. В норме избыток мембранных липидов удаляется через ауто/липофагию, а при ее угнетении они накапливаются в клетках. Так, в исследовании фенотипа СД2 с саркопенией у мужчин было показано, что уровни сфингомиелина (16:1) и церамида (24:1) в сыворотке существенно выше у пациентов с саркопеническим ожирением, чем у контрольных лиц без саркопении [83]. Причем сфингомиелин (16:1) продемонстрировал высокие чувствительность и специфичность для диагностики саркопении [83]. Это подтверждает роль нарушения аутофагической деградации липидов в развитии саркопении при метаболических нарушениях. Экспериментальные работы показывают, что накопление церамидов в скелетных мышцах при ожирении и диабете сопровождается нарушениями аутофагии и инсулиновой чувствительности, тогда как снижение синтеза церамидов или их фармакологическая блокада улучшают мышечный метаболизм и ответ инсулина [84].

Лизосомальные ферменты в крови — еще один потенциальный индикатор, хотя в норме катепсины присутствуют внутриклеточно, при метаболическом стрессе часть из них может высвободиться наружу. Так, в работе L. Ding et al. (2020) показано, что у людей с избыточной массой тела и ожирением активность плазменного **катепсина D** обратно коррелирует с печеночной инсулиночувствительностью и прямо — с маркерами воспаления, что свидетельствует о возможной лизосомальной дисфункции и «внеклеточной секреции» в условиях жировой перегрузки [85]. Таким

образом, обнаружение повышенных уровней некоторых лизосомальных ферментов в плазме может служить маркером скрытого лизосомального стресса в тканях при МС.

**Гликолипиды**, такие как глюкозилцерамиды (GlcCer), обычно рассматриваются в контексте наследственных болезней накопления (например, болезни Гоше). Актуальные метаболомные данные при НАЖБП свидетельствуют о значительной дисрегуляции путей гликофинголипидов, что может отражать накопление GlcCer и других гликолипидов на фоне перегрузки субстратами [86]. Это подтверждает гипотезу о том, что относительный дефицит GBA ( $\beta$ -глюкоцереброзидазы), либо ее субстратная перегрузка, могут приводить к накоплению гликофинголипидов, аналогично наследственным болезням накопления. Однако прямая проверка этого механизма у людей с МС пока не выполнена.

Наконец, продукты перекисного окисления липидов (например, **4-гидроксиноннеал (4-HNE)** и **малоновый диальдегид (MDA)**) косвенно свидетельствуют о лизосомной недостаточности. При повышенной ROS-нагрузке и липотоксичности дефектные митохондрии генерируют больше ROS (Reactive oxygen species) → накопление LOPs (Lipid peroxidation products). Эти LOPs, по данным A. Gęgotek и E. Skrzydlewska (2024), могут индуцировать ключевые белки аутофагии и ингибировать активность катепсинов В и D, что нарушает как фазу инициирования аутофагии, так и поздние деградации. Таким образом, 4-HNE/MDA создают «порочный круг»: оксидативный стресс → повреждение лизосом → еще большая дисфункция аутофагии и накопление поврежденных органелл и липидов [87].

#### *Клинические примеры*

Болезнь Паркинсона (БП) — классический пример патологии, в которой первично нарушены лизосомные/аутофагические пути: мутации в генах *GBA1*, *LRRK2* и др., влияющие на аутофагию, ведут к накоплению агрегатов  $\alpha$ -синуклеина. Недавний крупный генетический анализ выявил, что среди генов, связанных с повышенным риском БП, значимую долю составляют гены эндосомно-лизосомального пути, включая *CTSB* (катепсин В), что подчеркивает роль лизосом в патогенезе болезни [88]. У пациентов с БП и МС, по сравнению с больными БП без МС, выявлены более выраженные двигательные нарушения и ускоренное прогрессирование болезни, что авторы связывают с более высоким системным воспалением, метаболическим дисбалансом и, возможно, снижением эффективности аутофагического клиренса нейрональных агрегатов [76]. Этот пример подчеркивает диагностическую ценность выявления лизосомно-аутофагических нарушений: возможно, в будущем **метаболомные профили** (например, сочетание повышенных гликофинголипидов и сфингомиелинов в крови) помогут отбирать пациентов с БП,

**Таблица 5.** Маркеры лизосомальной недостаточности и нарушенной аутофагии при МС  
**Table 5.** Markers of lysosomal insufficiency and impaired autophagy in MS

Маркер/показатель <i>Marker/indicator</i>	Изменения при МС (↓ аутофагия) <i>Changes in MS (↓ autophagy)</i>	Значение <i>Significance</i>
<b>Сфингомиелин (16:1), церамид (24:1)</b> (мембранные липиды) <b><i>Sphingomyelin (16:1), ceramide (24:1)</i></b> (membrane lipids)	↑ В сыворотке при саркопеническом фенотипе МС ↑ <i>In serum in sarcopenic phenotype of MS</i>	Накопление указывает на дефицит их деградации. Высокий сфингомиелин (16:1) — потенциальный маркер саркопении при СД2 <i>Accumulation indicates a deficiency in their degradation. High sphingomyelin (16:1) is a potential marker of sarcopenia in DM2</i>
<b>Лизосомальные ферменты</b> (катепсины D) в плазме <b><i>Lysosomal enzymes</i></b> (cathepsin D) in plasma	↑ У пациентов с висцеральным ожирением и ИР (повышена секреция ферментов) ↑ <i>In patients with visceral obesity and IR (increased secretion of enzymes)</i>	Свидетельствует о лизосомальном стрессе в тканях. Может усиливать воспаление (внеклеточный катепсин D активирует инфламмасому) <i>Indicates lysosomal stress in tissues. May increase inflammation (extracellular cathepsin D activates the inflammasome)</i>
<b>Глюкозилцерамиды</b> (гликолипиды) <b><i>Glucosylceramides</i></b> (glycolipids)	↑ В печени при МАЖБП (накопление в гепатоцитах) ↑ <i>In the liver in MAFLD (accumulation in hepatocytes)</i>	Косвенный индикатор снижения активности GBA1 (фермента болезни Гоше). Связан с прогрессированием фиброза печени; возможно, повышает риск нейродегенерации <i>An indirect indicator of decreased GBA1 activity (an enzyme involved in Gaucher disease). It is associated with the progression of liver fibrosis and may increase the risk of neurodegeneration</i>
<b>LC3-II/LC3-I</b> (соотношение форм белка LC3 в биопсии тканей) <b><i>LC3-II/LC3-I</i></b> (ratio of LC3 protein forms in tissue biopsy)	↓ При ожирении и МС (нарушено образование аутофагосом) ↓ <i>In obesity and MS (the formation of autophagosomes is impaired)</i>	Хотя не измеряется метаболомно, снижение LC3-II/LC3-I в тканях подтверждает угнетение аутофагии. Недостаточная аутофагия ведет к накоплению поврежденных органелл <i>Although not measurable metabolically, a decrease in LC3-II/LC3-I in tissues confirms inhibition of autophagy. Insufficient autophagy leads to the accumulation of damaged organelles</i>
<b>4-гидроксиноненал (4-HNE), малоновый диальдегид (MDA)</b> (продукты липопероксидации) <b><i>4-hydroxynonenal (4-HNE), malondialdehyde (MDA)</i></b> (lipid peroxidation products)	↑ При МС (оксидативный стресс из-за дефектных митохондрий) ↑ <i>In MS (oxidative stress due to defective mitochondria)</i>	Накопление отражает пероксидное повреждение липидов мембран. Высокий 4-HNE нарушает функции лизосом и может ингибировать аутофагию, способствуя порочному кругу повреждения <i>The accumulation reflects peroxide damage to membrane lipids. High 4-HNE levels impair lysosome function and can inhibit autophagy, contributing to a vicious cycle of damage</i>

**Примечание:** МС — метаболический синдром, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ИР — инсулинорезистентность, МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

**Note:** MS — metabolic syndrome, DM2 — type 2 diabetes mellitus, IR — insulin resistance, MAFLD — metabolically associated fatty liver disease

которым особенно полезна будет терапия, стимулирующая аутофагию (например, агонисты TFEВ или индукторы АМФ-активируемой протеинкиназы).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) предоставляет другой пример. Известно, что при стеатогепатите (НАСГ) подавлен аутофагический поток: в биопсиях печени пациентов снижена экспрессия аутофагических белков (ATG, LC3), повышен уровень ингибитора белка Rubicon [82]. В результате нарушена утилизация липидных капель и поврежденных митохондрий, что усугубляет

липотоксичность и воспаление. Экспериментальные работы на моделях с печеночно-специфичным нокаутом гена *FIP200* (*Rb1cc1*), критически важного для аутофагии, подтверждают, что нарушения аутофагии в гепатоцитах существенно модифицируют течение НАЖБП, изменяя сочетание стеатоза, воспаления и повреждения печени [89]. Это доказывает, что аутофагия защищает печень от метаболического «удара», а ее недостаточность делает орган уязвимым (вероятно, аналогично и для мышц, β-клеток поджелудочной железы и др.).

С практической точки зрения возникает вопрос, можно ли **активировать аутофагию терапевтически** для лечения метаболических нарушений? Исследования показывают, что индукторы аутофагии (например, активация сиртуинов ресвератролом, периодическое голодание) улучшают метаболические показатели при МС [90]. Физическая нагрузка — один из мощных естественных индукторов аутофагии, при мышечной работе активируется АМФ-активируемая протеинкиназа, что усиливает аутофагию в мышцах, способствуя утилизации избытка липидных капель и повышая инсулиночувствительность. Метформин — базовый препарат для лечения СД2 — также частично действует через активацию аутофагии в печени и уменьшение липотоксичности [91]. Метаболомные маркеры могут помочь контролировать эффективность таких вмешательств, и снижение уровней токсичных липидов (церамидов, диацилглицеринов) и продуктов перекисного окисления будет свидетельствовать об успешном восстановлении аутофагической функции.

## Заключение

Метаболомный подход обеспечивает всесторонний взгляд на метаболический синдром, раскрывая скрытые биохимические изменения задолго до появления клинических симптомов. В данном обзоре рассмотрены пять ключевых патогенетических осей МС и соответствующие им метаболомные и липидомные маркеры. Каждая ось вносит свой вклад в развитие осложнений МС, и для каждой выявлены характерные метаболиты: от повышенных ВСАА и ароматических аминокислот при инсулинорезистентности до изменений профиля кишечных метаболитов при системном воспалении. Важно, что многие из этих метаболомных биомаркеров обладают диагностической и прогностической ценностью. Они могут использоваться для:

- **ранней диагностики** преддиабета и МС: панели аминокислот (ВСАА, ароматические) и  $\alpha$ -гидроксibuтирата позволяют выявить скрытую инсулинорезистентность и нарушения толерантности к глюкозе на доклинической стадии;
- **стратификации риска осложнений**: уровни специфических липидов (например, отдельных церамидов, ТМАО) прогнозируют развитие СД2, НАСГ и сердечно-сосудистых событий у пациентов с МС;
- **мониторинга терапии**: изменения метаболомного профиля (снижение уровней «токсичных» липидов, нормализация аминокислотных соотношений и других индексов) могут служить ранним индикатором эффективности вмешательств — диетических, физических или медикаментозных.

Например, показано, что агонисты рецепторов GLP-1 (используемые для лечения СД2 и ожирения) не только снижают массу тела, но и благоприятно влияют на метаболомные маркеры воспаления и инсулинорезистентности.

Метаболомный анализ в сочетании с клиническими данными позволяет выделять фенотипы МС. Например, метаболомика помогает отличить «метаболически здоровое» ожирение от «метаболически нездорового»: в первом случае профиль метаболитов ближе к норме, а во втором — значительно отклонен (высокие ВСАА, низкий глицин, высокий Куп/Тгр и т. д.). Это может повлиять на тактику лечения — кому-то из пациентов потребуются более агрессивное вмешательство (интенсивное снижение веса, раннее назначение медикаментов).

Конечно, остаются нерешенные вопросы. Необходимо стандартизировать методики метаболомного анализа, разработать единые референтные диапазоны по ключевым метаболитам, а также научиться интерпретировать **большие данные** в ключе клинического мышления. Требуется многоцентровая продольная валидация предложенных биомаркеров на больших когортах, чтобы доказать их независимую прогностическую ценность сверх традиционных факторов риска. Тем не менее прогресс идет быстрыми темпами. В ближайшем будущем, вероятно, появятся коммерческие метаболомные панели для комплексной оценки кардиометаболического риска. Уже сейчас некоторые лаборатории предлагают «кардиометаболические профили», включающие анализ аминокислот, ацилкарнитинов и ряда липидов. Внедрение этих технологий в практику позволит врачам эндокринологам, кардиологам, гастроэнтерологам более точно оценивать состояние обмена у конкретного пациента с МС и подбирать персонализированную терапию.

В заключение отметим, что метаболический синдром — это не гомогенный клинический феномен, а совокупность как минимум пяти метаболических фенотипов (анаболическая резистентность, митохондриальная дисфункция, инсулинорезистентность, системное воспаление и лизосомальная недостаточность), степень выраженности и взаимодействие которых могут определять клинический вариант МС, риск его прогрессирования и индивидуальную траекторию пациента. Все это вписывается в парадигму прецизионной медицины, когда лечение подбирается на основе конкретных нарушений метаболизма у данного пациента. Продолжение исследований в области метаболомики МС неизбежно приведет к новым открытиям и улучшению исходов пациентов с метаболическим синдромом.

## Литература / References

1. Monnerie S., Comte B., Ziegler D., Morais J.A., Pujos-Guillot E., Gaudreau P. Metabolomic and lipidomic signatures of metabolic syndrome and its physiological components in adults: A systematic review. *Sci Rep.* 2020;10(1):669. DOI: 10.1038/s41598-019-56909-7
2. Prasad P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165838
3. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):302–12. [Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):302–12. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12704
4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
5. Menikdiwela K.R., Ramalingam L., Rasha F., Wang S., Dufour J.M., Kalupahana N.S., et al. Autophagy in metabolic syndrome: Breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):87. DOI: 10.1038/s41419-020-2275-9
6. Lent-Schochet D., McLaughlin M., Ramakrishnan N., Jialal I. Exploratory metabolomics of metabolic syndrome: A status report. *World J Diabetes.* 2019;10(1):23–36. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.23
7. Ramakrishnan N., Denna T., Devaraj S., Adams-Huet B., Jialal I. Exploratory lipidomics in patients with nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications.* 2018;32(8):791–4. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.05.014
8. Reddy P., Leong J., Jialal I. Amino acid levels in nascent metabolic syndrome: A contributor to the pro-inflammatory burden. *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):465–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.005
9. Lent-Schochet D., Silva R., McLaughlin M., Huet B., Jialal I. Changes to trimethylamine-N-oxide and its precursors in nascent metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2018;35(2):/j/hmbci.2018.35.issue-2/hmbci-2018-0015/hmbci-2018-0015.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0015
10. Qiu G., Zheng Y., Wang H., Sun J., Ma H., Xiao Y., et al. Plasma metabolomics identified novel metabolites associated with risk of type 2 diabetes in two prospective cohorts of Chinese adults. *Int J Epidemiol.* 2016;45(5):1507–16. DOI: 10.1093/ije/dyw221
11. Nilsson M.I., Xhuti D., de Maat N.M., Hettinga B.P., Tarnopolsky M.A. Obesity and metabolic disease impair the anabolic response to protein supplementation and resistance exercise: A retrospective analysis of a randomized clinical trial with implications for aging, sarcopenic obesity, and weight management. *Nutrients.* 2024;16(24):4407. DOI: 10.3390/nu16244407
12. Nilsson M.I., Dobson J.P., Greene N.P., Wiggs M.P., Shimkus K.L., Wudeck E.V., et al. Abnormal protein turnover and anabolic resistance to exercise in sarcopenic obesity. *FASEB J.* 2013;27(10):3905–16. DOI: 10.1096/fj.12-224006
13. Whytock K.L., Goodpaster B.H. Unraveling skeletal muscle insulin resistance: Molecular mechanisms and the restorative role of exercise circulation research. *Circ Res.* 2025;137(2):184–204. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.125.325532
14. Palmer N.D., Stevens R.D., Antinozzi P.A., Anderson A., Bergman R.N., Wagenknecht L.E., et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E463–8. DOI: 10.1210/jc.2014-2357
15. Bustos-Arriagada E., Arazo-Rusindo M.C., Rivera-Andrades G., Pérez-Bravo F., Castillo-Valenzuela O., Barros-Velázquez J., et al. Leucine intake and sarcopenia indicators of an elderly group from the metropolitan region, Santiago de Chile, who participated in the Program for Complementary Food in Older People (PACAM). *Nutrients.* 2024;16(20):3540. DOI: 10.3390/nu16203540
16. Nakajima H., Okada H., Kobayashi A., Takahashi F., Okamura T., Hashimoto Y., et al. Leucine and glutamic acid as a biomarker of sarcopenic risk in Japanese people with type 2 diabetes. *Nutrients.* 2023;15(10):2400. DOI: 10.3390/nu15102400
17. Conde-Pipó J., Mora-Fernandez A., Martinez-Bebia M., Gimenez-Blasi N., Lopez-Moro A., Latorre J.A., et al. Intermittent fasting: Does it affect sports performance? A systematic review. *Nutrients.* 2024;16(1):168. DOI: 10.3390/nu16010168
18. Tornero-Aguilera J.F., Jimenez-Morcillo J., Rubio-Zarapuz A., Clemente-Suárez V.J. Central and peripheral fatigue in physical exercise explained: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):3909. DOI: 10.3390/ijerph19073909
19. Sheffield-Moore M., Dillon E.L., Randolph K.M., Caspersen S.L., White G.R., Jennings K., et al. Isotopic decay of urinary or plasma 3-methylhistidine as a potential biomarker of pathologic skeletal muscle loss. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(1):19–25. DOI: 10.1007/s13539-013-0117-7
20. Curcio F., Ferro G., Basile C., Liguori I., Parrella P., Pirozzi F., et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 2016;85:1–8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.007
21. Toyoshima K., Nakamura M., Adachi Y., Imaizumi A., Hakamada T., Abe Y., et al. Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185206. DOI: 10.1371/journal.pone.0185206
22. Bloomgarden Z. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *J Diabetes.* 2018;10(5):350–2. DOI: 10.1111/1753-0407.12645
23. Wang T.J., Larson M.G., Vasani R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.* 2011;17(4):448–53. DOI: 10.1038/nm.2307
24. Zhao X., Gang X., Liu Y., Sun C., Han Q., Wang G. Using metabolomic profiles as biomarkers for insulin resistance in childhood obesity: A systematic review. *J Diabetes Res.* 2016;2016:8160545. DOI: 10.1155/2016/8160545
25. Gall W.E., Beebe K., Lawton K.A., Adam K.P., Mitchell M.W., Nakhle P.J., et al.; RISC Study Group. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One.* 2010;5(5):e10883. DOI: 10.1371/journal.pone.0010883
26. Sonkar S.K., Verma J., Sonkar G.K., Gupta A., Singh A., Vishwakarma P., et al. Assessing the role of asymmetric dimethylarginine in endothelial dysfunction: Insights into cardiovascular risk factors. *Cureus.* 2025;17(1):e77565. DOI: 10.7759/cureus.77565
27. Muoio D.M. Metabolic inflexibility: When mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell.* 2014;159(6):1253–62. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.034
28. Goodpaster B.H., Sparks L.M. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1027–36. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.015
29. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., Slentz D., Mosedale M., Ilkayeva O., et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.10.013
30. Schooneman M.G., Vaz F.M., Houten S.M., Soeters M.R. Acylcarnitines: Reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes.* 2013;62(1):1–8. DOI: 10.2337/db12-0466

31. White H.M. The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Animals (Basel)*. 2015;5(3):793–802. DOI: 10.3390/ani5030384
32. Berthiaume J.M., Kurdys J.G., Muntean D.M., Rosca M.G. Mitochondrial NAD<sup>+</sup>/NADH redox state and diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2019;30(3):375–98. DOI: 10.1089/ars.2017.7415
33. Li X., Yang Y., Zhang B., Lin X., Fu X., An Y., et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3
34. Yamakado M., Tanaka T., Nagao K., Imaizumi A., Komatsu M., Daimon T., et al. Plasma amino acid profile associated with fatty liver disease and co-occurrence of metabolic risk factors. *Sci Rep*. 2017;7(1):14485. DOI: 10.1038/s41598-017-14974-w
35. Nowak C., Hetty S., Salihovic S., Castillejo-Lopez C., Ganna A., Cook N.L., et al. Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. *Sci Rep*. 2018;8(1):8691. DOI: 10.1038/s41598-018-26701-0
36. Jones T.E., Pories W.J., Houmard J.A., Tanner C.J., Zheng D., Zou K., et al. Plasma lactate as a marker of metabolic health: Implications of elevated lactate for impairment of aerobic metabolism in the metabolic syndrome. *Surgery*. 2019;166(5):861–6. DOI: 10.1016/j.surg.2019.04.017
37. Xu Z., Zhou Y., Xie R., Ning Z. Metabolomics uncovers the diabetes metabolic network: From pathophysiological mechanisms to clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1624878. DOI: 10.3389/fendo.2025.1624878
38. Serena C., Ceperuelo-Mallafre V., Keiran N., Queipo-Ortuño M.I., Bernal R., Gomez-Huelgas R., et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *ISME J*. 2018;12(7):1642–57. DOI: 10.1038/s41396-018-0068-2
39. Xie J., Zhong F., Guo Z., Li X., Wang J., Gao Z., et al. Hyperinsulinemia impairs the metabolic switch to ketone body utilization in proximal renal tubular epithelial cells under energy crisis via the inhibition of the SIRT3/SMCT1 pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:960835. DOI: 10.3389/fendo.2022.960835
40. Fan L., Cacicedo J.M., Ido Y. Impaired nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) metabolism in diabetes and diabetic tissues: Implications for nicotinamide-related compound treatment. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1403–19. DOI: 10.1111/jdi.13303
41. Semba R.D., Gonzalez-Freire M., Moaddel R., Sun K., Fabbri E., Zhang P., et al. Altered plasma amino acids and lipids associated with abnormal glucose metabolism and insulin resistance in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3331–9. DOI: 10.1210/je.2018-00480
42. Raza S., Rajak S., Yen P.M., Sinha R.A. Autophagy and hepatic lipid metabolism: Mechanistic insight and therapeutic potential for MASLD. *NPJ Metab Health Dis*. 2024;2(1):19. DOI: 10.1038/s44324-024-00022-5
43. Gunther S.H., Khoo C.M., Tai E.S., Sim X., Kovalik J.P., Ching J., et al. Serum acylcarnitines and amino acids and risk of type 2 diabetes in a multiethnic Asian population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001315. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001315
44. Owei I., Umekwe N., Stentz F., Wan J., Dagogo-Jack S. Association of plasma acylcarnitines with insulin sensitivity, insulin secretion, and prediabetes in a biracial cohort. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(15):1698–705. DOI: 10.1177/15353702211009493
45. Mohammadi M., Gozashti M.H., Aghadavood M., Mehdizadeh M.R., Hayatbakhsh M.M. Clinical Significance of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in patients with metabolic syndrome. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;6(1):74–9.
46. Rizo-Roca D., Henderson J.D., Zierath J.R. Metabolomics in cardiometabolic diseases: Key biomarkers and therapeutic implications for insulin resistance and diabetes. *J Intern Med*. 2025;297(6):584–607. DOI: 10.1111/joim.20090
47. Jornayvaz F.R., Shulman G.I. Diacylglycerol activation of protein kinase C $\epsilon$  and hepatic insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):574–84. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.005
48. Xu H., Chen R., Hou X., Li N., Han Y., Ji S. The clinical potential of 1,5-anhydroglucitol as biomarker in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1471577. DOI: 10.3389/fendo.2024.1471577
49. Guasch-Ferré M., Hruby A., Toledo E., Clish C.B., Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(5):833–46. DOI: 10.2337/dc15-2251
50. White P.J., McGarrah R.W., Herman M.A., Bain J.R., Shah S.H., Newgard C.B. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Mol Metab*. 2021;52:101261. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101261
51. de Mello V.D., Sehgal R., Männistö V., Klävus A., Nilsson E., Perfilyev A., et al. Serum aromatic and branched-chain amino acids associated with NASH demonstrate divergent associations with serum lipids. *Liver Int*. 2021;41(4):754–63. DOI: 10.1111/liv.14743
52. Hu C., Wang T., Zhuang X., Sun Q., Wang X., Lin H., et al. Metabolic analysis of early nonalcoholic fatty liver disease in humans using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Transl Med*. 2021;19(1):152. DOI: 10.1186/s12967-021-02820-7
53. Mihalik S.J., Goodpaster B.H., Kelley D.E., Chace D.H., Vockley J., Toledo F.G., et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1695–700. DOI: 10.1038/oby.2009.510
54. Zhao X., Han Q., Liu Y., Sun C., Gang X., Wang G. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: A systematic review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2794591. DOI: 10.1155/2016/2794591
55. Gaggini M., Carli F., Rosso C., Buzzigoli E., Marietti M., Della Latta V., et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology*. 2018;67(1):145–58. DOI: 10.1002/hep.29465
56. Shao M., Ye Z., Qin Y., Wu T. Abnormal metabolic processes involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(5):26. DOI: 10.3892/etm.2020.9154
57. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182–9. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32832ac03e
58. Jayakumar S., Loomba R. Review article: Emerging role of the gut microbiome in the progression of non-alcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):144–58. DOI: 10.1111/apt.15314
59. Li Z., Wang L., Ren Y., Huang Y., Liu W., Lv Z., et al. Arginase: Shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):413. DOI: 10.1038/s41420-022-01200-4
60. Perticone F., Sciacqua A., Maio R., Perticone M., Galiano Leone G., Bruni R., et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):236–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.131
61. Seo S.K., Kwon B. Immune regulation through tryptophan metabolism. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1371–9. DOI: 10.1038/s12276-023-01028-7
62. Tsuji A., Ikeda Y., Yoshikawa S., Taniguchi K., Sawamura H., Morikawa S., et al. The tryptophan and kynurenine pathway involved in the development of immune-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5742. DOI: 10.3390/ijms24065742
63. Christensen M.H.E., Fadnes D.J., Rost T.H., Pedersen E.R., Andersen J.R., Våge V., et al. Inflammatory markers, the tryptophan-kynurenine pathway, and vitamin B status

- after bariatric surgery. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192169. DOI: 10.1371/journal.pone.0192169
64. Tan K.M., Tint M.T., Kothandaraman N., Yap F., Godfrey K.M., Lee Y.S., et al. Association of plasma kynurenine pathway metabolite concentrations with metabolic health risk in prepubertal Asian children. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(6):1128–37. DOI: 10.1038/s41366-022-01085-4
  65. Monfort-Ferré D., Caro A., Menacho M., Martí M., Espina B., Boronat-Toscano A., et al. The gut microbiota metabolite succinate promotes adipose tissue browning in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(10):1571–83. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac069
  66. Rakhmat I.I., Nugraha G.I., Ariyanto E.F., Pratiwi Y.S., Linasari D., Fatimah S.N., et al. Strong association of metabolic parameters with ADMA and VCAM-1 in normo-weight subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:833–9. DOI: 10.2147/DMSO.S448650
  67. Nishiyama Y., Otsuka T., Ueda M., Inagaki H., Muraoka K., Abe A., et al. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men. *J Neurol Sci*. 2014;338(1–2):87–91. DOI: 10.1016/j.jns.2013.12.021
  68. Tan Y., Liu X., Yang Y., Li B., Yu F., Zhao W., et al. Metabolomics analysis reveals serum biomarkers in patients with diabetic sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1119782. DOI: 10.3389/fendo.2023.1119782
  69. Timmerman K.L., Volpi E. Endothelial function and the regulation of muscle protein anabolism in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23 Suppl 1(0 1):S44–50. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.03.013
  70. Barrea L., Amunziata G., Muscogiuri G., Di Somma C., Laudisio D., Maisto M., et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2018;10(12):1971. DOI: 10.3390/nu10121971
  71. Oktaviono Y.H., Dyah Lamara A., Saputra P.B.T., Aminudita J.N., Pasahari D., Saputra M.E., et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: A literature review. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):936–48. DOI: 10.17305/bb.2023.8893
  72. Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., Nagler E.V., Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):1897–907. DOI: 10.1681/ASN.2013101062
  73. Pallister T., Jackson M.A., Martin T.C., Zierer J., Jennings A., Mohny R.P., et al. Hippurate as a metabolic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2017;7(1):13670. DOI: 10.1038/s41598-017-13722-4
  74. Saban Güler M., Arslan S., Ağagündüz D., Cerqua I., Pagano E., Berni Canani R., et al. Butyrate: A potential mediator of obesity and microbiome via different mechanisms of actions. *Food Res Int*. 2025;199:115420. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.115420
  75. Kasumov T., Edmison J.M., Dasarathy S., Bennett C., Lopez R., Kalhan S.C. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011;60(6):776–81. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.027
  76. Udovin L., Bordet S., Barbar H., Otero-Losada M., Pérez-Lloret S., Capani F. Metabolic syndrome and Parkinson's disease: Two villains join forces. *Brain Sci*. 2025;15(7):706. DOI: 10.3390/brainsci15070706
  77. Moon J., Kim O.Y., Jo G., Shin M.J. Alterations in circulating amino acid metabolite ratio associated with arginase activity are potential indicators of metabolic syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients*. 2017;9(7):740. DOI: 10.3390/nu9070740
  78. Ren Q., Sun Q., Fu J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Autophagy*. 2024;20(2):221–41. DOI: 10.1080/15548627.2023.2254191
  79. Zhang S., Peng X., Yang S., Li X., Huang M., Wei S., et al. The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders. *Cell Death Dis*. 2022;13(2):132. DOI: 10.1038/s41419-022-04593-3
  80. Araujo T.F., Cordeiro A.V., Vasconcelos D.A.A., Vitzel K.F., Silva V.R.R. The role of cathepsin B in autophagy during obesity: A systematic review. *Life Sci*. 2018;209:274–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.024
  81. Xu Q., Mariman E.C.M., Goossens G.H., Blaak E.E., Jocken J.W.E. Cathepsin gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese/overweight humans. *Adipocyte*. 2020;9(1):246–52. DOI: 10.1080/21623945.2020.1775035
  82. Tanaka S., Hikita H., Tatsumi T., Sakamori R., Nozaki Y., Sakane S., et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*. 2016;64(6):1994–2014. DOI: 10.1002/hep.28820
  83. Seo J.H., Koh J.M., Cho H.J., Kim H., Lee Y.S., Kim S.J., et al. Sphingolipid metabolites as potential circulating biomarkers for sarcopenia in men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(6):2476–86. DOI: 10.1002/jcsm.13582
  84. Field B.C., Gordillo R., Scherer P.E. The role of ceramides in diabetes and cardiovascular disease regulation of ceramides by adipokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:569250. DOI: 10.3389/fendo.2020.569250
  85. Ding L., Goossens G.H., Oligschlaeger Y., Houben T., Blaak E.E., Shiri-Sverdlov R. Plasma cathepsin D activity is negatively associated with hepatic insulin sensitivity in overweight and obese humans. *Diabetologia*. 2020;63(2):374–84. DOI: 10.1007/s00125-019-05025-2
  86. Sen P., Govaere O., Sinioja T., McGlinchey A., Geng D., Ratziu V., et al. Quantitative modeling of human liver reveals dysregulation of glycosphingolipid pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *iScience*. 2022;25(9):104949. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104949
  87. Gęgotek A., Skrzydlewska E. Lipid peroxidation products' role in autophagy regulation. *Free Radic Biol Med*. 2024;212:375–83. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.001
  88. Bhore N., Bogacki E.C., O'Callaghan B., Plun-Favreau H., Lewis P.A., Herbst S. Common genetic risk for Parkinson's disease and dysfunction of the endolysosomal system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2024;379(1899):20220517. DOI: 10.1098/rstb.2022.0517
  89. Ma D., Molusky M.M., Song J., Hu C.R., Fang F., Rui C., et al. Autophagy deficiency by hepatic FIP200 deletion uncouples steatosis from liver injury in NAFLD. *Mol Endocrinol*. 2013;27(10):1643–54. DOI: 10.1210/me.2013-1153
  90. Li Q.R., Xu H.Y., Ma R.T., Ma Y.Y., Chen M.J. Targeting autophagy: A promising therapeutic strategy for diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Diabetes Ther*. 2024;15(10):2153–82. DOI: 10.1007/s13300-024-01641-3
  91. Drzewoski J., Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin – the good old drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):122. DOI: 10.3390/ph14020122

### Сведения об авторах

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних

### Information about the authors

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

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>

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

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

**Тарасов Вадим Владимирович** — доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института трансляционной медицины и биотехнологий, проректор по научно-технологическому развитию, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tarasov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

**Апполонова Светлана Александровна** — кандидат химических наук, руководитель центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологий, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: appolonova\_s\_a@staff.sechenov.ru; 117418, г. Москва, Нахимовский просп., 45.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

### Вклад авторов

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А.

**Сбор и обработка материалов:** Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

**Написание текста:** Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

**Редактирование:** Ивашкин В.Т., Тарасов В.В.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

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

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

**Vadim V. Tarasov** — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Vice-Rector for Scientific and Technological Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tarasov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

**Svetlana A. Appolonova** — Cand. Sci. (Chem.), Head of the Centre of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics at the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: appolonova\_s\_a@staff.sechenov.ru; 117418, Moscow, Nakhimovskiy avenue, 45.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A.

**Collection and processing of the material:** Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

**Writing of the text:** Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

**Editing:** Ivashkin V.T., Tarasov V.V.

**Proof checking and approval with authors:** Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

Поступила: 23.10.2025 Принята: 20.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
Submitted: 23.10.2025 Accepted: 20.11.2025 Published: 20.12.2025

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health

Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova\*, Vadim V. Tarasov, Svetlana A. Appolonova

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

**Aim:** to examine current evidence on the key metabolic alterations that reflect the major pathogenetic axes of metabolic syndrome (MS) and to assess their potential for the diagnosis and stratification of MS.

**Key points.** The review highlights five major metabolomic pathogenetic axes of MS: anabolic resistance, mitochondrial dysfunction, systemic inflammation, insulin resistance, and lysosomal insufficiency. Each represents an essential pathogenic link influencing the development of MS complications. Characteristic alterations of low-molecular-weight metabolites (such as amino acids and organic acids) and lipids identified through modern metabolomic analytical methods are described for each axis, and their clinical significance is discussed. Special attention is given to the role of combined metabolite panels, which improve early diagnosis of MS and prediabetes, allow risk stratification for complications (type 2 diabetes, atherosclerosis, nonalcoholic fatty liver disease, etc.), and enable monitoring of treatment effectiveness. It is noted that metabolomic biomarkers possess high diagnostic and prognostic value, complementing standard clinical indicators. Evidence is presented showing that integrating metabolomic data with clinical parameters increases diagnostic accuracy (for example, combining metabolomic markers with the glucose tolerance test improves its predictive value). The development of integrated metabolomic indices (such as Met-SCORE) provides high accuracy in identifying MS (AUROC ~0.9). Metabolomic studies confirm the heterogeneity of MS and allow subclassification according to predominant pathophysiological disturbances, opening prospects for precision medicine.

**Conclusion.** Thus, the metabolomic approach substantially expands the possibilities for diagnosis and personalized therapy in patients with MS. It enables the detection of latent metabolic disturbances at the preclinical stage of disease, complementing routine diagnostic methods. Implementation into clinical practice requires standardization of metabolomic analytical protocols, validation of metabolomic biomarkers, and integration of multi-omics approaches, which will ensure the reproducibility of results and their broad application in medicine.

**Keywords:** metabolomics, metabolic syndrome, biomarkers, precision medicine, risk stratification

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A. Metabolomic Diagnostic Technology as a Basis for the Establishing the Principles of Metabolic Health. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1894-5323>

## Метаболомная диагностическая технология как основа формирования принципов метаболического здоровья

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова\*, В.В. Тарасов, С.А. Апполонова

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

**Цель:** рассмотреть современные данные о ключевых метаболических изменениях, отражающих основные патогенетические оси метаболического синдрома (МС), и оценить их потенциал для диагностики и стратификации МС.

**Основные положения.** В обзоре выделены пять ключевых метаболомных патогенетических осей МС: анаболическая резистентность, митохондриальная дисфункция, системное воспаление, инсулинорезистентность и лизосомальная недостаточность. Каждая из них представляет важное звено патогенеза, влияющее на развитие осложнений МС. Для каждой оси описаны характерные изменения низкомолекулярных метаболитов (например, аминокислот, органических кислот) и липидов, выявленные современными методами метаболомного анализа, и обсуждается их клиническое значение. Особое внимание уделено роли комбинированных панелей метаболитов, которые улучшают раннюю диагностику МС и преддиабета, позволяют стратифицировать риск осложнений (сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и др.) и мониторировать эффективность терапии. Отмечается, что метаболомные биомаркеры обла-

дают высокой диагностической и прогностической ценностью, дополняя стандартные клинические показатели. Показано, что интеграция метаболомных данных с клиническими показателями повышает точность диагностики (например, объединение метаболомных маркеров с тестом толерантности к глюкозе увеличивает его прогностическую ценность). Разработка интегральных метаболомных индексов (таких, как MetSCORE) обеспечивает высокую точность распознавания МС (AUROC ~0,9). Метаболомные исследования подтверждают гетерогенность МС и позволяют выделять его подтипы в зависимости от преобладающих патофизиологических нарушений, что открывает перспективы прецизионной медицины.

**Заключение.** Метаболомный подход существенно расширяет возможности диагностики и персонализированной терапии пациентов с МС. Он позволяет выявлять скрытые метаболические нарушения на доклинической стадии заболевания, дополняя рутинные методы обследования. Для его внедрения в клиническую практику необходимы стандартизация методик метаболомного анализа, валидация метаболомных биомаркеров и интеграция мультиомиксных подходов, что обеспечит воспроизводимость результатов и их широкое применение в медицине.

**Ключевые слова:** метаболомика, метаболический синдром, биомаркеры, прецизионная медицина, стратификация риска

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

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А. Метаболомная диагностическая технология как основа формирования принципов метаболического здоровья. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1894-5323>

## Introduction

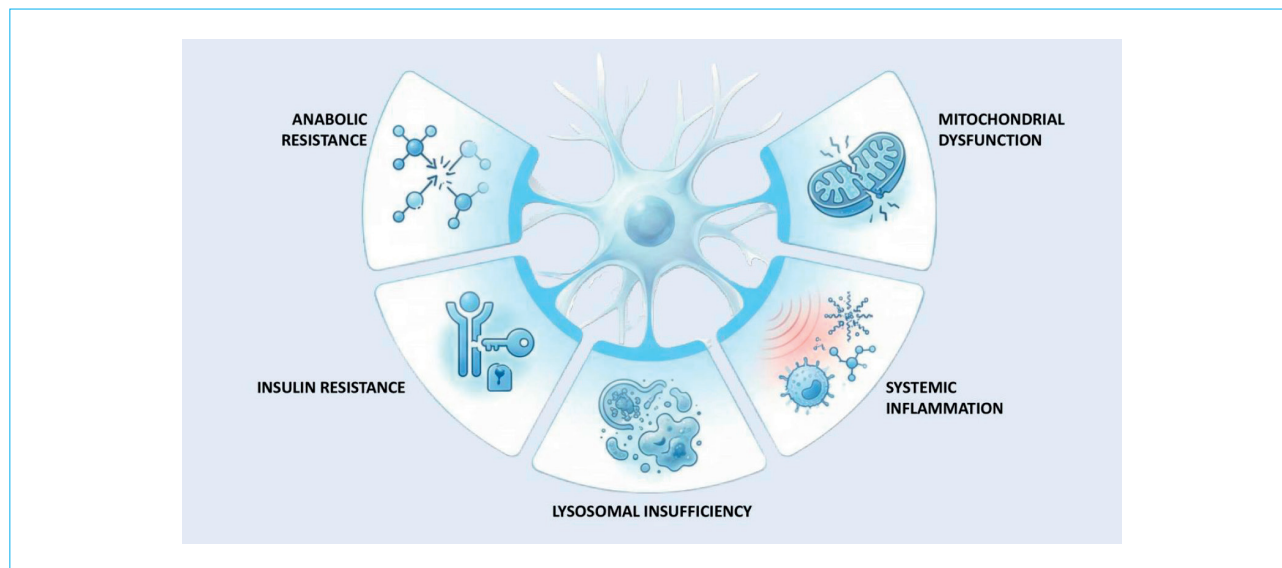
Metabolic syndrome (MS) is a multifactorial condition characterized by a combination of abdominal obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia (elevated triglycerides, reduced HDL cholesterol), and arterial hypertension [1–3]. The prevalence of MS continues to rise and affects approximately one-third of the adult population, increasing with age (up to ~40–50 % in individuals over 60 years) [4]. The presence of MS is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular diseases, raising overall mortality by approximately 1.5-fold [5]. Despite the severity of this issue, current clinical criteria for MS have limitations: they do not reflect the molecular heterogeneity of the syndrome and do not allow precise assessment of complication risk in individual patients. Therefore, the development of more refined approaches for diagnosis and risk stratification in MS is highly relevant [6].

Metabolomics is a modern analytical method that enables quantitative profiling of a wide range of low-molecular-weight metabolites in biological samples (blood, urine, etc.). The resulting “metabolic signatures” reflect alterations across multiple biochemical pathways and can serve as molecular markers of pathological processes [6]. Over recent decades, the application of metabolomics and related lipidomics has significantly advanced the understanding of the pathogenesis of MS, identifying unique combinations of metabolites associated with insulin resistance, visceral obesity, dyslipidemia, and inflammation [7–9]. For example, elevated levels of certain amino acids (branched-chain BCAAs and aromatic amino

acids) and lipid metabolites have been shown to identify individuals at high risk for developing DM2 and MS in advance [10]. Metabolomic studies confirm that MS is not a single condition but a group of related phenotypes (“metabotypes”) that differ in dominant abnormalities — some patients primarily exhibit insulin resistance, while others show predominant inflammation or mitochondrial dysfunction, etc. [1]. This opens opportunities for precision medicine. Identification of metabolic subtypes of MS allows tailoring prevention and treatment strategies (for example, prescribing targeted metabolic therapy to patients in whom mitochondrial dysfunction or autophagic deficiency predominates).

It is important to emphasize that the five pathogenic “axes” of MS interact closely with each other, forming a unified pathological cascade. For example, chronic inflammation driven by excess visceral adiposity enhances insulin resistance and endothelial dysfunction. Insulin resistance and nutrient overload place metabolic stress on mitochondria, promoting metabolic “rigidity” and the accumulation of secondary metabolites. Persistent anabolic signaling under conditions of overeating suppresses autophagy, leading to the accumulation of defective organelles and lipids, thereby amplifying oxidative stress and inflammation. Thus, all five axes are interconnected and jointly determine the clinical phenotype of MS and the risk of its complications (Fig.).

Below is an overview of recent data on metabolomic markers of MS in the context of its five key pathogenic axes: anabolic resistance, mitochondrial dysfunction, insulin resistance, systemic



**Figure.** Five key pathogenetic axes of metabolic syndrome and their interactions

**Рисунок.** Пять ключевых патогенетических осей метаболического синдрома и их взаимодействие

inflammation, and lysosomal insufficiency. For each axis, the main mechanisms and characteristic metabolomic/lipidomic markers are described, along with clinical examples illustrating the relevance of these markers (e.g., manifestations of MS in comorbid DM2, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Parkinson's disease, sarcopenic obesity). The diagnostic and prognostic value of the metabolomic approach for clinical practice is discussed, as well as the prospects for its further development.

### Anabolic resistance (reduced muscle anabolism)

#### Mechanisms

Anabolic resistance refers to a reduced ability of skeletal muscle to adequately respond with growth to anabolic stimuli (dietary protein, physical exercise, hormones) [11]. This phenomenon underlies sarcopenia associated with aging, physical inactivity, chronic diseases, and is also observed in obesity and MS [11]. In individuals with obesity and sarcopenic obesity, muscle tissue responds less effectively to amino acid intake and resistance exercise, leading to progressive atrophy of muscle fibers [12]. Factors contributing to anabolic resistance include both external causes (low physical activity, insufficient protein intake) and internal disturbances (chronic inflammation, lipid infiltration, and insulin resistance in muscle tissue) [11]. In particular, in abdominal obesity, an excess of lipids within muscle (intramyocellular fat, ceramides) disrupts insulin/IGF-1 signaling and activation of the mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway, thereby impairing muscle protein

synthesis [13]. For example, it has been shown that ceramide accumulation in response to a high-fat diet disrupts insulin-mediated phosphorylation of Akt (protein kinase B, serine/threonine-specific protein kinases) and thereby suppresses anabolic processes in muscles [13]. Ultimately, anabolic resistance contributes to reduced fat-free mass and aggravates sarcopenic obesity — defined as a combination of excess adiposity and reduced muscle mass in patients with MS [11].

#### Key metabolic markers

Metabolomic studies have identified a number of circulating metabolites that reflect muscle anabolic resistance (Table 1). Patients with MS frequently exhibit elevated levels of **branched-chain amino acids** (BCAAs: leucine, isoleucine, valine) [14], which are considered part of the metabolomic signature of insulin resistance and obesity [1]. However, paradoxically, in cases of pronounced sarcopenia (e.g., in older adults with DM2), leucine levels may be reduced due to depletion of the intramuscular amino acid pool and insufficient dietary protein intake [15]. For example, in a study of patients with DM2, those with sarcopenia had significantly lower leucine concentrations and higher **glutamate** levels compared with patients without sarcopenia [15]. Low leucine and elevated glutamate are associated with muscle weakness and reduced muscle mass [16]. Increased plasma glutamate concentrations are frequently observed with loss of muscle mass and reflect enhanced catabolic processes in skeletal muscle [17]. In addition, excess glutamate can activate peripheral nociceptive and metabolic receptors, which has been linked to increased muscle fatigability and reduced

**Table 1.** Metabolomic markers of anabolic resistance (muscle component of MS)**Таблица 1.** Метаболомные маркеры анаболической резистентности (мышечный компонент МС)

Marker and path <i>Маркер и путь</i>	Changes in MS (anabolic resistance) <i>Изменения при МС (анаболическая резистентность)</i>	Clinical significance <i>Клиническое значение</i>
<b>Branched-chain amino acids (BCAA)</b> – leucine, isoleucine, valine <b>Аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА)</b> – лейцин, изолейцин, валин	Elevated in fasting blood <i>Повышены в крови натощак</i>	In obese individuals with insulin resistance, plasma BCAAs are chronically elevated, reflecting low amino acid uptake by muscle [14]. High BCAAs are associated with the risk of developing type 2 diabetes [1] <i>У лиц с ожирением и инсулинорезистентностью плазменные ВСАА хронически повышены, что отражает низкое поглощение аминокислот мышцами [14]. Высокие ВСАА ассоциированы с риском развития диабета 2-го типа [1]</i>
<b>Histidine</b> (essential amino acid) <b>Гистидин</b> (эссенциальная аминокислота)	Decreased in plasma <i>Снижен в плазме</i>	Low histidine levels are often found in MS [6]. Histidine has an anti-inflammatory effect, and its deficiency may contribute to chronic inflammation and oxidative stress in MS <i>Низкий уровень гистидина часто выявляется при МС [6]. Гистидин обладает противовоспалительным эффектом, и его дефицит может способствовать хроническому воспалению и окислительному стрессу при МС</i>
<b>3-methylhistidine</b> – a breakdown product of muscle proteins (methylation of histidine in actin/myosin) <b>3-метилгистидин</b> – продукт распада мышечных белков (метилирование гистидина в актине/миозине)	↑ In urine and plasma with increased muscle catabolism (sarcopenia, cachexia) <i>↑ В моче и плазме при усиленном мышечном катаболизме (саркопения, кахексия)</i>	In patients with sarcopenia and sarcopenic obesity, increased excretion of 3-MH is observed [20], indicating accelerated myofibril breakdown due to anabolic resistance <i>У пациентов с саркопенией и саркопеническим ожирением наблюдается повышенная экскреция 3-МН [20], указывающая на ускоренный распад миофибрилл из-за анаболической резистентности</i>
<b>Glutamate (glutamic acid)</b> – a product of glutamine deamination, involved in energy metabolism and nitrogen balance <b>Глутамат (глутаминовая кислота)</b> – продукт деаминации глутамина, участвует в энергетическом обмене и азотистом балансе	↑ In patients with MS and reduced muscle mass <i>↑ У пациентов с МС и сниженной мышечной массой</i>	High plasma glutamate is associated with muscle weakness and may be an indicator of nitrogen overload and stress metabolism in muscles <i>Высокий глутамат в плазме ассоциирован с мышечной слабостью; возможен как показатель перегрузки азотистыми соединениями и стрессового метаболизма в мышцах</i>
<b>Proline</b> – a glycolytic amino acid, a component of collagen <b>Пролин</b> – гликогенная аминокислота, компонент коллагена	↑ In patients with sarcopenia (increased plasma proline) <i>↑ У пациентов с саркопенией (повышенный пролин в плазме)</i>	May reflect breakdown of muscle connective tissue matrix; potential early marker of sarcopenia <i>Может отражать распад соединительнотканного матрикса мышц; потенциальный ранний маркер саркопении</i>
<b>Creatinine</b> – the end product of creatine phosphate breakdown in muscles (depending on muscle mass) <b>Креатинин</b> – конечный продукт распада креатинфосфата в мышцах (зависит от мышечной массы)	↓ With decreased muscle mass (sarcopenia); unchanged or ↑ in MS without sarcopenia <i>↓ При уменьшении мышечной массы (саркопения); неизменен или ↑ при МС без саркопении</i>	Low creatinine levels with normal kidney function indirectly indicate muscle loss; used clinically to assess muscle mass <i>Низкий уровень креатинина при нормальной функции почек косвенно указывает на потерю мышечной массы; используется клинически для оценки мышечного пула</i>

**Note:** arrows (↑ and ↓) indicate an increase or decrease in marker concentration in anabolic resistance; MS – metabolic syndrome; BCAA – branched-chain amino acids.

**Примечание:** стрелками (↑ и ↓) обозначено повышение или понижение концентрации маркера при анаболической резистентности; МС – метаболический синдром; ВСАА (branched-chain amino acids) – аминокислоты с разветвленной цепью.

functional performance [18]. Another marker of accelerated muscle catabolism is **3-methylhistidine (3-MH)**, a product of degradation of contractile proteins (the actin-myosin complex). Its urinary excretion increases during muscle protein breakdown and serves as an indicator of the intensity of muscle proteolysis [19]. Indeed, patients with sarcopenic obesity demonstrate elevated 3-MH excretion, reflecting enhanced muscle degradation in the setting of anabolic resistance [20]. **Proline** is also of interest: increased plasma proline has been observed in individuals with sarcopenia, likely reflecting degradation of the muscular collagen matrix or compensatory utilization of certain amino acids during muscle breakdown [21]. Finally, characteristic changes occur in amino acids associated with inflammation – for example, reduced levels of histidine and lysine. These amino acids possess antioxidant and anti-inflammatory properties, and their low concentrations in MS correlate with more pronounced oxidative stress and inflammation [6]. Taken together, metabolomic changes in anabolic resistance illustrate a paradox of nutrient excess (high glutamate, 3-methylhistidine, etc.) combined with functional “starvation” of muscle tissue (low leucine and related anabolic signaling), which is unable to adequately utilize substrates for protein synthesis.

#### *Clinical examples*

In patients with DM2, sarcopenic obesity frequently develops as a consequence of anabolic resistance. Even with adequate dietary intake, their muscles fail to gain mass, whereas adipose tissue continues to expand. The metabolomic profile of such patients is characterized by a specific combination of features: persistently elevated BCAAs, indicative of insulin resistance, co-occur with markers of muscle catabolism (increased 3-methylhistidine and glutamate) [19, 22]. A classic prospective study by T.J. Wang et al. (2011) demonstrated that a combined elevation of five amino acids – leucine, isoleucine, valine, tyrosine, and phenylalanine – can predict the onset of DM2 3–5 years before its clinical manifestation, and that this amino acid panel surpasses traditional risk factors in predictive value [23]. Moreover, it has been proposed to use these amino acids in combination with other metabolites (e.g., acylcarnitines and  $\alpha$ -hydroxybutyrate) to screen for latent insulin resistance even when HOMA-IR values are within the normal range [24]. A laboratory test for  **$\alpha$ -hydroxybutyrate ( $\alpha$ -GB)**, a by-product of threonine and glutathione metabolism, has already been introduced. It has proven to be an early biomarker of insulin resistance and pre-diabetes [25]. Additionally, studies show that in older adults with DM2, the presence of sarcopenia

is associated with elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and more pronounced endothelial dysfunction [26]. This illustrates the connection between anabolic resistance and vascular impairment in metabolic syndrome: the loss of muscle mass exacerbates metabolic complications, and detecting the corresponding metabolites (low leucine, elevated glutamate, etc.) enables timely diagnosis of sarcopenia and adjustment of therapy (e.g., introduction of anabolic agents, resistance training, and adequate protein intake).

### **Mitochondrial dysfunction and metabolic “rigidity”**

#### *Mechanisms*

Mitochondrial dysfunction (MD) plays a central role in the pathogenesis of MS, giving rise to so-called metabolic rigidity – the inability of the organism to flexibly switch between fatty acid and glucose oxidation depending on nutritional state and energy demands [27]. In healthy individuals, fatty acid oxidation predominates at rest, whereas after food intake the metabolism shifts toward carbohydrate oxidation. In MS, this adaptive flexibility is impaired. The underlying causes include a reduced number and impaired function of mitochondria in skeletal muscle and liver, accumulation of excess intracellular lipid substrates that inhibit  $\beta$ -oxidation enzymes, as well as chronic hyperinsulinemia, which suppresses lipolysis [28]. As a result, mitochondrial  $\beta$ -oxidation becomes incomplete: free fatty acids are not fully oxidized, leading to the accumulation of intermediate metabolites (acylcarnitines, organic acids), while glucose utilization is also impaired, manifesting as lactate accumulation [28, 29]. Elevated acylcarnitine levels indicate incomplete fatty acid oxidation and are associated with insulin resistance [30]. Excessive ketogenesis may also occur in the setting of MD: paradoxically elevated ketone bodies ( $\beta$ -hydroxybutyrate) despite normoglycemia suggest inefficient utilization of acetyl-CoA in the Krebs cycle [31]. In addition, the cellular redox balance is disturbed: the ratio of reduced to oxidized equivalents (NADH/NAD<sup>+</sup>) increases, reflecting a relative decline in NAD<sup>+</sup> [32]. This so-called “over-reduced” metabolic state promotes lactic acidosis (lactate accumulation), oxidative stress, and dysfunction of dehydrogenase enzymes, and may also affect cell-survival signaling pathways – such as reducing the activity of sirtuins (products of *SIRT* genes), thereby accelerating tissue aging [33]. A characteristic metabolic shift in MS is chronically elevated alanine, likely due to activation of the glucose-alanine cycle between muscle and liver. Alanine levels rise in insulin resistance and

hepatic steatosis, reflecting enhanced gluconeogenesis from amino acids [34].

#### *Key metabolomic markers*

MD is characterized by distinct alterations in carnitine profiles, organic acids, and other metabolites of oxidative pathways (Table 2). **Acylcarnitines** — esters of carnitine and fatty acids, — serve as a kind of “fingerprint” of  $\beta$ -oxidation efficiency. Individuals with MS and insulin resistance consistently exhibit elevated concentrations of medium- and long-chain acylcarnitines in blood (e.g., C8:0, C10:0, C12:0 carnitines) [35]. This reflects incomplete fatty acid oxidation: excess acyl-CoA that fails to fully enter and complete the Krebs cycle is exported from mitochondria into the cytosol as acylcarnitines [30]. Importantly, in insulin-resistant individuals, the physiological decrease in medium-chain acylcarnitines during glucose challenge is less pronounced than in metabolically healthy subjects, indicating reduced metabolic flexibility of mitochondria to switch from fatty acids to carbohydrates [35]. This implies that in insulin-resistant states, fatty acids continue to be used excessively and oxidized incompletely even in the presence of glucose. Furthermore, *in vitro* studies have shown that an excess of medium-chain acylcarnitines (C10, C12) can directly impair glucose uptake by adipocytes, thereby contributing to insulin resistance independently [35]. Another characteristic metabolite is **lactate**. Elevated fasting lactate is common in obesity and MS [36]. Excess lactate reflects a shift toward anaerobic glycolysis due to insufficient mitochondrial activity. Clinical and epidemiological data indicate that elevated lactate may serve as an early predictor of MS and diabetes risk [36].

Another group of markers includes **dicarboxylic and other organic acids** associated with the tricarboxylic acid cycle and related pathways. Patients with MS frequently exhibit increased levels of succinate, fumarate, malonate, oxaloacetate, and other intermediate metabolites of the Krebs cycle [37]. Their accumulation indicates substrate overload of the Krebs cycle and partial blockade of its function. Notably, succinate itself acts as a signaling molecule: via the SUCNR1 (Succinate Receptor 1), it stimulates adipose tissue proliferation and macrophage cytokine production [38], thereby linking mitochondrial dysfunction with obesity and inflammation. Indeed, individuals with obesity display elevated plasma succinate levels that correlate with a worse metabolic profile [38]. Thus, a combination of elevated acylcarnitines, lactate, and succinate in blood constitutes a characteristic “signature” of mitochondrial dysfunction in MS.

**$\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -HB)**, a key ketone body, is reduced in metabolically unhealthy individuals in the fasting state due to chronic hyperinsulinemia (suppression of ketogenesis). However, in severe hepatic insulin resistance, a paradoxical elevation of ketone bodies can occur even under normoglycemia [39]. Low  $\beta$ -HB is considered a marker of metabolic inflexibility (impaired fat oxidation), whereas a moderate increase in ketone bodies during a low-carbohydrate diet may indicate efficient utilization of fatty acids as fuel and is associated with improved metabolic parameters.

Disturbance of the redox state in MS manifests as a shift of the **NAD<sup>+</sup>/NADH** ratio towards the reduced form (NADH accumulation). Indirectly, this is reflected by an increased lactate-to-pyruvate ratio, and directly — by decreased levels of oxidized nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) [40]. This “over-reduced” metabolic state is associated with oxidative stress and impaired function of dehydrogenase enzymes, and may also affect longevity pathways — for instance, by decreasing the activity of sirtuin proteins, which play essential roles in DNA repair [32]. Another characteristic shift is elevated **alanine**. Alanine is a metabolic link between muscle and liver (the glucose-alanine cycle); in insulin resistance and hepatic steatosis, plasma alanine increases, reflecting enhanced gluconeogenesis from amino acids [41].

#### *Clinical examples*

In non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), mitochondrial dysfunction is particularly pronounced. For example, as the condition progresses to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the process of **lipophagy**, the autophagic breakdown of lipid droplets in hepatocytes, is impaired, leading to hepatic lipid overload and mitochondrial damage. Reduced activity of lysosomal acid lipase and accumulation of triglycerides in the liver have been reported in NASH [42]. Metabolomically, this is accompanied by elevated serum acylcarnitines and organic acids, indicating blockade of  $\beta$ -oxidation and substrate overload of the mitochondrial Krebs cycle.

It is important to note that metabolomic markers of mitochondrial dysfunction may appear long before overt clinical manifestations. Elevated acylcarnitines and dicarboxylic acids in plasma can reveal subclinical defects of mitochondrial oxidation even at the stage of prediabetes. A large population-based study demonstrated that adding a panel of acylcarnitines and related metabolites to clinical variables modestly improved the prediction of impaired glucose tolerance (AUC of the prognostic model ~0.84 vs. ~0.80 using clinical data alone) [43]. Dynamic tests (e.g., oral

**Table 2.** Metabolomic markers of mitochondrial dysfunction in MS**Таблица 2.** Метаболомные маркеры митохондриальной дисфункции при МС

<b>Marker (path) Маркер (путь)</b>	<b>Changes in MS (MD) Изменения при МС (МД)</b>	<b>Clinical significance and interpretation Клиническая значимость и интерпретация</b>
<b>Acylcarnitines (C2–C18)</b> – derivatives of carnitine that transport fatty acids into the mitochondria for $\beta$ -oxidation <b>Ацилкарнитины (C2–C18)</b> – производные карнитина, переносят жирные кислоты в митохондрии для $\beta$ -окисления	↑ Medium- and long-chain acylcarnitines in plasma in MS and insulin resistance ↑ Средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины в плазме при МС и ИР	The accumulation of acylcarnitines reflects incomplete oxidation of fatty acids. Elevated levels are associated with the risk of developing DM2 and can directly impair insulin sensitivity Накопление ацилкарнитинов отражает неполное окисление жирных кислот. Повышенные уровни связаны с риском развития СД2 и могут непосредственно ухудшать инсулиновую чувствительность
<b>Succinate, malate, citrate</b> (metabolites of the Krebs cycle) <b>Сукцинат, малат, цитрат</b> (метаболиты цикла Кребса)	↑ In plasma in MS/DM2 (increase in intermediate products of the tricarboxylic acid cycle) ↑ В плазме при МС/СД2 (нарастание промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот)	Indicates substrate overload of the Krebs cycle and blockage of oxidation. Elevated succinate can also stimulate adipose tissue proliferation and proinflammatory reactions Указывает на перегрузку цикла Кребса субстратами и блокаду окисления. Повышенный сукцинат, помимо этого, способен стимулировать пролиферацию жировой ткани и провоспалительные реакции
<b>Lactate</b> – the end product of glycolysis <b>Лактат</b> – конечный продукт гликолиза	↑ On an empty stomach or under load in individuals with IR and MS (lactic acidemia) ↑ Натощак или при нагрузке у лиц с ИР и МС (лактатацидемия)	Reflects the predominance of anaerobic glycolysis and reduced tissue oxidative capacity. Chronically elevated lactate is associated with an increased risk of diabetes and heart failure Отражает преобладание анаэробного гликолиза и снижение окислительной способности тканей. Хронически повышенный лактат ассоциирован с повышенным риском диабета и сердечной недостаточности
<b><math>\beta</math>-hydroxybutyrate (<math>\beta</math>-HB)</b> – a ketone body <b><math>\beta</math>-гидроксибутират (<math>\beta</math>-ГБ)</b> – кетоновое тело	↓ On an empty stomach with hyperinsulinemia (ketogenesis is inhibited); ↑ is possible with decompensation of liver IR ↓ Натощак при гиперинсулинемии (угнетен кетогенез); возможно ↑ при декомпенсации ИР печени	Low $\beta$ -HB indicates reduced fat burning (metabolic rigidity). Moderately elevated $\beta$ -HB, on the other hand, can be a favorable marker of efficient fat utilization as fuel Низкий $\beta$ -ГБ указывает на сниженное жиросжигание (метаболическую ригидность). Умеренно повышенный $\beta$ -ГБ, напротив, может быть благоприятным маркером эффективного использования жиров как топлива
<b>NAD<sup>+</sup>/NADH</b> – nicotinamide cofactors of oxidation-reduction reactions <b>NAD<sup>+</sup>/NADH</b> – никотинамидные кофакторы окислительно-восстановительных реакций	↓ Shift in balance towards NADH (decrease in relative NAD <sup>+</sup> level) in MS ↓ Смещение баланса в сторону NADH (снижение относительного уровня NAD <sup>+</sup> ) при МС	Reflects a “restored” metabolic state, accompanied by oxidative stress and impaired dehydrogenase function; a decrease in NAD <sup>+</sup> can affect signaling pathways (sirtuins, etc.), accelerating tissue aging Отражает «восстановленное» состояние метаболизма, сопровождающееся оксидативным стрессом и нарушением работы дегидрогеназ; снижение NAD <sup>+</sup> может влиять на сигнальные пути (сиртуины и др.), ускоряя старение тканей
<b>Alanine</b> – an intermediate metabolite of glycolysis and transamination <b>Аланин</b> – промежуточный метаболит гликолиза и трансаминирования	↑ In IR and non-alcoholic fatty liver disease; increased in diabetes models (db/db mice) ↑ При ИР и неалкогольной жировой болезни печени; повышен у моделей диабета (мыши db/db)	High serum alanine is associated with enhanced glucose-alanine cycling and gluconeogenesis, which is characteristic of liver insulin resistance and fatty liver infiltration Высокий аланин в сыворотке связан с усиленным глюкозо-аланиновым циклом и глюконеогенезом, что характерно для инсулинорезистентности печени и жировой инфильтрации печени

**Note:** MS – metabolic syndrome, MD – mitochondrial dysfunction, DM2 – type 2 diabetes mellitus, NAD – nicotinamide adenine dinucleotide, IR – insulin resistance.

**Примечание:** МС – метаболический синдром, МД – митохондриальная дисфункция, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, NAD – никотинамидадениндинуклеотид, ИР – инсулинорезистентность.

glucose tolerance test) combined with metabolomics are even more informative: in individuals with insulin resistance, the post-glucose decline of acylcarnitines is insufficient, whereas healthy subjects demonstrate a pronounced decrease as their metabolism switches toward carbohydrate oxidation [44]. Thus, the pattern of metabolite changes during metabolic challenge allows patient stratification — for example, identifying an MS subtype with pronounced mitochondrial rigidity that may require targeted therapy (such as mitro-tropic agents, cofactors, etc.).

### Insulin resistance (metabolic abnormalities in insulin resistance)

#### *Mechanisms*

Insulin resistance (IR) is the central pathogenic component of metabolic syndrome, characterized by reduced tissue sensitivity to insulin. Multiple mechanisms underlie IR, including lipid overload of muscle and liver (lipotoxicity), chronic low-grade inflammation, mitochondrial dysfunction, and genetic factors [2]. In abdominal obesity, excess free fatty acids from visceral adipose tissue enter the portal vein circulation and induce lipid infiltration of the liver and skeletal muscle. Accumulation of triglycerides and toxic lipid intermediates (diacylglycerols, ceramides) in these organs disrupts signal transduction from the insulin receptor to downstream effector pathways (PI3K-Akt), leading to a post-receptor defect in insulin action [13]. Concurrently, hepatic glucose production increases, while glucose uptake in skeletal muscle decreases. Compensatory hyperinsulinemia reinforces this vicious cycle, further exacerbating the imbalance. Chronic inflammation (activation of macrophages in adipose tissue, secretion of IL-6, TNF- $\alpha$ ) also directly induces IR through the activation of stress kinases that phosphorylate the insulin receptor at serine residues [45]. As a result, patients with metabolic syndrome develop a complex IR phenotype, ranging from elevated fasting insulin to impaired glucose tolerance. IR is a predictor of progression of metabolic syndrome to DM2 [2] and represents a key therapeutic target.

#### *Key metabolomic markers*

Recent metabolomic studies have identified a characteristic “signature” of insulin resistance — a distinct spectrum of circulating metabolites that differentiates insulin-resistant individuals from those with preserved insulin sensitivity. One of the most consistently reproduced findings is the elevation of the aromatic amino acids tyrosine and phenylalanine in individuals with obesity and IR [14]. Increased phenylalanine/tyrosine is linked to overload of hepatic phenylalanine hydroxylase and may indicate impaired hepatic amino-acid

metabolism in IR. Together with BCAAs (leucine, valine, isoleucine), elevated **aromatic amino acids** form an amino-acid profile that predicts the future development of diabetes several years before its clinical manifestation [14]. The combination of elevated **BCAAs**, tyrosine, and phenylalanine reliably distinguished obese insulin-resistant subjects from metabolically healthy lean controls; furthermore, administration of this amino-acid mixture to animals induced features of IR [1]. Another important marker is reduced **glycine**. Glycine is a nonessential amino acid required for glutathione synthesis (the major intracellular antioxidant) and detoxification pathways. In metabolic syndrome, plasma glycine concentrations are reduced, reflecting both oxidative stress and decreased metabolic flexibility [46]. Low glycine is associated with more severe insulin resistance and increased diabetes risk [14, 46]. It is assumed that glycine deficiency exacerbates IR by weakening antioxidant defenses and amplifying nutrient-induced inflammation [46]. In addition to amino acids, specific lipids serve as informative markers of IR. Among them, sphingolipids — particularly ceramides — have received special attention. **Ceramides** (membrane lipids synthesized from saturated fatty acids, e.g., palmitate) can directly impair insulin signaling by activating stress kinases and inhibiting Akt (protein kinase B, serine/threonine-specific protein kinases) [13]. Increased ceramide content is found in the skeletal muscle and liver of patients with IR, and plasma concentrations of specific ceramide species (e.g., C:16, or the ratio Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:1)) correlate with IR severity and cardiovascular risk in lipidomic studies [1, 13]. Consequently, serum ceramide panels are already proposed as stratification tools for assessing metabolic and cardiovascular risk in IR and diabetes. Another lipid marker involves alterations in phospholipid composition. A systematic review of metabolomic studies in metabolic syndrome noted significant changes in two phosphatidylcholines (PC 34:1 and PC 34:2) in patients with MS compared with healthy individuals [6]. These phospholipids likely reflect membrane and lipoprotein remodeling occurring in dyslipidemia associated with IR. Overall, the combination of amino-acid markers (BCAAs, tyrosine, phenylalanine — elevated; glycine — reduced) and lipid markers (ceramides — elevated; selected phospholipids — altered) provides a multi-omic profile of insulin resistance.

**Diacylglycerols (DAGs)** are also associated with IR. In MS, hepatic levels of specific DAG species increase, activating protein kinase C and impairing insulin-receptor phosphorylation. In plasma, certain DAG isoforms and saturated

**Table 3.** Main metabolomic markers of insulin resistance in MS**Таблица 3.** Основные метаболомные маркеры инсулинорезистентности при МС

<b>Marker (path) Маркер (путь)</b>	<b>Changes in IR (MS) Изменения при ИР (МС)</b>	<b>Clinical significance Клиническое значение</b>
<b>Branched-chain amino acids</b> (leucine, isoleucine, valine) <b>Аминокислоты с разветвленной цепью</b> (лейцин, изолейцин, валин)	↑ Consistently elevated in obesity and MS. Especially isoleucine, a general marker of dysglycemia [11] ↑ Стабильно повышены при ожирении и МС. Особенно изолейцин – общий маркер дисгликемии [11]	Early predictors of type 2 diabetes. Chronically elevated BCAAs exacerbate IR due to the accumulation of toxic metabolites Ранние предикторы развития СД2. Хронически повышенные ВСАА усугубляют ИР вследствие накопления токсичных метаболитов
<b>Aromatic amino acids</b> (phenylalanine, tyrosine) <b>Ароматические аминокислоты</b> (фенилаланин, тирозин)	↑ In MS and obesity ↑ При МС и ожирении	Associated with liver IR and decreased amino acid clearance. Elevated Phe and Tyr levels predict the risk of DM2 Ассоциированы с ИР печени и снижением клиренса аминокислот. Повышение Phe и Tyr предсказывает риск СД2
<b>Glycine</b> (antioxidant amino acid) <b>Глицин</b> (антиоксидантная аминокислота)	↓ In MS ↓ При МС	Low glycine levels reflect oxidative stress and inflammation, characteristic of IR. They are associated with a risk of diabetes and cardiovascular disease Низкий уровень глицина отражает оксидативный стресс и воспаление, характерные для ИР. Связан с риском диабета и сердечно-сосудистых заболеваний
<b>Glutamine/glutamate ratio</b> <b>Соотношение глутамин/глутамат</b>	↓ In MS (glutamine is reduced, glutamate is increased) ↓ При МС (глутамин снижен, глутамат повышен)	A low ratio is associated with IR and inflammation. High glutamate is a sign of increased gluconeogenesis and stress metabolism Низкое соотношение ассоциировано с ИР и воспалением. Высокий глутамат – признак усиленного глюконеогенеза и стрессового метаболизма
<b>Acylcarnitines C3, C5</b> (propionyl- and isovaleryl carnitine) <b>Ацилкарнитины C3, C5</b> (пропионил- и изовалерилкарнитин)	↑ In IR (accumulation of BCAA metabolites) ↑ При ИР (накопление метаболитов ВСАА)	Markers of incomplete BCAA breakdown; associated with the risk of impaired glucose tolerance. May inhibit insulin signaling in muscle Маркеры неполного распада ВСАА; ассоциированы с риском нарушения толерантности к глюкозе. Могут угнетать инсулиновую сигнальную цепь в мышцах
<b>Ceramides</b> (e.g., Cer 16:0, 24:1) – sphingolipids <b>Церамиды</b> (например, Cer 16:0, 24:1) – сфинголипиды	↑ In serum and tissues in MS, DM2 ↑ В сыворотке и тканях при МС, СД2	IR inducers: inhibit signaling from the insulin receptor. High levels of certain ceramides are associated with the risk of DM2 and cardiovascular disease Индукторы ИР: тормозят передачу сигнала от инсулинового рецептора. Высокие уровни отдельных церамидов связаны с риском СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний
<b>Diglycerides (DAGs)</b> – lipid intermediaries <b>Диглицериды (ДАГ)</b> – липидные посредники	↑ In the liver and muscles in MS (accumulation of intracellular DAGs) ↑ В печени и мышцах при МС (накопление внутриклеточных ДАГ)	They activate protein kinase C and disrupt insulin receptor phosphorylation, contributing to IR. Potential tissue biomarkers of NAFLD and hepatic IR Активируют протеинкиназу C и нарушают фосфорилирование инсулинового рецептора, способствуя ИР. Потенциальные тканевые биомаркеры НАЖБП и печеночной ИР
<b>1,5-anhydroglucitol</b> (1,5-AG) – a food polyol <b>1,5-ангидроглюцитол</b> (1,5-АГ) – пищевой полиол	↓ In serum with frequent hyperglycemia ↓ В сыворотке при частой гипергликемии	Low 1,5-AG – an indicator of frequent hyperglycemic “spikes” in IR and is used to control glycemia in the interictal period Низкий 1,5-АГ – индикатор частых гипергликемических «всплесков» при ИР, используется для контроля гликемии в межприступном периоде

**Note:** MS – metabolic syndrome, IR – insulin resistance, DM2 – type 2 diabetes mellitus, NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease.

**Примечание:** МС – метаболический синдром, ИР – инсулинорезистентность, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

free fatty acids may serve as markers of lipotoxicity [47].

Additionally, products of impaired glucose metabolism serve as metabolic indicators of IR. A notable example is **1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)**. This polyol decreases in serum during frequent hyperglycemic episodes, because once the renal glucose threshold is exceeded, it competes with glucose for reabsorption and is excreted [48]. Low 1,5-AG is a sensitive marker of recent glycemic excursions and is used clinically to assess glycemic variability in IR and diabetes. While 1,5-AG does not directly participate in insulin signaling, its reduction indicates deterioration of glycemic control [48].

#### *Clinical examples*

The multicenter prospective study by T.J. Wang et al. (2011) demonstrated that a combined elevation of five amino acids (leucine, isoleucine, valine, tyrosine, phenylalanine) in plasma predicts the development of DM2 within 3–5 years in healthy individuals, and that this metabolomic panel surpasses classical risk factors in predictive value [23]. These data were one of the first proofs that metabolomics can identify prediabetes long before its clinical manifestation. As noted, on this basis, metabolite panels have already been proposed that are capable of identifying individuals with incipient insulin resistance with normal glycemic status, primarily a combination of BCAA, aromatic amino acids and  $\alpha$ -hydroxybutyrate ( $\alpha$ -HB), as well as lipid metabolites and acylcarnitines [24, 25]. In routine practice such panels are not yet widely used, but some individual tests already exist (including the  $\alpha$ -HB test mentioned above).

In patients with manifest DM2, the metabolomic profile reflects the degree of insulin resistance and the status of glycemic compensation. For example, with poor glycemic control (high HbA<sub>1c</sub>), markedly elevated BCAAs and aromatic amino acids are observed, along with accumulation of ketone bodies (due to relative insulin deficiency) and a pronounced reduction in glycine. In relatively compensated diabetes (normal or slightly elevated HbA<sub>1c</sub>) with persistent peripheral IR, isolated elevation of BCAAs is often found against a background of nearly normal glycemia — a metabolic “fingerprint” that may go unnoticed with standard clinical tests [49–54]. Thus, the metabolomic approach is valuable in detecting subclinical metabolic disturbances: for example, in patients with NAFLD, even with normal glucose levels but hepatic insulin resistance, phenylalanine and tyrosine are elevated [51, 52, 55], signaling reduced hepatic clearance of aromatic amino acids (similar to what is observed in early stages of hepatic insufficiency) [56].

## Systemic inflammation and microbiota

### *Mechanisms*

Chronic subclinical inflammation is an integral component of MS, primarily associated with visceral obesity and dysfunction of the innate immune system [2]. In MS, visceral adipose tissue is infiltrated by pro-inflammatory macrophages that produce cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, etc.), which induce insulin resistance in muscle and liver. These cytokines enter the systemic circulation and cause whole-body subclinical inflammation, including elevated levels of C-reactive protein (CRP), serum amyloid A, and other acute-phase markers [57]. In patients with MS, circulating IL-6 and TNF- $\alpha$  are significantly higher than in metabolically healthy individuals, confirming the contribution of inflammation [45]. Simultaneously, the gut microbiota plays an important role: dysbiosis increases intestinal permeability, allowing lipopolysaccharides (endotoxin) from Gram-negative bacteria to translocate into the bloodstream, driving metabolic endotoxemia — a state of chronic low-grade inflammation associated with insulin resistance, hepatic steatosis, and atherogenesis [58]. An additional contribution comes from altered arginine metabolism in MS. Under inflammatory conditions, macrophage arginase activity increases, competing with NO-synthase for L-arginine and converting it to ornithine and urea. This reduces arginine availability for endothelial nitric oxide (NO) synthesis [59]. At the same time, IR and dyslipidemia increase levels of endogenous NO-synthase inhibitors, such as asymmetric dimethylarginine (ADMA). Altogether this leads to endothelial dysfunction, reduced NO production, impaired vasodilation, increased vascular stiffness, and further sustains inflammation [60]. Thus, MS can be viewed as a state of chronic metabolic inflammation in which immune pathways are weakly but persistently activated, maintaining a pathological metabolic background.

### *Key metabolomic markers of inflammation*

The most significant metabolomic indicator of immune activation in MS is the **kynurenine/tryptophan (Kyn/Trp)** ratio. Under the action of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) — an enzyme induced by pro-inflammatory cytokines (e.g., IFN- $\gamma$ ) — tryptophan in macrophages and dendritic cells is catabolized to kynurenine [61]. In patients with MS, the Kyn/Trp ratio is elevated, indicating chronic activation of pro-inflammatory pathways [62]. Studies report that in individuals with obesity and metabolic syndrome, Kyn/Trp may be 30–50 % higher than in healthy controls [63], and this marker partially normalizes after weight loss or bariatric surgery. Activation of the

kynurenine pathway leads to the formation of immune-active metabolites (kynurenic acid, quinolinic acid, etc.) that can influence insulin sensitivity, appetite, and hypothalamic neuronal activity. Thus, Kyn/Trp represents an integrated biomarker of systemic inflammation associated with obesity and MS and may predict diabetes and vascular complications [64]. Another metabolite of interest is **succinate**, discussed earlier. Beyond its metabolic role, succinate acts as a signaling molecule for the immune system: SUCNR1 receptors on dendritic cells and macrophages detect elevated succinate levels and can enhance cytokine secretion (e.g., IL-1 $\beta$ ) [65]. In adipose tissue of obese mice, succinate accumulates and contributes to chronic inflammation in visceral fat [65]. In humans with obesity, elevated serum succinate is associated with a pro-inflammatory phenotype and insulin resistance [38].

**ADMA** (asymmetric dimethylarginine) is a key marker of endothelial dysfunction in MS. Its plasma concentration is frequently elevated in metabolic disorders, competitively inhibiting NO-synthase and reducing NO-dependent vasodilation [66]. High ADMA levels are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation, increased arterial stiffness, and greater cardiovascular risk. The combination of elevated ADMA and high-sensitivity CRP yields particularly strong prognostic value. Individuals with both markers elevated have a significantly higher probability of having MS than those with normal levels [67]. In metabolomic research, ADMA is viewed as a potential link between endothelial dysfunction and muscle degeneration. Patients with DM2 and sarcopenia have higher ADMA levels than diabetics without sarcopenia [68]. Experimental data also suggest that vascular insufficiency can slow muscle protein synthesis and contribute to muscle atrophy [69]. However, direct evidence that elevated ADMA causes muscle ischemia and thus sarcopenia is still lacking — prospective and imaging studies are needed.

Regarding microbiota, the key gut-derived metabolite associated with MS is **trimethylamine-N-oxide (TMAO)**. TMAO is produced in the liver from trimethylamine (TMA), which is generated by intestinal bacteria by fermenting choline and carnitine in food. TMAO levels are significantly higher in patients with MS, and concentrations  $\geq 8.74 \mu\text{M}$  have been proposed as a threshold predictor of MS [70]. TMAO promotes atherosclerotic processes, enhances cholesterol deposition in macrophages (foam cell formation), and stimulates cytokine release by activating immune receptors. Several studies have shown that patients with MS have significantly elevated

TMAO levels, correlating with visceral obesity, liver steatosis, and inflammatory markers [71].

Other inflammation- and microbiota-related metabolites include **indoxyl sulfate** and **p-cresyl sulfate**, products of bacterial metabolism of tryptophan and tyrosine, respectively. Normally, these metabolites are rapidly cleared by the kidneys, but in MS (especially with early renal dysfunction) their concentration may increase. At high levels, these uremic toxins exert pro-inflammatory and pro-oxidant effects on the vascular wall and kidneys, promoting progression of chronic kidney disease [72]. Conversely, **hippuric acid**, a metabolite of microbial degradation of dietary aromatic compounds (derived from phenolic plant foods), is typically reduced in MS. Low hippurate levels are considered a marker of impaired microbiota function and diet quality — reflecting low intake of fruits, vegetables, and whole grains — commonly seen in obesity and MS. Reduced hippurate has been documented in individuals with MS compared to metabolically healthy subjects [73]. The profile of short-chain fatty acids is another important microbiota-related marker in MS. In obesity and insulin resistance, a decrease in butyrate — a key anti-inflammatory metabolite that maintains intestinal barrier integrity — is often observed, alongside relatively increased propionate and acetate. Such changes correlate with worsened metabolic status, reduced insulin sensitivity, and chronic inflammation [74].

#### *Clinical examples*

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), as a stage of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), illustrates the close interaction between inflammation and metabolism in MS. In NAFLD, the hepatic manifestation of MS, mitochondrial and endothelial dysfunction are particularly pronounced. In the study by T. Kasumov et al. (2011), patients with biopsy-confirmed NAFLD (including NASH) had significantly higher plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) compared with healthy controls, and this elevation correlated with disease severity and insulin resistance [75]. Considering the role of arginase and the urea cycle, it can be assumed that in some patients with progressive NASH there are shifts in the pool of arginine, ornithine, and citrulline that reflect a redistribution of arginine from NO synthesis to ureagenesis [75].

Parkinson's disease (PD), as noted earlier, is associated with systemic inflammation. Patients with PD frequently exhibit metabolic alterations similar to those seen in MS, including elevated pro-inflammatory markers (CRP, TNF- $\alpha$ ) and a gut microbiota shifted toward pro-inflammatory activity (e.g. reduced butyrate-producing bacteria). The

**Table 4.** Metabolomic markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in MS**Таблица 4.** Метаболомные маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при МС

<b>Marker Маркер</b>	<b>Changes in MS (inflammation) Изменения при МС (воспаление)</b>	<b>Clinical significance Клиническое значение</b>
<b>Kynurenine/Tryptophan (Kyn/Trp)</b> (tryptophan-IDO pathway) <b>Кинуренин/Триптофан (Кун/Трп)</b> (путь «триптофан – IDO»)	↑ Increased ratio in MS and obesity (increased Trp catabolism) ↑ Повышенное соотношение при МС и ожирении (усиленный катаболизм Trp)	A marker of immune system activation (IFN- $\gamma$ ). High Kyn/Trp levels predict the risk of DM2 and vascular inflammation Маркер активации иммунной системы (IFN- $\gamma$ ). Высокий Кун/Трп служит предиктором риска СД2 и сосудистого воспаления
<b>Succinate Сукцинат</b>	↑ Increased in plasma ↑ Повышен в плазме	Succinate – a “metabolic stimulant” of immune receptors. In obesity, elevated succinate levels are associated with macrophage activation in adipose tissue. In obese individuals, high succinate levels are associated with elevated CRP and insulin resistance Сукцинат – «метаболический возбудитель» иммунных рецепторов. При ожирении повышенный сукцинат связан с активацией макрофагов в жировой ткани. У людей с ожирением высокий уровень сукцината ассоциирован с повышенным СРБ и инсулинорезистентностью
<b>ADMA</b> (asymmetric dimethylarginine) – an endogenous NO synthase inhibitor <b>ADMA</b> (асимметричный диметиларгинин) – эндогенный ингибитор NO-синтазы	↑ In MS, especially against the background of endothelial dysfunction ↑ При МС, особенно на фоне эндотелиальной дисфункции	High ADMA is associated with decreased NO, endothelial dysfunction, and an increased risk of cardiovascular disease. It is an independent predictor of coronary heart disease and stroke in the population Высокий ADMA связан со снижением NO, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Является независимым предиктором ишемической болезни сердца и инсульта в популяции
<b>L-arginine/ornithine</b> (arginase-NO pathway) <b>L-аргинин/орнитин</b> (путь «аргиназа – NO»)	↓ The Arg/Orn ratio is reduced (the conversion of arginine to ornithine is increased) ↓ Отношение Arg/Orn снижено (усилена конверсия аргинина в орнитин)	Low Arg and high Orn indicate increased arginase activity (in macrophages) and decreased NO synthesis. They contribute to endothelial dysfunction and hypertension Низкий Arg и высокий Orn указывают на повышенную активность аргиназы (в макрофагах) и уменьшение синтеза NO. Способствуют эндотелиальной дисфункции и гипертензии
<b>TMAO</b> (trimethylamine-N-oxide) – a microbial metabolite of choline/carnitine <b>TMAO</b> (триметиламин-N-оксид) – микробный метаболит холина/карнитина	↑ Significantly higher in patients with MS than in healthy individuals ↑ Значимо выше у пациентов с МС, чем у здоровых	High TMAO (> 8–9 $\mu$ M) is an early biomarker of MS risk; it is associated with the development of atherosclerosis, non-alcoholic steatohepatitis, and DM2 Высокий TMAO (>8–9 мкМ) – ранний биомаркер риска МС; ассоциирован с развитием атеросклероза, неалкогольного стеатогепатита и СД2
<b>Butyrate (SCFA)</b> – a short-chain fatty acid (microbiota product) <b>Бутират (SCFA)</b> – короткоцепочечная жирная кислота (продукт микробиоты)	↓ In case of MS (decreased butyrate producers) ↓ При МС (снижение продуцентов бутирата)	Low butyrate is associated with a proinflammatory microbiota profile; butyrate deficiency weakens intestinal barrier function and promotes endotoxemia Низкий бутират связан с проинфламаторным профилем микробиоты; дефицит бутирата ослабляет барьерную функцию кишечника и способствует эндотоксемии

**End of Table 4.** Metabolomic markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in MS

**Окончание таблицы 4.** Метаболомные маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции при МС

Marker Маркер	Changes in MS (inflammation) Изменения при МС (воспаление)	Clinical significance Клиническое значение
<b>Indoxyl sulfate</b> (bacterial metabolite of Trp) <b>Индоксилсульфат</b> (бактериальный метаболит Trp)	↑ May increase in MS with impaired renal function or severe dysbiosis ↑ <i>Может повышаться при МС с нарушением функции почек или выраженным дисбиозом</i>	A “conditional” uremic toxin; high indoxyl sulfate increases oxidative stress and endothelial dysfunction, accelerating the progression of chronic kidney disease <i>«Условный» уремический токсин; высокий индоксилсульфат усиливает оксидативный стресс и дисфункцию эндотелия, ускоряя прогрессирование хронической болезни почек</i>
<b>Hippuric acid</b> (a phenol metabolite, a microbiota product) <b>Гиппуровая кислота</b> (метаболит фенолов, продукт микробиоты)	↓ Decreased with a diet low in fiber and with dysbiosis (characteristic of MS) ↓ <i>Снижен при диете, бедной клетчаткой, и при дисбиозе (характерно для МС)</i>	Low hippurate is associated with an “unhealthy” microbiota (deficiency of fruits/vegetables in the diet); a potential marker of unhealthy diet and dysbiosis in MS <i>Низкий гиппурат ассоциирован с «нездоровой» микробиотой (дефицит фруктов/овощей в питании); потенциальный маркер нездорового питания и дисбиоза при МС</i>

**Note:** MS – metabolic syndrome, DM2 – type 2 diabetes mellitus, CRP – C-reactive protein.

**Примечание:** МС – метаболический синдром, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СРБ – С-реактивный белок.

study by L. Udovin et al. (2025) showed that in patients with Parkinson’s disease and concomitant MS, the disease progresses more rapidly, and the authors partially attributed this to enhanced systemic inflammation and endothelial dysfunction associated with MS [76]. Thus, MS may exacerbate neuroinflammation and vascular disturbances in neurodegenerative disorders. In the future, metabolomic markers (such as elevated Kyn/Trp or specific sphingolipids) could potentially be used to monitor such patients and guide more aggressive therapeutic strategies (for example, early use of anti-inflammatory or insulin-sensitizing agents).

In clinical practice, several inflammation-related metabolomic markers have already been proposed for use. For instance, the **global arginine bioavailability ratio (GABR)**, calculated as  $[Arg] / ([Orn] + [Cit])$ , is used in cardiology: low GABR is characteristic of MS and is associated with endothelial dysfunction. It has been shown that increasing this index (for example, during L-arginine therapy) is accompanied by improved vascular function in MS [77].

### Lysosomal insufficiency and impaired autophagy

#### Mechanisms

Lysosomal (autophagic) insufficiency in MS is secondary in nature and develops due to a chronic excess of nutrients and energy in the body. Persistent anabolic signaling (via insulin, IGF-1 (insulin-like growth factor), and mTORC1)

suppresses autophagy, the process responsible for the degradation of damaged organelles and macromolecules. As a result, defective mitochondria, protein aggregates, and non-degraded lipids accumulate in cells of the liver, muscle, pancreas, and adipose tissue. This condition can be described “**metabolic overload syndrome**” at the cellular level, in which lysosomes fail to process the excessive substrate load. For example, in hepatocytes exposed to excess lipids and sugars, the activity of lipophagy, – targeted autophagic degradation of lipid droplets – decreases, leading to their accumulation [78, 79]. It is known that in obesity and metabolic syndrome, the functions of lysosomes and autophagy in adipose tissue are disrupted: The activity of cathepsin B (CTSB) may modify the autolysosomal flux in adipocytes [80], and in the subcutaneous adipose tissue of individuals with obesity, reduced CTSB expression is associated with insulin resistance [81]. Chronic nutrient overload in MS/NAFLD induces the expression of Rubicon, an endogenous autophagy inhibitor, which blocks the fusion of autophagosomes with lysosomes. This is manifested by accumulation of LC3-II/p62, reduced autophagic efficiency, and increased lipid droplet content. In Rubicon knock-out models, steatosis and hepatocyte injury are markedly diminished [82]. The cumulative effects of lysosomal insufficiency include exacerbation of oxidative stress (due to non-degraded defective mitochondria), pro-inflammatory signaling (non-digested lipids activate the inflammasome), and worsening insulin resistance.

### Key markers of lysosomal dysfunction

Direct “small-molecule” metabolic markers of autophagy are relatively limited, since autophagy primarily targets large cellular structures. However, lysosomal insufficiency can be inferred indirectly from the accumulation of specific lipids and amino-acid derivatives. Foremost among these are sphingolipids, ceramides, and sphingomyelins. Under normal conditions, excess membrane lipids are removed via auto-/lipophagy, whereas when autophagy is suppressed, they accumulate in cells. For example, in a study of the DM2 phenotype with sarcopenia in men, serum levels of sphingomyelin (16:1) and ceramide (24:1) were significantly higher in patients with sarcopenic obesity than in controls without sarcopenia [83]. Notably, sphingomyelin (16:1) demonstrated high sensitivity and specificity for diagnosing sarcopenia [83]. This supports the role of impaired autophagic lipid degradation in the development of sarcopenia in metabolic disorders. Experimental studies show that ceramide accumulation in skeletal muscle in obesity and diabetes is accompanied by disturbances in autophagy and insulin sensitivity, whereas reducing ceramide synthesis or pharmacologically inhibiting ceramide pathways improves muscle metabolism and insulin response [84].

Lysosomal enzymes in blood represent another potential indicator, although cathepsins are normally intracellular; under metabolic stress, a portion of them may be released extracellularly. In the study by L. Ding et al. (2020), plasma **cathepsin D** activity in overweight and obese individuals was inversely correlated with hepatic insulin sensitivity and positively correlated with inflammatory markers, indicating possible lysosomal dysfunction and “extracellular secretion” under lipid overload conditions [85]. Thus, detection of elevated levels of certain lysosomal enzymes in plasma may function as a marker of latent lysosomal stress in tissues in MS.

**Glycolipids** such as glucosylceramides (GlcCer) are typically discussed in the context of inherited storage diseases (e.g., Gaucher disease). Recent metabolomic data in NAFLD demonstrate substantial dysregulation of glycosphingolipid pathways, which may reflect accumulation of GlcCer and other glycolipids under substrate overload [86]. This supports the hypothesis that relative deficiency of GBA ( $\beta$ -glucocerebrosidase), or substrate overload, may lead to glycosphingolipid accumulation, analogous to inherited storage disorders. However, direct verification of this mechanism in individuals with MS has not yet been performed.

Finally, lipid peroxidation products (e.g., **4-hydroxynonenal (4-HNE)** and **malondialdehyde**

**(MDA)**), they indirectly indicate lysosomal insufficiency. Under increased ROS load and lipotoxicity, defective mitochondria generate more ROS  $\rightarrow$  accumulation of LOPs (lipid peroxidation products). According to A. Gęgotek and E. Skrzydlewska (2024), these LOPs can induce key autophagy proteins and inhibit the activity of cathepsins B and D, impairing both autophagy initiation and late-stage degradation. Thus, 4-HNE/MDA create a “vicious cycle”: oxidative stress  $\rightarrow$  lysosomal damage  $\rightarrow$  further autophagy dysfunction and accumulation of damaged organelles and lipids [87].

### Clinical examples

Parkinson’s disease (PD) is a classical disorder in which lysosomal/autophagic pathways are primarily impaired: mutations in *GBA1*, *LRRK2*, and other genes affecting autophagy, lead to the accumulation of  $\alpha$ -synuclein aggregates. A recent large-scale genetic analysis showed that a substantial proportion of PD-associated risk genes belong to the endosomal–lysosomal pathway, including *CTSB* (cathepsin B), underscoring the role of lysosomes in disease pathogenesis [88]. In patients with PD and coexisting MS, compared with PD patients without MS, more pronounced motor impairment and faster clinical progression have been observed. The authors attributed this to higher systemic inflammation, metabolic imbalance, and potentially reduced efficiency of autophagic clearance of neuronal aggregates [76]. This example highlights the diagnostic value of detecting lysosomal–autophagic dysfunction: perhaps in the future, **metabolomic profiles** (e.g., combined elevation of glycosphingolipids and sphingomyelins in blood) may help identify PD patients who would particularly benefit from autophagy-stimulating therapies (such as TFEB agonists or AMP-activated protein kinase inducers).

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) provides another example. It is well established that autophagic flux is suppressed in steatohepatitis (NASH): liver biopsies from patients demonstrate reduced expression of autophagy-related proteins (ATG, LC3) and increased levels of the inhibitory protein Rubicon [82]. As a result, the clearance of lipid droplets and damaged mitochondria is impaired, exacerbating lipotoxicity and inflammation. Experimental models with hepatocyte-specific knockout of *FIP200* (*Rb1cc1*), a gene critical for autophagy, confirm that autophagy defects in hepatocytes markedly modify the course of NAFLD, altering the balance between steatosis, inflammation, and hepatocellular injury [89]. This demonstrates that autophagy protects the liver from metabolic “stress hits”, and its insufficiency renders the organ vulnerable (likely

**Table 5.** Markers of lysosomal insufficiency and impaired autophagy in MS**Таблица 5.** Маркеры лизосомальной недостаточности и нарушенной аутофагии при МС

Marker/indicator <i>Маркер/показатель</i>	Changes in MS (↓ autophagy) <i>Изменения при МС (↓ аутофагия)</i>	Significance <i>Значение</i>
<b>Sphingomyelin (16:1), ceramide (24:1)</b> (membrane lipids) <b>Сфингомиелин (16:1), церамид (24:1)</b> (мембранные липиды)	↑ In serum in sarcopenic phenotype of MS ↑ В сыворотке при саркопеническом фенотипе МС	Accumulation indicates a deficiency in their degradation. High sphingomyelin (16:1) is a potential marker of sarcopenia in DM2 <i>Накопление указывает на дефицит их деградации. Высокий сфингомиелин (16:1) – потенциальный маркер саркопении при СД2</i>
<b>Lysosomal enzymes</b> (cathepsin D) in plasma <b>Лизосомальные ферменты</b> (катепсины D) в плазме	↑ In patients with visceral obesity and IR (increased secretion of enzymes) ↑ У пациентов с висцеральным ожирением и ИР (повышена секреция ферментов)	Indicates lysosomal stress in tissues. May increase inflammation (extracellular cathepsin D activates the inflammasome) <i>Свидетельствует о лизосомальном стрессе в тканях. Может усиливать воспаление (внеклеточный катепсин D активирует инфламасому)</i>
<b>Glucosylceramides</b> (glycolipids) <b>Глюкозилцерамиды</b> (гликолипиды)	↑ In the liver in MAFLD (accumulation in hepatocytes) ↑ В печени при МАЖБП (накопление в гепатоцитах)	An indirect indicator of decreased GBA1 activity (an enzyme involved in Gaucher disease). It is associated with the progression of liver fibrosis and may increase the risk of neurodegeneration <i>Косвенный индикатор снижения активности GBA1 (фермента болезни Гоше). Связан с прогрессированием фиброза печени; возможно, повышает риск нейродегенерации</i>
<b>LC3-II/LC3-I</b> (ratio of LC3 protein forms in tissue biopsy) <b>LC3-II/LC3-I</b> (соотношение форм белка LC3 в биопсии тканей)	↓ In obesity and MS (the formation of autophagosomes is impaired) ↓ При ожирении и МС (нарушено образование аутофагосом)	Although not measurable metabolically, a decrease in LC3-II/LC3-I in tissues confirms inhibition of autophagy. Insufficient autophagy leads to the accumulation of damaged organelles <i>Хотя не измеряется метаболомно, снижение LC3-II/LC3-I в тканях подтверждает угнетение аутофагии. Недостаточная аутофагия ведет к накоплению поврежденных органелл</i>
<b>4-hydroxynonenal (4-HNE), malondialdehyde (MDA)</b> (lipid peroxidation products) <b>4-гидроксиноненал (4-HNE), малоновый диальдегид (MDA)</b> (продукты липопероксидации)	↑ In MS (oxidative stress due to defective mitochondria) ↑ При МС (оксидативный стресс из-за дефектных митохондрий)	The accumulation reflects peroxide damage to membrane lipids. High 4-HNE levels impair lysosome function and can inhibit autophagy, contributing to a vicious cycle of damage <i>Накопление отражает пероксидное повреждение липидов мембран. Высокий 4-HNE нарушает функции лизосом и может ингибировать аутофагию, способствуя порочному кругу повреждения</i>

**Note:** MS – metabolic syndrome, DM2 – type 2 diabetes mellitus, IR – insulin resistance, MAFLD – metabolically associated fatty liver disease.

**Примечание:** МС – метаболический синдром, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИР – инсулинорезистентность, МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

similarly in skeletal muscle, pancreatic  $\beta$ -cells, and other tissues).

From a practical point of view, the question arises, whether it is possible to **activate autophagy therapeutically** for the treatment of metabolic disorders? Studies show that autophagy inducers (e.g., sirtuin activation by resveratrol, intermittent fasting) improve metabolic parameters in MS [90]. Physical exercise is one of the most powerful

natural autophagy inducers: during muscle activity, AMP-activated protein kinase is activated, enhancing autophagy in muscle and promoting the removal of excess lipid droplets while improving insulin sensitivity. Metformin, the cornerstone therapy for DM2, also acts in part through autophagy activation in the liver and reduction of lipotoxicity [91]. Metabolomic markers may help monitor the effectiveness of such interventions;

reductions in toxic lipid species (ceramides, diacylglycerols) and lipid peroxidation products would indicate successful restoration of autophagic function.

## Conclusion

The metabolomic approach provides a comprehensive view of metabolic syndrome (MS), revealing concealed biochemical alterations long before the appearance of clinical symptoms. This review has examined five key pathogenetic axes of MS and their corresponding metabolomic and lipidomic markers. Each axis contributes to MS complications, and characteristic metabolites have been identified for each: from elevated BCAAs and aromatic amino acids in insulin resistance to shifts in gut-derived metabolites in systemic inflammation. Importantly, many of these metabolomic biomarkers possess diagnostic and prognostic value. They may be used for:

- **early diagnosis** of prediabetes and MS: panels of amino acids (BCAAs, aromatic amino acids) and  $\alpha$ -hydroxybutyrate allow identification of latent insulin resistance and impaired glucose tolerance at a preclinical stage;
- **risk stratifications**: levels of specific lipids (e.g., individual ceramides, TMAO) predict the development of DM2, NASH, and cardiovascular events in patients with MS;
- **therapy monitoring**: changes in the metabolomic profile (reductions in “toxic” lipids, normalization of amino-acid ratios and other indices) may serve as early indicators of treatment efficacy – dietary, physical, or pharmacological. For example, GLP-1 receptor agonists (used for DM2 and obesity) not only reduce body weight but also beneficially influence metabolomic markers of inflammation and insulin resistance.

Metabolomic analysis combined with clinical data enables identification of MS phenotypes. For instance, metabolomics helps distinguish

“metabolically healthy” obesity from “metabolically unhealthy” obesity: the former shows a metabolite profile closer to normal, while the latter demonstrates pronounced deviations (high BCAAs, low glycine, high Kyn/Trp, etc.). This may influence treatment strategy by identifying patients who require more intensive intervention (aggressive weight reduction, early initiation of pharmacotherapy).

Challenges remain. Standardization of metabolomic analytical methods is required, along with development of unified reference ranges for key metabolites and approaches to integrating **large-scale data** with clinical reasoning. Large multicenter longitudinal studies are needed to validate the proposed biomarkers and confirm their independent prognostic value beyond traditional risk factors. Nevertheless, progress is rapid. In the near future, commercial metabolomic panels for comprehensive cardiometabolic risk assessment are likely to become available. Some laboratories already offer “cardiometabolic profiles” including amino acids, acylcarnitines, and a range of lipids. Implementation of these technologies in clinical practice will enable endocrinologists, cardiologists, and gastroenterologists to more precisely assess metabolic status in individual MS patients and tailor personalized therapy.

In conclusion, metabolic syndrome is not a homogeneous clinical entity but a constellation of at least five metabolic phenotypes (anabolic resistance, mitochondrial dysfunction, insulin resistance, systemic inflammation, and lysosomal insufficiency). Their relative severity and interactions may determine the clinical presentation, risk of progression, and individual disease trajectory. This framework aligns with the paradigm of precision medicine, where treatment is guided by the specific metabolic disturbances present in a given patient. Continued research in MS metabolomics will inevitably yield new insights and improve outcomes for individuals with metabolic syndrome.

## References / Литература

1. Monnerie S., Comte B., Ziegler D., Morais J.A., Pujos-Guillot E., Gaudreau P. Metabolomic and lipidomic signatures of metabolic syndrome and its physiological components in adults: A systematic review. *Sci Rep.* 2020;10(1):669. DOI: 10.1038/s41598-019-56909-7
2. Prasad P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165838
3. Кытикова О.Ю., Антонок М.В., Кантур Т.А., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):302–12. [Kytikova O.Yu., Antonuk M.V., Kantur T.A., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):302–12. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12704
4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
5. Menikdiwela K.R., Ramalingam L., Rasha F., Wang S., Dufour J.M., Kalupahana N.S., et al. Autophagy in metabolic syndrome: Breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):87. DOI: 10.1038/s41419-020-2275-9

6. *Lent-Schochet D., McLaughlin M., Ramakrishnan N., Jialal I.* Exploratory metabolomics of metabolic syndrome: A status report. *World J Diabetes*. 2019;10(1):23–36. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.23
7. *Ramakrishnan N., Denna T., Devaraj S., Adams-Huet B., Jialal I.* Exploratory lipidomics in patients with nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 2018;32(8):791–4. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.05.014
8. *Reddy P., Leong J., Jialal I.* Amino acid levels in nascent metabolic syndrome: A contributor to the pro-inflammatory burden. *J Diabetes Complications*. 2018;32(5):465–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.02.005
9. *Lent-Schochet D., Silva R., McLaughlin M., Huet B., Jialal I.* Changes to trimethylamine-N-oxide and its precursors in nascent metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;35(2):/j/hmbci.2018.35.issue-2/hmbci-2018-0015/hmbci-2018-0015.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0015
10. *Qiu G., Zheng Y., Wang H., Sun J., Ma H., Xiao Y., et al.* Plasma metabolomics identified novel metabolites associated with risk of type 2 diabetes in two prospective cohorts of Chinese adults. *Int J Epidemiol*. 2016;45(5):1507–16. DOI: 10.1093/ije/dyw221
11. *Nilsson M.I., Xhuti D., de Maat N.M., Hettinga B.P., Tarnopolsky M.A.* Obesity and metabolic disease impair the anabolic response to protein supplementation and resistance exercise: A retrospective analysis of a randomized clinical trial with implications for aging, sarcopenic obesity, and weight management. *Nutrients*. 2024;16(24):4407. DOI: 10.3390/nu16244407
12. *Nilsson M.I., Dobson J.P., Greene N.P., Wiggs M.P., Shimkus K.L., Wudeck E.V., et al.* Abnormal protein turnover and anabolic resistance to exercise in sarcopenic obesity. *FASEB J*. 2013;27(10):3905–16. DOI: 10.1096/fj.12-224006
13. *Whytock K.L., Goodpaster B.H.* Unraveling skeletal muscle insulin resistance: Molecular mechanisms and the restorative role of exercise circulation research. *Circ Res*. 2025;137(2):184–204. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.125.325532
14. *Palmer N.D., Stevens R.D., Antinozzi P.A., Anderson A., Bergman R.N., Wagenknecht L.E., et al.* Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E463–8. DOI: 10.1210/jc.2014-2357
15. *Bustos-Arriagada E., Arazo-Rusindo M.C., Rivera-Andrades G., Pérez-Bravo F., Castillo-Valenzuela O., Barros-Velázquez J., et al.* Leucine intake and sarcopenia indicators of an elderly group from the metropolitan region, Santiago de Chile, who participated in the Program for Complementary Food in Older People (PACAM). *Nutrients*. 2024;16(20):3540. DOI: 10.3390/nu16203540
16. *Nakajima H., Okada H., Kobayashi A., Takahashi F., Okamura T., Hashimoto Y., et al.* Leucine and glutamic acid as a biomarker of sarcopenic risk in Japanese people with type 2 diabetes. *Nutrients*. 2023;15(10):2400. DOI: 10.3390/nu15102400
17. *Conde-Pipó J., Mora-Fernandez A., Martínez-Bebia M., Gimenez-Blasi N., Lopez-Moro A., Latorre J.A., et al.* Intermittent fasting: Does it affect sports performance? A systematic review. *Nutrients*. 2024;16(1):168. DOI: 10.3390/nu16010168
18. *Tornero-Aguilera J.F., Jimenez-Morcillo J., Rubio-Zarapuz A., Clemente-Suárez V.J.* Central and peripheral fatigue in physical exercise explained: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3909. DOI: 10.3390/ijerph19073909
19. *Sheffield-Moore M., Dillon E.L., Randolph K.M., Casperson S.L., White G.R., Jennings K., et al.* Isotopic decay of urinary or plasma 3-methylhistidine as a potential biomarker of pathologic skeletal muscle loss. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(1):19–25. DOI: 10.1007/s13539-013-0117-7
20. *Curcio F., Ferro G., Basile C., Liguori I., Parrella P., Pirozzi F., et al.* Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol*. 2016;85:1–8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.007
21. *Toyoshima K., Nakamura M., Adachi Y., Imaizumi A., Hakamada T., Abe Y., et al.* Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185206. DOI: 10.1371/journal.pone.0185206
22. *Bloomgarden Z.* Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *J Diabetes*. 2018;10(5):350–2. DOI: 10.1111/1753-0407.12645
23. *Wang T.J., Larson M.G., Vasani R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., et al.* Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448–53. DOI: 10.1038/nm.2307
24. *Zhao X., Gang X., Liu Y., Sun C., Han Q., Wang G.* Using metabolomic profiles as biomarkers for insulin resistance in childhood obesity: A systematic review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8160545. DOI: 10.1155/2016/8160545
25. *Gall W.E., Beebe K., Lawton K.A., Adam K.P., Mitchell M.W., Nakhle P.J., et al.; RISC Study Group.* Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One*. 2010;5(5):e10883. DOI: 10.1371/journal.pone.0010883
26. *Sonkar S.K., Verma J., Sonkar G.K., Gupta A., Singh A., Vishwakarma P., et al.* Assessing the role of asymmetric dimethylarginine in endothelial dysfunction: Insights into cardiovascular risk factors. *Cureus*. 2025;17(1):e77565. DOI: 10.7759/cureus.77565
27. *Muoio D.M.* Metabolic inflexibility: When mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*. 2014;159(6):1253–62. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.034
28. *Goodpaster B.H., Sparks L.M.* Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab*. 2017;25(5):1027–36. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.015
29. *Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., Slentz D., Mosedale M., Ilkayeva O., et al.* Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*. 2008;7(1):45–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.10.013
30. *Schooneman M.G., Vaz F.M., Houten S.M., Soeters M.R.* Acylcarnitines: Reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes*. 2013;62(1):1–8. DOI: 10.2337/db12-0466
31. *White H.M.* The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows. *Animals (Basel)*. 2015;5(3):793–802. DOI: 10.3390/ani5030384
32. *Berthiaume J.M., Kurdys J.G., Muntean D.M., Rosca M.G.* Mitochondrial NAD<sup>+</sup>/NADH redox state and diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2019;30(3):375–98. DOI: 10.1089/ars.2017.7415
33. *Li X., Yang Y., Zhang B., Lin X., Fu X., An Y., et al.* Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3
34. *Yamakado M., Tanaka T., Nagao K., Imaizumi A., Komatsu M., Daimon T., et al.* Plasma amino acid profile associated with fatty liver disease and co-occurrence of metabolic risk factors. *Sci Rep*. 2017;7(1):14485. DOI: 10.1038/s41598-017-14974-w
35. *Nowak C., Hetty S., Salihovic S., Castillejo-Lopez C., Ganna A., Cook N.L., et al.* Glucose challenge metabolomics implicates medium-chain acylcarnitines in insulin resistance. *Sci Rep*. 2018;8(1):8691. DOI: 10.1038/s41598-018-26701-0
36. *Jones T.E., Pories W.J., Houmard J.A., Tanner C.J., Zheng D., Zou K., et al.* Plasma lactate as a marker of metabolic health: Implications of elevated lactate for impairment of aerobic metabolism in the metabolic syndrome. *Surgery*. 2019;166(5):861–6. DOI: 10.1016/j.surg.2019.04.017
37. *Xu Z., Zhou Y., Xie R., Ning Z.* Metabolomics uncovers the diabetes metabolic network: From pathophysiological mechanisms to clinical applications. *Front Endo-*

- crinol (Lausanne)*. 2025;16:1624878. DOI: 10.3389/fendo.2025.1624878
38. *Serena C., Ceperuelo-Mallafre V., Keiran N., Queipo-Ortuño M.I., Bernal R., Gomez-Huelgas R., et al.* Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *ISME J*. 2018;12(7):1642–57. DOI: 10.1038/s41396-018-0068-2
39. *Xie J., Zhong F., Guo Z., Li X., Wang J., Gao Z., et al.* Hyperinsulinemia impairs the metabolic switch to ketone body utilization in proximal renal tubular epithelial cells under energy crisis via the inhibition of the SIRT3/SMCT1 pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:960835. DOI: 10.3389/fendo.2022.960835
40. *Fan L., Cacicedo J.M., Ido Y.* Impaired nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) metabolism in diabetes and diabetic tissues: Implications for nicotinamide-related compound treatment. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1403–19. DOI: 10.1111/jdi.13303
41. *Semba R.D., Gonzalez-Freire M., Moaddel R., Sun K., Fabbri E., Zhang P., et al.* Altered plasma amino acids and lipids associated with abnormal glucose metabolism and insulin resistance in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3331–9. DOI: 10.1210/je.2018-00480
42. *Raza S., Rajak S., Yen P.M., Sinha R.A.* Autophagy and hepatic lipid metabolism: Mechanistic insight and therapeutic potential for MASLD. *NPJ Metab Health Dis*. 2024;2(1):19. DOI: 10.1038/s44324-024-00022-5
43. *Gunther S.H., Khoo C.M., Tai E.S., Sim X., Kovalik J.P., Ching J., et al.* Serum acylcarnitines and amino acids and risk of type 2 diabetes in a multiethnic Asian population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001315. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001315
44. *Owei I., Umekwe N., Stentz F., Wan J., Dagogo-Jack S.* Association of plasma acylcarnitines with insulin sensitivity, insulin secretion, and prediabetes in a biracial cohort. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(15):1698–705. DOI: 10.1177/15353702211009493
45. *Mohammadi M., Gozashti M.H., Aghadavood M., Mehdizadeh M.R., Hayatbakhsh M.M.* Clinical Significance of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in patients with metabolic syndrome. *Rep Biochem Mol Biol*. 2017;6(1):74–9.
46. *Rizo-Roca D., Henderson J.D., Zierath J.R.* Metabolomics in cardiometabolic diseases: Key biomarkers and therapeutic implications for insulin resistance and diabetes. *J Intern Med*. 2025;297(6):584–607. DOI: 10.1111/joim.20090
47. *Jornayvaz F.R., Shulman G.I.* Diacylglycerol activation of protein kinase C $\epsilon$  and hepatic insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):574–84. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.005
48. *Xu H., Chen R., Hou X., Li N., Han Y., Ji S.* The clinical potential of 1,5-anhydroglucitol as biomarker in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1471577. DOI: 10.3389/fendo.2024.1471577
49. *Guasch-Ferré M., Hruby A., Toledo E., Clish C.B., Martínez-González M.A., Salas-Salvadó J., et al.* Metabolomics in prediabetes and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(5):833–46. DOI: 10.2337/dc15-2251
50. *White P.J., McGarrah R.W., Herman M.A., Bain J.R., Shah S.H., Newgard C.B.* Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Mol Metab*. 2021;52:101261. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101261
51. *de Mello V.D., Sehgal R., Männistö V., Klävus A., Nilsson E., Perflyev A., et al.* Serum aromatic and branched-chain amino acids associated with NASH demonstrate divergent associations with serum lipids. *Liver Int*. 2021;41(4):754–63. DOI: 10.1111/liv.14743
52. *Hu C., Wang T., Zhuang X., Sun Q., Wang X., Lin H., et al.* Metabolic analysis of early nonalcoholic fatty liver disease in humans using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Transl Med*. 2021;19(1):152. DOI: 10.1186/s12967-021-02820-7
53. *Mihalik S.J., Goodpaster B.H., Kelley D.E., Chace D.H., Vockley J., Toledo F.G., et al.* Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipototoxicity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1695–700. DOI: 10.1038/oby.2009.510
54. *Zhao X., Han Q., Liu Y., Sun C., Gang X., Wang G.* The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: A systematic review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2794591. DOI: 10.1155/2016/2794591
55. *Gaggini M., Carli F., Rosso C., Buzzigoli E., Marietti M., Della Latta V., et al.* Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology*. 2018;67(1):145–58. DOI: 10.1002/hep.29465
56. *Shao M., Ye Z., Qin Y., Wu T.* Abnormal metabolic processes involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(5):26. DOI: 10.3892/etm.2020.9154
57. *Devaraj S., Singh U., Jialal I.* Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182–9. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32832ac03e
58. *Jayakumar S., Loomba R.* Review article: Emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):144–58. DOI: 10.1111/apt.15314
59. *Li Z., Wang L., Ren Y., Huang Y., Liu W., Lv Z., et al.* Arginase: Shedding light on the mechanisms and opportunities in cardiovascular diseases. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):413. DOI: 10.1038/s41420-022-01200-4
60. *Perticone F., Sciacqua A., Maio R., Perticone M., Galiano Leone G., Bruni R., et al.* Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):236–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.131
61. *Seo S.K., Kwon B.* Immune regulation through tryptophan metabolism. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1371–9. DOI: 10.1038/s12276-023-01028-7
62. *Tsuji A., Ikeda Y., Yoshikawa S., Taniguchi K., Sawamura H., Morikawa S., et al.* The tryptophan and kynurenine pathway involved in the development of immune-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5742. DOI: 10.3390/ijms24065742
63. *Christensen M.H.E., Fadnes D.J., Røst T.H., Pedersen E.R., Andersen J.R., Våge V., et al.* Inflammatory markers, the tryptophan-kynurenine pathway, and vitamin B status after bariatric surgery. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192169. DOI: 10.1371/journal.pone.0192169
64. *Tan K.M., Tint M.T., Kothandaraman N., Yap F., Godfrey K.M., Lee Y.S., et al.* Association of plasma kynurenine pathway metabolite concentrations with metabolic health risk in prepubertal Asian children. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(6):1128–37. DOI: 10.1038/s41366-022-01085-4
65. *Monfort-Ferré D., Caro A., Menacho M., Martí M., Espina B., Boronat-Toscano A., et al.* The gut microbiota metabolite succinate promotes adipose tissue browning in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(10):1571–83. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac069
66. *Rakhmat I.I., Nugraha G.I., Ariyanto E.F., Pratiwi Y.S., Linasari D., Fatimah S.N., et al.* Strong association of metabolic parameters with ADMA and VCAM-1 in normo-weight subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:833–9. DOI: 10.2147/DMSO.S448650
67. *Nishiyama Y., Otsuka T., Ueda M., Inagaki H., Mura-ga K., Abe A., et al.* Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men. *J Neurol Sci*. 2014;338(1–2):87–91. DOI: 10.1016/j.jns.2013.12.021
68. *Tan Y., Liu X., Yang Y., Li B., Yu F., Zhao W., et al.* Metabolomics analysis reveals serum biomarkers in patients with diabetic sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1119782. DOI: 10.3389/fendo.2023.1119782
69. *Timmerman K.L., Volpi E.* Endothelial function and the regulation of muscle protein anabolism in old-

- er adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23 Suppl 1(0 1):S44–50. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.03.013
70. Barrea L., Amunziata G., Muscogiuri G., Di Somma C., Laudisio D., Maisto M., et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2018;10(12):1971. DOI: 10.3390/nu10121971
  71. Oktaviono Y.H., Dyah Lamara A., Saputra P.B.T., Arnindita J.N., Pasahari D., Saputra M.E., et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: A literature review. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):936–48. DOI: 10.17305/bb.2023.8893
  72. Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., Nagler E.V., Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):1897–907. DOI: 10.1681/ASN.2013101062
  73. Pallister T., Jackson M.A., Martin T.C., Zierer J., Jennings A., Mohney R.P., et al. Hippurate as a metabolomic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2017;7(1):13670. DOI: 10.1038/s41598-017-13722-4
  74. Saban Güler M., Arslan S., Ağagündüz D., Cerqua I., Pagano E., Berni Canani R., et al. Butyrate: A potential mediator of obesity and microbiome via different mechanisms of actions. *Food Res Int*. 2025;199:115420. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.115420
  75. Kasumov T., Edmison J.M., Dasarathy S., Bennett C., Lopez R., Kalhan S.C. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011;60(6):776–81. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.07.027
  76. Udovin L., Bordet S., Barbar H., Otero-Losada M., Pérez-Lloret S., Capani F. Metabolic syndrome and Parkinson's disease: Two villains join forces. *Brain Sci*. 2025;15(7):706. DOI: 10.3390/brainsci15070706
  77. Moon J., Kim O.Y., Jo G., Shin M.J. Alterations in circulating amino acid metabolite ratio associated with arginase activity are potential indicators of metabolic syndrome: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients*. 2017;9(7):740. DOI: 10.3390/nu9070740
  78. Ren Q., Sun Q., Fu J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Autophagy*. 2024;20(2):221–41. DOI: 10.1080/15548627.2023.2254191
  79. Zhang S., Peng X., Yang S., Li X., Huang M., Wei S., et al. The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders. *Cell Death Dis*. 2022;13(2):132. DOI: 10.1038/s41419-022-04593-3
  80. Araujo T.F., Cordeiro A.V., Vasconcelos D.A.A., Vitzel K.F., Silva V.R.R. The role of cathepsin B in autophagy during obesity: A systematic review. *Life Sci*. 2018;209:274–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.024
  81. Xu Q., Mariman E.C.M., Goossens G.H., Blaak E.E., Jocken J.W.E. Cathepsin gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese/overweight humans. *Adipocyte*. 2020;9(1):246–52. DOI: 10.1080/21623945.2020.1775035
  82. Tanaka S., Hikita H., Tatsumi T., Sakamori R., Nozaki Y., Sakane S., et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*. 2016;64(6):1994–2014. DOI: 10.1002/hep.28820
  83. Seo J.H., Koh J.M., Cho H.J., Kim H., Lee Y.S., Kim S.J., et al. Sphingolipid metabolites as potential circulating biomarkers for sarcopenia in men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(6):2476–86. DOI: 10.1002/jcsm.13582
  84. Field B.C., Gordillo R., Scherer P.E. The role of ceramides in diabetes and cardiovascular disease regulation of ceramides by adipokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:569250. DOI: 10.3389/fendo.2020.569250
  85. Ding L., Goossens G.H., Oligschläger Y., Houben T., Blaak E.E., Shiri-Sverdlov R. Plasma cathepsin D activity is negatively associated with hepatic insulin sensitivity in overweight and obese humans. *Diabetologia*. 2020;63(2):374–84. DOI: 10.1007/s00125-019-05025-2
  86. Sen P., Govaere O., Sinioja T., McGlinchey A., Geng D., Ratzu V., et al. Quantitative modeling of human liver reveals dysregulation of glycosphingolipid pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *iScience*. 2022;25(9):104949. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104949
  87. Gęgotek A., Skrzydlewska E. Lipid peroxidation products' role in autophagy regulation. *Free Radic Biol Med*. 2024;212:375–83. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.001
  88. Bhore N., Bogacki E.C., O'Callaghan B., Plun-Favreau H., Lewis P.A., Herbst S. Common genetic risk for Parkinson's disease and dysfunction of the endolysosomal system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2024;379(1899):20220517. DOI: 10.1098/rstb.2022.0517
  89. Ma D., Molusky M.M., Song J., Hu C.R., Fang F., Rui C., et al. Autophagy deficiency by hepatic FIP200 deletion uncouples steatosis from liver injury in NAFLD. *Mol Endocrinol*. 2013;27(10):1643–54. DOI: 10.1210/me.2013-1153
  90. Li Q.R., Xu H.Y., Ma R.T., Ma Y.Y., Chen M.J. Targeting autophagy: A promising therapeutic strategy for diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Diabetes Ther*. 2024;15(10):2153–82. DOI: 10.1007/s13300-024-01641-3
  91. Drzewoski J., Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin – the good old drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):122. DOI: 10.3390/ph14020122

### Information about the authors

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

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

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

### Сведения об авторах

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

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

**Зольникова Оксана Юрьевна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

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

**Vadim V. Tarasov** — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Vice-Rector for Scientific and Technological Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tarasov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru;  
119048, Moscow, Trubetskaya str, 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

**Svetlana A. Appolonova** — Cand. Sci. (Chem.), Head of the Centre of Biopharmaceutical Analysis and Metabolomics at the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: appolonova\_s\_a@staff.sechenov.ru;  
117418, Moscow, Nakhimovsky avenue, 45.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Tarasov V.V., Appolonova S.A.

**Collection and processing of the material:** Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

**Writing of the text:** Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

**Editing:** Ivashkin V.T., Tarasov V.V.

**Proof checking and approval with authors:** Zolnikova O.Yu., Appolonova S.A.

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>

**Тарасов Вадим Владимирович** — доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института трансляционной медицины и биотехнологий, проректор по научно-технологическому развитию, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tarasov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru;  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-7994>

**Апполонова Светлана Александровна** — кандидат химических наук, руководитель центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Института трансляционной медицины и биотехнологий, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: appolonova\_s\_a@staff.sechenov.ru;  
117418, г. Москва, Нахимовский просп., 45.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9032-1558>

### Вклад авторов

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Тарасов В.В., Апполонова С.А.

**Сбор и обработка материалов:** Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

**Написание текста:** Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

**Редактирование:** Ивашкин В.Т., Тарасов В.В.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Зольникова О.Ю., Апполонова С.А.

Submitted: 23.10.2025 Accepted: 20.11.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 23.10.2025 Принята: 20.11.2025 Опубликована: 20.12.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-27-34>  
УДК 616.34-073.43:004.8



# Искусственный интеллект для ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника: современные возможности

Д.Д. Мухаметова\*, О.Э. Табакчи, Д.И. Абдулганиева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

**Цель.** Обзор современных достижений, возможностей и проблем применения технологий искусственного интеллекта (ИИ) для анализа изображений ультразвукового исследования (УЗИ) кишечника.

**Основные положения.** Ультразвуковое исследование является высокоинформативным, безопасным и широкодоступным методом диагностики патологии кишечника. Внедрение ИИ, в частности методов глубокого обучения и радиомики, направлено на преодоление оператор-зависимости УЗИ, стандартизацию диагностики и повышение ее эффективности. В статье представлены данные о разработке и валидации ИИ-алгоритмов для ключевых направлений: воспалительные заболевания кишечника, острый аппендицит, инвагинация кишечника, колоректальный рак. Представлены ограничения и опасения, которые требуют решения для внедрения ИИ в клиническую практику.

**Заключение.** Интеграция ИИ в ультразвуковую диагностику заболеваний кишечника обладает значительным потенциалом для повышения точности, воспроизводимости и эффективности работы, особенно в условиях высокой нагрузки на специалистов.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, искусственный интеллект, УЗИ кишечника

**Финансирование:** работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан «Научно-техническое развитие Республики Татарстан».

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

**Для цитирования:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдулганиева Д.И. Искусственный интеллект для ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника: современные возможности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):27–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-27-34>

## Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnosis of Bowel Diseases: Modern Possibilities

Dilyara D. Mukhametova\*, Olga E. Tabakchi, Diana I. Abdulganieva  
Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Aim.** Review of current achievements, opportunities and challenges in applying artificial intelligence (AI) for analyzing intestinal ultrasound images.

**Key points.** Ultrasound examination is a highly informative, safe, and widely accessible method for bowel pathology diagnosis. The integration of AI, particularly deep learning and radiomics methods, aims to overcome the operator-dependence of ultrasound, standardize diagnosis, and enhance its efficiency. This article reviews the development and validation of AI algorithms for key areas: inflammatory bowel diseases, acute appendicitis, bowel intussusception and colorectal cancer. Limitations and concerns that require resolution for the successful integration of AI into clinical practice are also discussed.

**Conclusion.** The integration of AI into ultrasound diagnosis of bowel diseases has significant potency for improving accuracy, reproducibility, and operational efficiency.

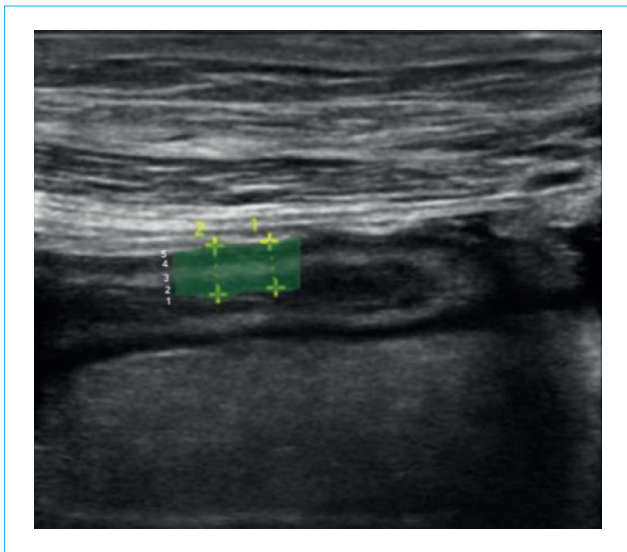
**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, artificial intelligence, intestinal ultrasound

**Funding:** the work was carried out with financial support from the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan".

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

**For citation:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I. Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnosis of Bowel Diseases: Modern Possibilities. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):27–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-27-34>

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из наиболее часто применяемых методов диагностики в медицине, поскольку обладает рядом преимуществ, такими как информативность, безопасность, доступность, неинвазивность и низкая стоимость. Согласно отчету главного внештатного специалиста Минздрава России по лучевой и инструментальной диагностике И.Е. Тюрина, в 2020 г. было выполнено более 326 млн лучевых исследований, при этом в структуре данных исследований преобладает ультразвуковое



**Рисунок 1.** Эхограмма пациента 25 лет с илеитом болезни Крона. Отмечается утолщение кишечной стенки до 4 мм. Пятислойное строение кишечной стенки в продольном сечении: 1 – гиперэхогенный слой границы содержимого кишки и слизистой оболочки, 2 – гипоэхогенный – мышечная пластинка слизистой оболочки, 3 – гиперэхогенный – подслизистый слой, 4 – гипоэхогенный – мышечный слой, 5 – гиперэхогенный – граница серозной оболочки и окружающей клетчатки

**Примечание:** эхограмма из личного архива авторов.

**Figure 1.** Ultrasound imaging of a 25-year-old patient with Crohn's disease ileitis. Intestinal wall thickness is about 4 mm. A five-layered intestinal wall in longitudinal section: 1 – hyperechoic layer of the border of the contents of the intestine and mucous, 2 – hypoechoic, muscularis mucosae, 3 – hyperechoic, submucosa, 4 – hypoechoic, muscular propria, 5 – hyperechoic, border of the serosa and surrounding fiber

**Note:** ultrasound imaging from the personal archive of the authors.

исследование – 43 % [1]. Всего в 2020 г. было проведено 151 693 220 диагностических и профилактических УЗИ. Согласно FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), в рамках «Инициативы по снижению излишнего радиационного излучения от медицинских приборов» для диагностики заболеваний предпочтительнее применение УЗИ. В связи с большой нагрузкой на ультразвуковую диагностику и значительным ее вкладом в диагностику необходимо повышение эффективности проведения УЗИ и оптимизация работы с данными [2].

УЗИ кишечника позволяет получить изображение кишечной стенки в продольном и поперечном сечении, представляющее собой пятислойную структуру при исследовании с помощью высокочастотных датчиков в диапазоне 5–15 МГц, которые определяются особенно четко при патологии (рис. 1), оценить толщину стенки и ее васкуляризацию. В соответствии с клиническими рекомендациями EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology), нормальная толщина кишечной стенки составляет менее 2 мм при измерении в состоянии нормального наполнения, толщина луковицы двенадцатиперстной кишки и прямой кишки – менее 3 мм. В здоровой стенке кишечника редко можно обнаружить более 1 или 2 сигналов сосудов с помощью цветного или энергетического доплера [3].

Согласно материалам Первого глобального саммита по искусственному интеллекту (ИИ) в гастроэнтерологии и эндоскопии, гастроэнтерология является одной из ведущих областей для раннего внедрения ИИ. В этой области ИИ стремительно переходит от стадии экспериментов к клиническому применению. Ожидается, что в течение следующего десятилетия интеграция ИИ в гастроэнтерологию окажет значительное влияние на мониторинг пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [4].

### Основные понятия об ИИ

Несмотря на давность применения метода и его изученность, выполнение УЗИ до сих пор остается сложным оператор-зависимым методом, требующим многолетнего обучения и большого практического опыта, что делает его результаты нередко трудновоспроизводимыми. Именно этот факт стал пусковым моментом в создании системы автоматизированного обнаружения (САО). Большая часть САО основана на принципах машинного обучения – области ИИ, которая подразумевает обучение компьютерного алгоритма решению

определенных задач на основе множества примеров, для которых правильный ответ уже известен — обучающей выборки. САО возникает на пересечении статистики, которая стремится изучать взаимосвязи на основе данных, и компьютерных наук с акцентом на эффективные вычислительные алгоритмы [2].

В последние годы особенную популярность приобрели искусственные нейронные сети (artificial neural network, ANN) — подмножество алгоритмов машинного обучения, построенных по принципу организации биологических нейронных сетей. В отличие от методов классического обучения, в которых исследователь должен сам определять признаки объектов, по которым будет проводиться обучение алгоритма машинного обучения, нейронные сети обучаются выделять эти признаки самостоятельно. Искусственные нейронные сети состоят из связанных между собой нейронов — вычислительных единиц, которые принимают на вход информацию, производят над ней простые вычислительные операции и передают ее дальше. В нейронных сетях выделяют три типа слоев: входной слой, нейроны которого распределяют входную информацию по остальным нейронам, скрытый слой, нейроны которого преобразуют входные данные в некоторые промежуточные результаты, и выходной слой, нейроны которого преобразуют сигналы от скрытых слоев и выдают ответ на задачу [5].

Значительно улучшить качество решения многих задач машинного обучения удалось благодаря глубоким нейронным сетям (deep neural network, DNN) — искусственным нейросетям с множеством скрытых слоев, которые позволяют извлекать признаки из сложных данных: изображений, речи и др. [5]. Для анализа изображений и видео широко применяются глубокие сверточные нейронные сети (convolutional neural networks, CNN). В сверточных нейронных сетях изображения многократно обрабатываются с использованием различных фильтров в ходе процесса, называемого сверткой, в результате чего создаются карты признаков [6]. Обучение сверточной нейронной сети заключается в подборе лучших фильтров. CNN получили большое распространение в медицине для анализа медицинских изображений [7].

### ИИ в УЗ-диагностике воспалительных заболеваний кишечника

Всем пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК), рекомендовано проведение трансабдоминального УЗИ кишечника для оценки толщины кишечной стенки, наличия дефектов в зоне поражения, определения степени васкуляризации [8, 9]. УЗИ кишечника включено и в методические рекомендации ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) и ECCO (European Crohn's

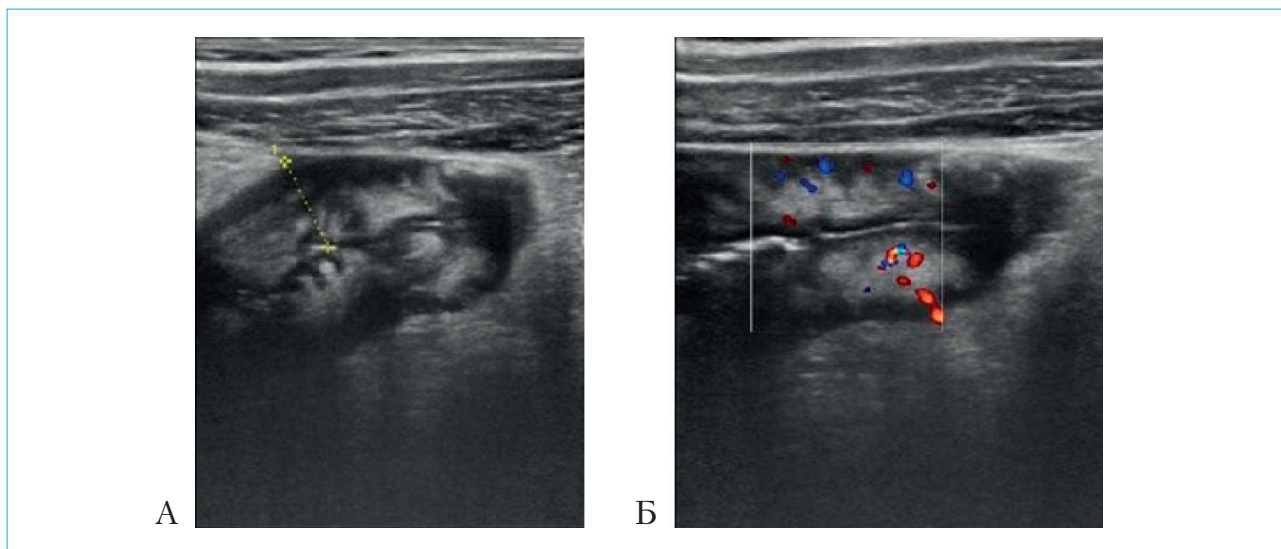
and Colitis Organisation) по диагностике ВЗК [10]. По данным последних метаанализов, сравнивающих УЗИ, КТ и МРТ для диагностики ВЗК, не выявлено существенных различий в диагностической точности этих методов. Но поскольку пациенты с ВЗК нуждаются в частом мониторинге состояния болезни, более предпочтителен метод без лучевой нагрузки [11–13].

К ультразвуковым признакам ВЗК относят: утолщение кишечной стенки более 4 мм у взрослых и более 3 мм у детей, вовлечение в патологический процесс слизистой и подслизистой оболочек при ЯК, трансмурально — при БК, также при доплерографии отмечается усиление кровотока в кишечной стенке. УЗИ позволяет выявить также осложнения ВЗК — токсический мегаколон, развитие стриктур и инфильтратов, формирование свищей и т.д. [14]. Характерные изменения в кишечной стенке при БК с развитием осложнения в виде стриктуры и формирования инфильтрата представлены на рисунке 2. УЗИ кишечника рекомендуется использовать для выявления ВЗК в дебюте болезни, для оценки локализации воспалительного процесса, определения активности и возможных осложнений при ВЗК [14].

В настоящее время нет единой точки зрения относительно использования ИИ для интерпретации изображений трансабдоминального УЗИ кишечника. Появляются единичные исследования, проводившие обучение нейронных сетей для выявления утолщения кишечной стенки. Так, D. Carter et al. для обнаружения утолщенной стенки кишечника использовали модель ИИ на основе CNN. В исследовании было использовано 1008 ультразвуковых изображений: 805 из них применялись для обучения, а 203 — для тестирования работы обученной модели. В результате модель продемонстрировала общую точность, чувствительность и специфичность для обнаружения утолщения стенки кишечника: 90,1, 86,4 и 94 % соответственно. С помощью обученной нейронной сети удалось достичь значения средней площади под ROC-кривой (AUC ROC) равного 0,97, что свидетельствует о высокой точности модели в определении утолщенной и не утолщенной стенок кишечника [15].

На данный момент отсутствуют данные о применении технологий ИИ в реальном времени в рутинных исследованиях ультразвуковой диагностики. Внедрение таких решений могло бы потенциально повысить эффективность обнаружения патологических изменений, например путем отображения индикаторов на экране — аналогично тому, как это реализовано в некоторых программах для визуализации контрастного исследования (VCE) [16].

Также в последние годы заметно возрос интерес к радиомике — области, где программное обеспечение способно извлекать обширный набор потенциальных количественных признаков из изображений, которые затем анализируются с целью определения их прогностической ценности [17].



**Рисунок 2.** Эхограмма пациента 32 лет с болезнью Крона сигмовидной кишки: А — утолщение стенки сигмовидной кишки до 11,6 мм (за счет подслизистой и мышечной оболочек), сужающее просвет кишки, по периферии сигмовидной кишки отмечается гипохойный ободок и фиксация петель с окружающей гиперэхогенной клетчаткой с формированием инфильтрата; Б — при доплерографии определяется усиление кровотока

**Примечание:** эхограмма из личного архива авторов.

**Figure 2.** Ultrasound imaging of a 32-year-old patient with Crohn's disease sigmoiditis: A — in the sigmoid colon, wall thickening is about 11.6 mm (due to the submucosa and muscularis propria), intestinal lumen is narrowed; along the periphery of the sigmoid colon, a hypoechoic rim and fixation of loops with surrounding hyperechoic tissue with the formation of an infiltrate are noted; Б — dopplerography reveals increased blood flow

**Note:** ultrasound imaging from the personal archive of the authors.

Таким образом, под радиомикой понимают объединение радиологии, математического моделирования и глубокого машинного обучения. В научной литературе уже представлено несколько моделей машинного обучения для диагностики БК, разработанных на основе радиомических данных по КТ и МРТ [18, 19]. И только относительно недавно была опубликована работа по использованию радиомики в анализе изображений трансабдоминального УЗИ у пациентов с ВЗК. В исследовании P. Gu et al. на выборке из 125 изображений трансабдоминального УЗИ у пациентов с ВЗК обучали различные классические алгоритмы машинного обучения и сверточную нейронную сеть для определения нормальных и аномальных изображений. Лучшее качество классификации показал классификатор на основе алгоритма градиентного бустинга. Средние значения ROC AUC, чувствительности, специфичности и точности на тестовой выборке составили 0,98, 93,8, 93,8 и 93,7 % соответственно. При этом с помощью классификатора на основе CNN удалось достичь значения ROC AUC лишь 0,75 [20].

Таким образом, несмотря на то что CNN успешно используются в задачах обнаружения патологии на основе изображений, радиомика также предлагает возможность глубокого анализа количественной

информации из медицинских изображений, которая обычно не узнаваема или не различима невооруженным человеческим глазом, и в определенных задачах может не уступать нейронным сетям. Дополнительно радиомика имеет значительное преимущество в возможности интеграции с другими клиническими данными, открывая возможности для мультимодального анализа, который способен решать более широкий круг вопросов.

### ИИ в УЗИ диагностике острого аппендицита

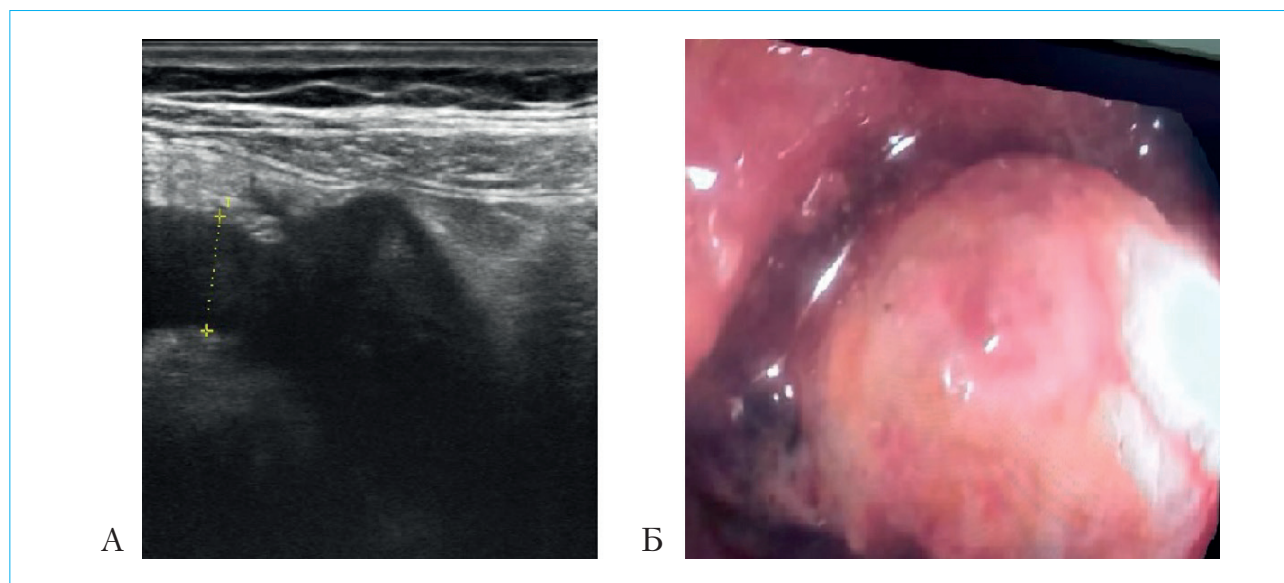
Аппендикс отходит от слепой кишки примерно на 3 см ниже илеоцекального клапана в точке, где сходятся три *teniae coli*. В норме диаметр аппендикса редко превышает 4–5 мм [3]. К ультразвуковым признакам острого аппендицита относятся: максимальный наружный диаметр более 6 мм, максимальная болезненность над утолщенным аппендиксом при компрессии датчиком, ригидность воспаленного аппендикса при компрессии датчиком, гиперваскуляризация при цветном доплеровском картировании, перикалеальный абсцесс, гиперэхогенная периаппендикулярная ткань, мезентериальная лимфаденопатия. Использование ультразвуковой визуализации должно быть рутинной процедурой у каждого пациента с подозрением на аппендицит [21].

Применение ИИ в абдоминальной УЗ-диагностике показывает многообещающие предварительные результаты для диагностики острого аппендицита [22]. Модель, разработанная R. Marcinkevičs et al. при анализе 1709 эхограмм 579 пациентов, продемонстрировала AUC 0,80 для прогнозирования аппендицита [23]. С. Stiel et al. разработали новый ИИ-индекс диагностики острого аппендицита на основании четырех классических шкал аппендицита: Гейдельбергская шкала аппендицита, шкала Альварадо, педиатрическая шкала аппендицита и шкала Цанакиса. В результате исследователи получили положительную прогностическую ценность (PPV) 95,0 % и отрицательную прогностическую ценность (NPV) 70,0 % при неосложненном аппендиците, а при перфоративном – PPV 34,4 % и NPV 93,8 % [24]. Позже W. Ghareeb et al. сравнили прогностическую ценность модели острого аппендицита, основанной на ИИ, со шкалой Альварадо, критериями УЗИ и их объединенной оценкой, стандартом считалось гистопатологическое исследование. Для разработки модели ИИ были предварительно обработаны данные из множества переменных, такие как результаты УЗИ, характеристики пациентов, клинические особенности, что позволяло эффективно использовать методы машинного обучения. Оказалось, что прогностическая модель ИИ продемонстрировала более высокую чувствительность (100 %) и точность

(97,9 %), однако ее специфичность составила 80 %, что было выше, чем у шкалы Альварадо, но ниже, чем у объединенной оценки Альварадо и критериев УЗИ (100 %) [25].

#### ИИ в УЗ-диагностике инвагинации кишечника

УЗИ является надежным инструментом для диагностики инвагинации кишечника у детей без риска лучевого воздействия. Ранее проведенные исследования с небольшими выборками продемонстрировали высокую эффективность ультразвуковой диагностики инвагинации, достигая чувствительности более 92 % [26]. С учетом сниженной чувствительности диагностики у УЗ-специалистов с базовыми навыками точность выявления инвагинации в значительной мере зависит от квалификации эксперта, поэтому внедрение ИИ может помочь повысить эффективность диагностики. X. Chen et al. разработали и проверили систему CIDNet для диагностики инвагинации кишечника у детей, которая показала AUC 0,9716 при анализе исследуемых данных. Система CIDNet отличалась от мнения экспертов-рентгенологов более высокой эффективностью (AUC 0,97) [27]. В исследовании Y. Pei et al. алгоритм распознал 1086 изображений с тремя признаками илеоцекальной инвагинации (AUC 0,97), а также диагностировал 184 пациентов без инвагинации, с нехирургической инвагинацией и хирургической инвагинацией



**Рисунок 3.** Пациент 64 лет: А – эхограмма с опухолью сигмовидной кишки, где на протяжении около 30 мм определяется неравномерное гипоэхогенное утолщение кишечной стенки до 11 мм с нарушением ее структуры, сужающее просвет, с усиленной васкуляризацией при доплеровском исследовании; Б – эндоскопическая картина с дальнейшей морфологической верификацией аденокарциномы

**Примечание:** эхограмма из личного архива авторов.

**Figure 3.** A 64-year-old patient: А – ultrasound imaging with a sigmoid tumor, where an uneven hypoechoic thickening of the intestinal wall up to 11 mm with a violation of its structure, narrowing the lumen, with increased vascularization in a Doppler are determined over a length of about 30 mm; Б – endoscopy with subsequent morphological verification of adenocarcinoma

**Note:** ultrasound imaging from the personal archive of the authors.

в 184 ультразвуковых видео со средним значением AUC 0,95. Это позволило повысить эффективность работы УЗ-специалистов с базовыми навыками (среднее значение AUC: 0,966 против 0,857,  $p < 0,001$ ; медианное время сканирования: 9,46 мин. против 3,66 мин.,  $p < 0,001$ ). Эффективность оказалась сопоставима с показателями опытных специалистов по УЗИ (среднее значение AUC: 0,966 против 0,973,  $p = 0,6$ ) [28].

### ИИ в УЗИ диагностике злокачественных новообразований кишечника

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в мире [29]. Основной проблемой является сложность его диагностики на начальной стадии, поэтому ранняя диагностика имеет важное значение для успешной профилактики и лечения данной патологии. По ультрасонографии такие признаки, как гипоехогенное локальное утолщение стенки кишечника с неровным контуром, потеря дифференциации слоев кишечной стенки и отсутствие нормальной перистальтики, могут указывать на злокачественность [30]. Пример сонографической картины при аденокарциноме сигмовидной кишки представлен на рисунке 3.

Недавно ряд исследователей обратил внимание на опухолевые отложения (синоним — опухолевые депозиты) при морфологическом исследовании при раке прямой кишки, которые представляют собой очаги роста аденокарциномы в мезоколической/мезоректальной клетчатке вне лимфатических узлов. Эти образования не имеют связи с первичной опухолью и не ассоциированы с лимфатическими узлами. Наличие у пациента опухолевых отложений является негативным прогностическим фактором, ассоциированным с более высоким риском рецидива, снижением безрецидивной и общей выживаемости [31, 32].

L. Chen et al. разработали систему с использованием ультразвуковой радиомики и клинических параметров для диагностики опухолевых отложений (чувствительность — 72,7 %, специфичность — 75,9 %, а AUC — 0,743). Исследование продемонстрировало, что ультразвуковая радиомика обладает потенциалом для прогнозирования опухолевых отложений до начала лечения [33]. D. Song et al. разработали модель на основе ERUS, которая предназначена для выявления злокачественных колоректальных опухолей. Эта система может значительно снизить нагрузку на специалистов по ультразвуковой диагностике и уменьшить количество диагностических ошибок [34].

### Ограничения и опасения

Способность к обобщаемости или поиску общих закономерностей в данных, остается серьезной

проблемой для многих алгоритмов машинного обучения, что создает трудности при переходе от исследований в области компьютерных наук к клинической практике. Данные, используемые для обучения, проверки и тестирования алгоритмов, которые продемонстрировали впечатляющие результаты в научных исследованиях, часто недостаточно учитывают изменчивость в реальной клинической практике [35].

Предвзятость людей к решениям автоматизированных систем является серьезной проблемой при внедрении ИИ в клиническую практику. Это явление означает, что люди склонны некритично доверять и предпочитать решения, предложенные алгоритмами, даже при наличии противоречивой информации или собственных сомнений. Исследователи считают, что люди будут ожидать практически идеальной работы ИИ, но неудачи алгоритмов будут оцениваться менее строго, чем ошибки человека [36]. Также существует риск развития излишней зависимости (или «слепого доверия») от автоматизации со стороны врача-диагноста, что может повлечь за собой развитие большого количества ошибок в случае сбоя алгоритма ИИ.

Кроме того, существенным недостатком нейронных сетей является непрозрачность их работы, что сильно затрудняет установление доверия к ИИ в общественном сознании [37]. Медицинское сообщество может требовать более строгих нормативных стандартов для внедрения и одобрения ИИ-технологий. Вопросы подотчетности, ответственности будут так же важны для общества, как и точность и производительность алгоритмов. Помимо этого, использование ИИ будет затрагивать вопрос конфиденциальности данных [36].

Также нельзя не упомянуть о высокой стоимости использования ИИ, что может стать препятствием для внедрения алгоритмов в реальную клиническую практику. Однако экономия может достигаться за счет повышения эффективности и сокращения количества пропущенных патологических симптомов [36].

### Заключение

Эксперты Первого глобального саммита по ИИ в гастроэнтерологии и эндоскопии пришли к выводу, что гастроэнтерология может стать одной из первых специальностей с ранним внедрением ИИ в клиническую практику [4]. Современные подходы УЗИ с применением ИИ могут в дальнейшем улучшить диагностику заболеваний желудочно-кишечного тракта, снизить затраты на здравоохранение и оптимизировать мониторинг пациентов на пути к достижению ремиссии заболевания [38].

## Литература / References

- Отчет за 2020 г. главного внештатного специалиста Минздрава России по лучевой и инструментальной диагностике Тюрина И.Е. [Report for 2020 by the chief freelance specialist of the Ministry of Health of Russia on radiation and instrumental diagnostics Tyurin I.E. (In Russ.)]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/620/original/Отчет\\_за\\_2020\\_год\\_Тюрин.pdf?1624967722](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/620/original/Отчет_за_2020_год_Тюрин.pdf?1624967722) (accessed: 07.12.2022).
- Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина А.И. Цифровая трансформация ультразвуковой диагностики. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2022;8(4):21–45. [Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Shaderkina A.I. Digital transformation of ultrasound diagnostics. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2022;8(3):21–45. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2712-9217-2022-8-4-21-45
- Nylund K., Macconi G., Hollerweger A., Ripolles T., Pallotta N., Higginson A., et al. EFSUMB recommendations and guidelines for gastrointestinal ultrasound – part 1: examination techniques and normal findings (Short version). *Ultraschall in Med*. 2017;38(3):1–15. DOI: 10.1055/s-0042-115853
- Parasa S., Wallace M., Bagci U., Antonino M., Berzin T., Byrne M., et al. Proceedings from the First Global Artificial Intelligence in Gastroenterology and Endoscopy Summit. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(4):938–45.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.044
- Cannarozzi A.L., Latiano A., Massimino L., Bossa F., Giuliani F., Riva M., et al. Inflammatory bowel disease genomics, transcriptomics, proteomics and metagenomics meet artificial intelligence. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(10):1461–80. DOI: 10.1002/ueg2.12655
- Christou C.D., Tsoulfas G. Challenges and opportunities in the application of artificial intelligence in gastroenterology and hepatology. *World J Gastroenterol*. 2021;27(37):6191–223. DOI: 10.3748/wjg.v27.i37.6191
- Yang Y.J., Bang C.S. Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World J Gastroenterol*. 2019;25(14):1666–83. DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1666
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
- Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В., Маев И.В., Ачкасов С.И. и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V., Maev I.V., Achkasov S.I., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
- Sturm A., Maaser C., Calabrese E., Annesse V., Fiorino G., Kucharzik T., et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(3):273–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jyy114
- Horsthuis K., Bipat S., Bennink R. J., Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: Meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64–79. DOI: 10.1148/radiol.2471070611
- Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W., Stoker J., Taylor S. A., Baumgart D. C., et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556–85. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020
- Sasaki T., Kunisaki R., Kinoshita H., Yamamoto H., Kimura H., Hanzawa A., et al. Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: Correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:295–301. DOI: 10.3109/00365521.2013.871744
- Macconi G., Nylund K., Ripolles T., Calabrese E., Dirks K., Dietrich C. F., et al. EFSUMB recommendations and clinical guidelines for intestinal ultrasound (GIUS) in inflammatory bowel diseases. *Ultraschall Med*. 2018;39(3):304–17. DOI: 10.1055/s-0043-125329
- Carter D., Albshesh A., Shimon C., Segal B., Yershov A., Kopylov U., et al. Automatized detection of crohn's disease in intestinal ultrasound using convolutional neural network. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(12):1901–6. DOI: 10.1093/ibd/izad014
- Tagliamonte G., Santagata F., Fraquelli M. Current developments and role of intestinal ultrasound including the advent of AI. *Diagnostics*. 2024;14(7):759. DOI: 10.3390/diagnostics14070759
- Hameed M., Taylor S.A. Small bowel imaging in inflammatory bowel disease: Updates for 2023. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2023;17(11):1117–34. DOI: 10.1080/17474124.2023.2274926
- Lin S., Lin X., Li X., Chen M., Mao R. Making qualitative intestinal stricture quantitative: Embracing radiomics in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(5):743–5. DOI: 10.1093/ibd/izz197
- Xiao M.J., Pan Y.T., Tan J.H., Li H.O., Wang H.Y. Computed tomography-based radiomics combined with machine learning allows differentiation between primary intestinal lymphoma and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(25):3155–65. DOI: 10.3748/wjg.v30.i25.3155
- Gu P., Chang J.H., Carter D., McGovern D.P.B., Moore J., Wang P., et al. Radiomics-based Analysis of intestinal ultrasound images for inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Crohns Colitis 360*. 2024;6(2):otae034. DOI: 10.1093/crocol/otae034
- Dirks K., Calabrese E., Dietrich C.F., Gilja O.H., Hausken T., Higginson A., et al. EFSUMB Position Paper: Recommendations for gastrointestinal ultrasound (GIUS) in Acute appendicitis and diverticulitis. *Ultraschall Med*. 2019;40(2):163–75. DOI: 10.1055/a-0824-6952
- Cai L., Pfob A. Artificial intelligence in abdominal and pelvic ultrasound imaging: current applications. *Abdom Radiol*. 2025;50(4):1775–89. DOI: 10.1007/s00261-024-04640-x
- Marcinkevicius R., Reis Wolfertstetter P., Klimiene U., Chin-Cheong K., Paschke A., Zerres J., et al. Interpretable and intervenable ultrasonography-based machine learning models for pediatric appendicitis. *Med Image Anal*. 2024;91:103042. DOI: 10.1016/j.media.2023.103042
- Stiel C., Elrod J., Klinke M., Herrmann J., Junge C.M., et al. The modified Heidelberg and the AI appendicitis score are superior to current scores in predicting appendicitis in children: A two-center cohort study. *Front Pediatr*. 2020;8:592892. DOI: 10.3389/fped.2020.592892
- Ghareeb W.M., Emile S.H., Elshobaky A. Artificial intelligence compared to alvarado scoring system alone or combined with ultrasound criteria in the diagnosis of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2022;26:655–8. DOI: 10.1007/s11605-021-05147-2
- Hryhorczuk A.L., Strouse P.J. Validation of US as a first-line diagnostic test for assessment of pediatric ileocolic intussusception. *Pediatr Radiol*. 2009;39(10):1075–9. DOI: 10.1007/s00247-009-1353-z
- Chen X., You G., Chen Q., Zhang X., Wang N., He X., et al. Development and evaluation of an artificial intelligence system for children intussusception diagnosis using ultrasound images. *iScience*. 2023;26(4):106456. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106456
- Pei Y., Wang G., Cao H., Jiang S., Wang D., Wang H., et al. A deep-learning pipeline to diagnose pediatric intussusception and assess severity during ultrasound scanning: A multicenter retrospective-prospective study. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):182. DOI: 10.1038/s41746-023-00930-8

29. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arlukowicz T., Przybyłowicz K.E. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2025. DOI: 10.3390/cancers13092025
30. Bor R., Fábrián A., Szepes Z. Role of ultrasound in colorectal diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9477–87. DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9477
31. Ueno H., Nagtegaal I.D., Quirke P., Sugihara K., Ajioaka Y. Tumor deposits in colorectal cancer: Refining their definition in the TNM system. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023;7(2):225–35. DOI: 10.1002/ags3.12652
32. Khan H., Radomski S.N., Siddiqi A., Zhou N., Panitz D.C., Johnston F.M. Tumor deposits are associated with a higher risk of peritoneal disease in non-metastatic colorectal cancer patients. *J Surg Oncol*. 2023;127(6):975–82. DOI: 10.1002/jso.27207
33. Chen L.D., Li W., Xian M.F., Zheng X., Lin Y., Liu B.X., et al. Preoperative prediction of tumour deposits in rectal cancer by an artificial neural network-based US radiomics model. *Eur Radiol*. 2020;30(4):1969–79. DOI: 10.1007/s00330-019-06558-1
34. Song D., Zhang Z., Li W., Yuan L., Zhang W. Judgment of benign and early malignant colorectal tumors from ultrasound images with deep multi-View fusion. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022;215:106634. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.106634
35. Kim D.W., Jang H.Y., Kim K.W., Shin Y., Park S.H. Design characteristics of studies reporting the performance of artificial intelligence algorithms for diagnostic analysis of medical images: results from recently published papers. *Korean J Radiol*. 2019;20(3):405–10. DOI: 10.3348/kjr.2019.0025
36. Mervak B.M., Fried J.G., Wasnik A.P. A review of the clinical applications of artificial intelligence in abdominal imaging. *diagnostics (Basel)*. 2023;13(18):2889. DOI: 10.3390/diagnostics13182889
37. Coppola F., Faggioni L., Gabelloni M., De Vietro F., Mendola V., Cattabriga A., et al. Human, all too human? an all-around appraisal of the “artificial intelligence revolution” in medical imaging. *Front Psychol*. 2021;12:710982. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.710982
38. Akkus Z., Cai J., Boonrod A., Zeinoddini A., Weston A.D., Philbrick K.A., et al. A survey of deep-learning applications in ultrasound: artificial intelligence – powered ultrasound for improving clinical workflow. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(B):1318–28. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.06.004

### Сведения об авторах

**Мухаметова Диляра Дамировна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: muhdilyara@gmail.com; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

**Табакчи Ольга Эриковна** — аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: olya-akchurina@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

### Вклад авторов

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И.  
**Сбор и обработка материалов:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э.  
**Написание текста:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э.  
**Редактирование:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдулганиева Д.И.  
**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдулганиева Д.И.

### Information about the authors

**Dilyara D. Mukhametova\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.  
Contact information: muhdilyara@gmail.com; 420012, Kazan, Butlerova str., 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

**Olga E. Tabakchi** — Postgraduate of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.  
Contact information: olya-akchurina@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

**Diana I. Abdulganieva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.  
Contact information: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Mukhametova D.D., Abdulganieva D.I.  
**Collection and processing of the material:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E.  
**Writing of the text:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E.  
**Editing:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I.  
**Proof checking and approval with authors:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I.

Поступила: 23.02.2025 Принята: 09.04.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
Submitted: 23.02.2025 Accepted: 09.04.2025 Published: 20.12.2025

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnosis of Bowel Diseases: Modern Possibilities

Dilyara D. Mukhametova\*, Olga E. Tabakchi, Diana I. Abdulganieva

*Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation*

**Aim.** Review of current achievements, opportunities and challenges in applying artificial intelligence (AI) for analyzing intestinal ultrasound images.

**Key points.** Ultrasound examination is a highly informative, safe, and widely accessible method for bowel pathology diagnosis. The integration of AI, particularly deep learning and radiomics methods, aims to overcome the operator-dependence of ultrasound, standardize diagnosis, and enhance its efficiency. This article reviews the development and validation of AI algorithms for key areas: inflammatory bowel diseases, acute appendicitis, bowel intussusception and colorectal cancer. Limitations and concerns that require resolution for the successful integration of AI into clinical practice are also discussed.

**Conclusion.** The integration of AI into ultrasound diagnosis of bowel diseases has significant potency for improving accuracy, reproducibility, and operational efficiency.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, artificial intelligence, intestinal ultrasound

**Funding:** the work was carried out with financial support from the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan".

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

**For citation:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I. Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnosis of Bowel Diseases: Modern Possibilities. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):27–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-27-34>

## Искусственный интеллект для ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника: современные возможности

Д.Д. Мухаметова\*, О.Э. Табакчи, Д.И. Абдулганиева

*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация*

**Цель.** Обзор современных достижений, возможностей и проблем применения технологий искусственного интеллекта (ИИ) для анализа изображений ультразвукового исследования (УЗИ) кишечника.

**Основные положения.** Ультразвуковое исследование является высокоинформативным, безопасным и широкодоступным методом диагностики патологии кишечника. Внедрение ИИ, в частности методов глубокого обучения и радиомики, направлено на преодоление оператор-зависимости УЗИ, стандартизацию диагностики и повышение ее эффективности. В статье представлены данные о разработке и валидации ИИ-алгоритмов для ключевых направлений: воспалительные заболевания кишечника, острый аппендицит, инвагинация кишечника, колоректальный рак. Представлены ограничения и опасения, которые требуют решения для внедрения ИИ в клиническую практику.

**Заключение.** Интеграция ИИ в ультразвуковую диагностику заболеваний кишечника обладает значительным потенциалом для повышения точности, воспроизводимости и эффективности работы, особенно в условиях высокой нагрузки на специалистов.

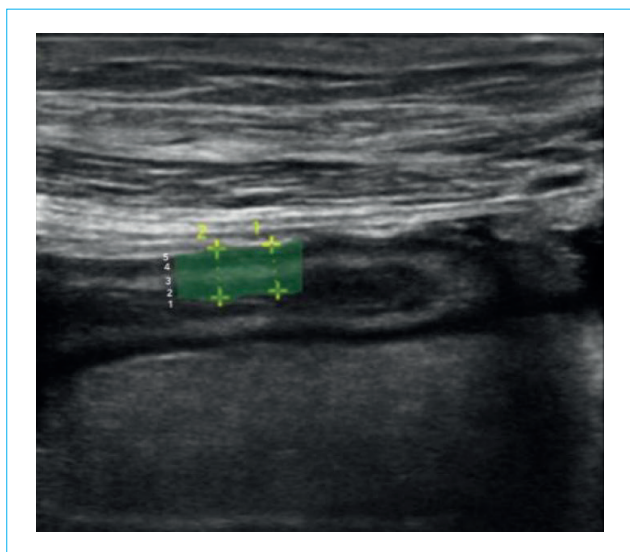
**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, искусственный интеллект, УЗИ кишечника

**Финансирование:** работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан «Научно-техническое развитие Республики Татарстан».

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

**Для цитирования:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдуганиева Д.И. Искусственный интеллект для ультразвуковой диагностики заболеваний кишечника: современные возможности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):27–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-27-34>

Ultrasound is one of the most commonly used diagnostic methods in medicine due to its numerous advantages, including high diagnostic value, safety, accessibility, non-invasiveness, and low cost. According to the report by I.E. Tyurin, Chief Freelance Specialist of the Russian Ministry of Health for Radiation and Instrumental Diagnostics, over 326 million radiation diagnostic examinations were performed in 2020, with ultrasound examinations predominating, accounting



**Figure 1.** Ultrasound imaging of a 25-year-old patient with Crohn's disease ileitis. Intestinal wall thickness is about 4 mm. A five-layered intestinal wall in longitudinal section: 1 – hyperechoic layer of the border of the contents of the intestine and mucous, 2 – hypoechoic, muscularis mucosae, 3 – hyperechoic, submucosa, 4 – hypoechoic, muscular propria, 5 – hyperechoic, border of the serosa and surrounding fiber

**Note:** ultrasound imaging from the personal archive of the authors.

**Рисунок 1.** Эхограмма пациента 25 лет с илеитом болезни Крона. Отмечается утолщение кишечной стенки до 4 мм. Пятислойное строение кишечной стенки в продольном сечении: 1 – гиперэхогенный слой границы содержимого кишки и слизистой оболочки, 2 – гипоэхогенный – мышечная пластинка слизистой оболочки, 3 – гиперэхогенный – подслизистый слой, 4 – гипоэхогенный – мышечный слой, 5 – гиперэхогенный – граница серозной оболочки и окружающей клетчатки

**Примечание:** эхограмма из личного архива авторов.

for 43 % of these studies [1]. In total, 151,693,220 diagnostic and preventive ultrasound examinations were conducted in 2020. According to the FDA (Food and Drug Administration), the use of ultrasound is preferred for diagnosing diseases as part of the “Initiative to Reduce Unnecessary Radiation Exposure from Medical Devices”. Due to the heavy workload on ultrasound diagnostics and its significant contribution to diagnosis, there is a need to improve the efficiency of ultrasound examinations and optimize data management [2].

Intestinal ultrasound allows for imaging of the bowel wall in longitudinal and transverse sections. When examined using high-frequency probes (5–15 MHz), the wall presents as a five-layer structure, which is defined particularly clearly in pathology (Fig. 1). The method also allows for the assessment of wall thickness and vascularization. According to the EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) clinical guidelines, normal bowel wall thickness is less than 2 mm when measured in a state of normal filling, while the thickness of the duodenal bulb and rectum is less than 3 mm. In a healthy bowel wall, more than 1 or 2 vascular signals are rarely detected using color or power Doppler [3].

According to the First Global Summit on Artificial Intelligence (AI) in Gastroenterology and Endoscopy, gastroenterology is a leading field for the early adoption of AI. In this field, AI is rapidly transitioning from the experimental stage to clinical application. Over the next decade, the integration of AI into gastroenterology is expected to have a significant impact on the monitoring of patients with gastrointestinal diseases [4].

### Basic Concepts of AI

Despite the longstanding application and extensive study of the method, performing ultrasound remains a complex, operator-dependent technique requiring years of training and extensive practical experience, which often makes results difficult to reproduce. This fact served as the impetus for the development of Computer-Aided Detection (CAD) systems. The majority of CAD systems are based on the principles of machine learning – a field of AI that involves training a computer algorithm to solve specific tasks using a multitude of examples where the correct answer is already known (the training set). CAD arises at the intersection of statistics, which seeks to study relationships based

on data, and computer science, with a focus on efficient computational algorithms [2].

In recent years, artificial neural networks (ANNs) have gained particular popularity; they are a subset of machine learning algorithms modeled after the organization of biological neural networks. Unlike classical learning methods, where the researcher must manually define the object features used to train the machine learning algorithm, neural networks learn to extract these features independently. Artificial neural networks consist of interconnected neurons — computational units that receive input information, perform simple computational operations on it, and transmit it further. Three types of layers are distinguished in neural networks: the input layer, whose neurons distribute input information to the remaining neurons; the hidden layer, whose neurons transform input data into intermediate results; and the output layer, whose neurons transform signals from the hidden layers and generate the solution to the task [5].

Significant improvements in the performance of many machine learning tasks have been achieved thanks to deep neural networks (DNNs) — artificial neural networks with multiple hidden layers that enable feature extraction from complex data such as images, speech, and others [5]. Deep convolutional neural networks (CNNs) are widely used for image and video analysis. In convolutional neural networks, images are repeatedly processed using various filters during a process called convolution, resulting in the creation of feature maps [6]. Training a convolutional neural network consists of selecting the best filters. CNNs have gained widespread adoption in medicine for medical image analysis [7].

### AI in Ultrasound Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease

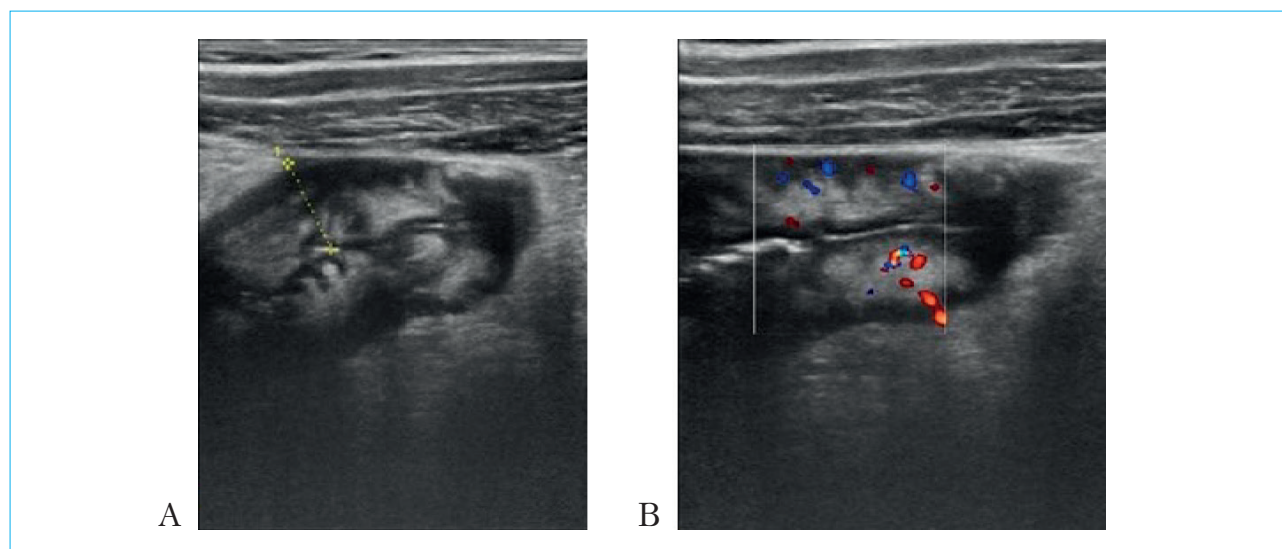
According to the Russian clinical guidelines for the management of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), transabdominal bowel ultrasound is recommended for all patients with inflammatory bowel disease (IBD) to assess bowel wall thickness, the presence of defects in the affected area, and the degree of vascularization [8, 9]. Intestinal ultrasound is also included in the ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) and ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) guidelines for the diagnosis of IBD [10]. Recent meta-analyses comparing ultrasound, CT, and MRI for the diagnosis of IBD have found no significant differences in the diagnostic accuracy of these methods. However, since patients with IBD require frequent disease monitoring, a method free of radiation exposure is preferable [11–13].

Ultrasound signs of IBD include bowel wall thickening of more than 4 mm in adults and more than 3 mm in children; involvement of the mucosal and submucosal layers in the pathological process in UC, and transmural involvement in CD; additionally, Doppler imaging reveals increased blood flow within the bowel wall. Ultrasound also allows for the detection of IBD complications, such as toxic megacolon, the development of strictures and infiltrates, fistula formation, etc. [14]. Characteristic changes in the bowel wall in CD, accompanied by the development of complications in the form of strictures and infiltrate formation, are presented in Figure 2. Intestinal ultrasound is recommended for detecting IBD at disease onset, assessing the localization of the inflammatory process, and determining disease activity and possible complications in IBD [14].

Currently, there is no consensus regarding the use of AI for interpreting transabdominal bowel ultrasound images. Isolated studies have emerged involving the training of neural networks to detect bowel wall thickening. For instance, D. Carter et al. utilized a CNN-based AI model to detect thickened bowel walls. The study employed 1,008 ultrasound images: 805 were used for training, and 203 for testing the trained model. As a result, the model demonstrated an overall accuracy, sensitivity, and specificity for detecting bowel wall thickening of 90.1 %, 86.4 %, and 94 %, respectively. The trained neural network achieved a mean area under the ROC curve (AUC ROC) of 0.97, indicating the model's high accuracy in distinguishing between thickened and non-thickened bowel walls [15].

At present, there are no data on the real-time application of AI technologies in routine ultrasound diagnostic practice. The implementation of such solutions could potentially enhance the efficiency of detecting pathological changes, for example, by displaying indicators on the screen — similar to how it is implemented in certain software for the visualization of contrast studies (VCE) [16].

In recent years, there has also been a marked increase in interest in radiomics — a field where software is capable of extracting a vast array of potential quantitative features from images, which are then analyzed to determine their prognostic value [17]. Thus, radiomics is understood as the combination of radiology, mathematical modeling, and deep machine learning. The scientific literature already presents several machine learning models for the diagnosis of CD, developed based on radiomic data from CT and MRI [18, 19]. It is only relatively recently that work has been published on the use of radiomics in the analysis of transabdominal ultrasound images in patients



**Figure 2.** Ultrasound imaging of a 32-year-old patient with Crohn's disease sigmoiditis: A — in the sigmoid colon, wall thickening is about 11.6 mm (due to the submucosa and muscular propria), intestinal lumen is narrowed; along the periphery of the sigmoid colon, a hypoechoic rim and fixation of loops with surrounding hyperechoic tissue with the formation of an infiltrate are noted; B — dopplerography reveals increased blood flow

**Note:** ultrasound imaging from the personal archive of the authors.

**Рисунок 2.** Эхограмма пациента 32 лет с болезнью Крона сигмовидной кишки: А — утолщение стенки сигмовидной кишки до 11,6 мм (за счет подслизистой и мышечной оболочки), сужающее просвет кишки, по периферии сигмовидной кишки отмечается гипоэхогенный ободок и фиксация петель с окружающей гиперэхогенной клетчаткой с формированием инфильтрата; В — при доплерографии определяется усиление кровотока

**Примечание:** эхограмма из личного архива авторов.

with IBD. In a study by P. Gu et al., using a sample of 125 transabdominal ultrasound images from patients with IBD, various classical machine learning algorithms and a convolutional neural network were trained to distinguish between normal and abnormal images. The best classification quality was demonstrated by a classifier based on the gradient boosting algorithm. The mean values for ROC AUC, sensitivity, specificity, and accuracy on the test set were 0.98, 93.8 %, 93.8 %, and 93.7 %, respectively. Meanwhile, the CNN-based classifier achieved an ROC AUC value of only 0.75 [20].

Thus, although CNNs are successfully used in image-based pathology detection tasks, radiomics also offers the possibility of deep analysis of quantitative information from medical images — which is usually unrecognizable or indistinguishable to the naked human eye — and in certain tasks, it may prove not inferior to neural networks. Additionally, radiomics possesses a significant advantage in its ability to integrate with other clinical data, opening up possibilities for multimodal analysis capable of addressing a broader range of issues.

### AI in Ultrasound Diagnostics of Acute Appendicitis

The appendix arises from the cecum approximately 3 cm below the ileocecal valve at the point where the three *teniae coli* converge. Normally, the diameter of the appendix rarely exceeds 4–5 mm [3]. Ultrasound signs of acute appendicitis include: a maximum outer diameter of more than 6 mm, maximal tenderness over the thickened appendix during transducer compression, rigidity of the inflamed appendix during transducer compression, hypervascularization on color Doppler imaging, pericecal abscess, hyperechoic periappendicular tissue, and mesenteric lymphadenopathy. The use of ultrasound imaging should be a routine procedure for every patient with suspected appendicitis [21].

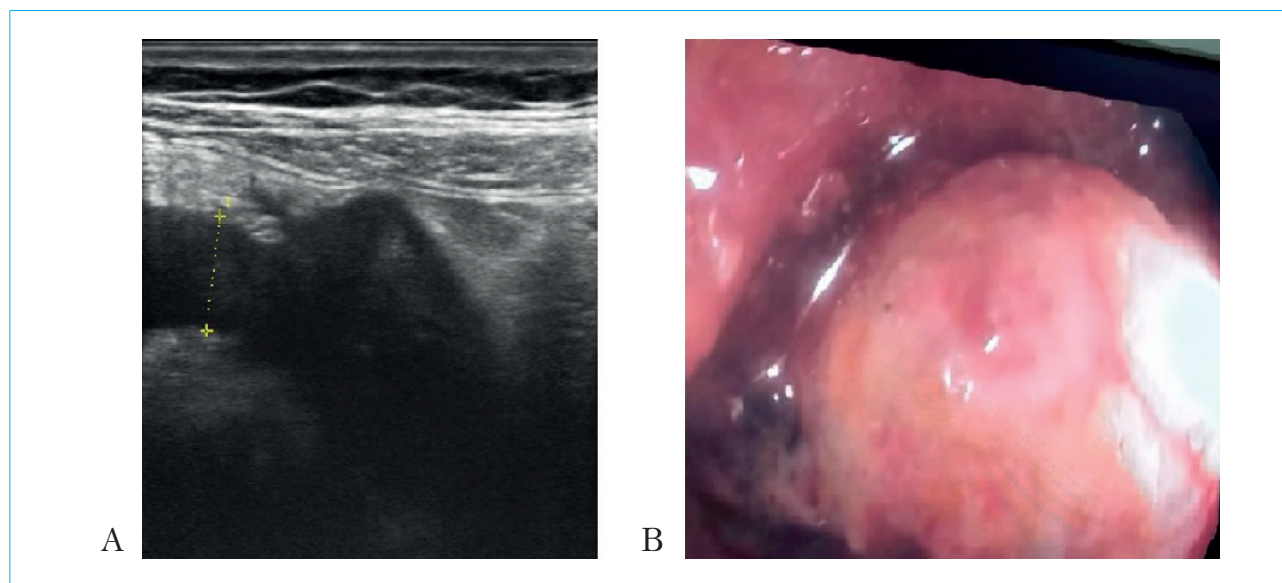
The application of AI in abdominal ultrasound diagnostics shows promising preliminary results for the diagnosis of acute appendicitis [22]. A model developed by R. Marcinkevičs et al., analyzing 1,709 echograms from 579 patients, demonstrated an AUC of 0.80 for predicting appendicitis [23]. C. Stiel et al. developed a new AI-based diagnostic index for acute appendicitis based on four classic

appendicitis scores: the Heidelberg Appendicitis Score, the Alvarado Score, the Pediatric Appendicitis Score, and the Tzanakis Score. As a result, the researchers achieved a positive predictive value (PPV) of 95.0 % and a negative predictive value (NPV) of 70.0 % for uncomplicated appendicitis, while for perforated appendicitis, the PPV was 34.4 % and the NPV was 93.8 % [24]. Later, W. Ghareeb et al. compared the predictive value of an AI-based acute appendicitis model with the Alvarado score, ultrasound criteria, and their combined assessment, with histopathological examination considered the standard. To develop the AI model, data from multiple variables—such as ultrasound results, patient characteristics, and clinical features—were pre-processed, enabling the effective use of machine learning methods. It was found that the AI predictive model demonstrated higher sensitivity (100 %) and accuracy (97.9 %); however, its specificity was 80 %, which was higher than that of the Alvarado score but lower than that of the combined Alvarado score and ultrasound criteria assessment (100 %) [25].

#### AI in Ultrasound Diagnostics of Intussusception

Ultrasound is a reliable tool for the diagnosis of intussusception in children without the

risk of radiation exposure. Previous studies with small sample sizes have demonstrated high efficacy for the ultrasound diagnosis of intussusception, achieving a sensitivity of over 92 % [26]. Given the reduced diagnostic sensitivity among ultrasound specialists with basic skills, the accuracy of intussusception detection depends largely on expert qualification; therefore, the implementation of AI could help improve diagnostic efficiency. X. Chen et al. developed and validated the CIDNet system for the diagnosis of intussusception in children, which showed an AUC of 0.9716 in the analysis of the study data. The CIDNet system demonstrated higher efficiency compared to the assessment by expert radiologists (AUC 0.97) [27]. In a study by Y. Pei et al., an algorithm recognized 1,086 images exhibiting three signs of ileocecal intussusception (AUC 0.97) and also diagnosed 184 patients— including those without intussusception, with non-surgical intussusception, and with surgical intussusception— across 184 ultrasound videos, achieving a mean AUC of 0.95. This improved the performance of ultrasound specialists with basic skills (mean AUC: 0.966 vs. 0.857,  $p < 0.001$ ; median scanning time: 9.46 min vs. 3.66 min,  $p < 0.001$ ). The performance was found to be comparable to that



**Figure 3.** A 64-year-old patient: A — ultrasound imaging with a sigmoid tumor, where an uneven hypoechoic thickening of the intestinal wall up to 11 mm with a violation of its structure, narrowing the lumen, with increased vascularization in a Doppler are determined over a length of about 30 mm; B — endoscopy with subsequent morphological verification of adenocarcinoma

**Note:** ultrasound imaging from the personal archive of the authors.

**Рисунок 3.** Пациент 64 лет: А — эхограмма с опухолью сигмовидной кишки, где на протяжении около 30 мм определяется неравномерное гипоэхогенное утолщение кишечной стенки до 11 мм с нарушением ее структуры, сужающее просвет, с усиленной васкуляризацией при доплеровском исследовании; В — эндоскопическая картина с дальнейшей морфологической верификацией аденокарциномы

**Примечание:** эхограмма из личного архива авторов.

of experienced ultrasound specialists (mean AUC: 0.966 vs. 0.973,  $p = 0.6$ ) [28].

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant neoplasms of the gastrointestinal tract worldwide [29]. A major challenge is the difficulty of diagnosing it at an early stage; therefore, early detection is crucial for the successful prevention and treatment of this pathology. Sonographically, features such as hypoechoic focal thickening of the bowel wall with irregular contours, loss of wall layer differentiation, and the absence of normal peristalsis may indicate malignancy [30]. An example of the sonographic appearance of sigmoid adenocarcinoma is presented in Figure 3.

Recently, a number of researchers have focused on tumor deposits during the morphological examination of rectal cancer; these represent foci of adenocarcinoma growth within the mesocolic or mesorectal adipose tissue distinct from lymph nodes. These lesions are discontinuous from the primary tumor and are not associated with lymph nodes. The presence of tumor deposits in a patient is a poor prognostic factor associated with a higher risk of recurrence and reduced disease-free and overall survival [31, 32].

L. Chen et al. developed a system utilizing ultrasound radiomics and clinical parameters for the diagnosis of tumor deposits (sensitivity: 72.7 %, specificity: 75.9 %, AUC: 0.743). The study demonstrated that ultrasound radiomics holds potential for the pretreatment prediction of tumor deposits [33]. D. Song et al. developed a model based on ERUS designed to detect malignant colorectal tumors. This system could significantly reduce the workload of ultrasound specialists and decrease the rate of diagnostic errors [34].

### Limitations and Concerns

Generalizability, or the ability to find general patterns within data, remains a serious challenge for many machine learning algorithms, creating difficulties in translating computer science research into clinical practice. The data used for training, validating, and testing algorithms that have demonstrated impressive results in research

often fail to sufficiently account for the variability found in real-world clinical practice [35].

Automation bias regarding the decisions of automated systems is a serious issue when implementing AI in clinical practice. This phenomenon implies that humans tend to uncritically trust and prefer solutions proposed by algorithms, even in the presence of contradictory information or their own doubts. Researchers believe that people will expect practically perfect performance from AI, yet algorithm failures will be judged less strictly than human errors [36]. There is also a risk of the diagnostician developing excessive dependence (or “blind trust”) on automation, which could lead to a significant number of errors in the event of an AI algorithm failure.

Furthermore, a significant drawback of neural networks is the opacity of their operation, which makes it very difficult to establish trust in AI within the public consciousness [37]. The medical community may demand stricter regulatory standards for the implementation and approval of AI technologies. Issues of accountability and liability will be just as important to society as the accuracy and performance of the algorithms. Additionally, the use of AI will raise concerns regarding data privacy [36].

It is also worth noting the high cost of using AI, which may become an obstacle to the implementation of algorithms in real clinical practice. However, cost savings may be achieved through increased efficiency and a reduction in the number of missed pathological symptoms [36].

### Conclusion

Experts at the First Global Summit on AI in Gastroenterology and Endoscopy concluded that gastroenterology could become one of the first specialties for the early adoption of AI in clinical practice [4]. Modern AI-assisted ultrasound approaches may further improve the diagnosis of gastrointestinal diseases, reduce healthcare costs, and optimize patient monitoring on the path to achieving disease remission [38].

### Литература / References

1. Отчет за 2020 г. главного внештатного специалиста Минздрава России по лучевой и инструментальной диагностике Тюрина И.Е. [Report for 2020 by the chief freelance specialist of the Ministry of Health of Russia on radiation and instrumental diagnostics Tyurin I.E. (In Russ.)]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/620/original/Отчет\\_за\\_2020\\_год\\_Тюрин.pdf?1624967722](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/056/620/original/Отчет_за_2020_год_Тюрин.pdf?1624967722) (accessed: 07.12.2022).
2. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина А.И. Цифровая трансформация ультразвуковой диагностики. *Российский журнал телемедицины и электронно-го здравоохранения*. 2022;8(4):21–45. [Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Shaderkina A.I. Digital transformation of ultrasound diagnostics. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2022;8(3):21–45. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2712-9217-2022-8-4-21-45
3. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A., Ripolles T., Pallotta N., Higginson A., et al. EFSUMB recommendations and guidelines for gastrointestinal ultrasound – part 1: examination techniques and normal findings (Short version). *Ultraschall in Med*. 2017;38(3):1–15. DOI: 10.1055/s-0042-115853
4. Parasa S., Wallace M., Bagci U., Antonino M., Berzin T., Byrne M., et al. Proceedings from the First Global

- Artificial Intelligence in Gastroenterology and Endoscopy Summit. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(4):938–45.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.044
5. *Cannarozzi A.L., Latiano A., Massimino L., Bossa F., Giuliani F., Riva M., et al.* Inflammatory bowel disease genomics, transcriptomics, proteomics and metagenomics meet artificial intelligence. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(10):1461–80. DOI: 10.1002/ueg2.12655
  6. *Christou C.D., Tsoulfas G.* Challenges and opportunities in the application of artificial intelligence in gastroenterology and hepatology. *World J Gastroenterol.* 2021;27(37):6191–223. DOI: 10.3748/wjg.v27.i37.6191
  7. *Yang Y.J., Bang C.S.* Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World J Gastroenterol.* 2019;25(14):1666–83. DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1666
  8. *Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др.* Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(3):10–49. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(3):10–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
  9. *Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В., Маев И.В., Ачкасов С.И. и др.* Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология.* 2023;22(1):10–44. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V., Maev I.V., Achkasov S.I., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(1):10–44. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
  10. *Sturm A., Maaser C., Calabrese E., Annesse V., Fiorino G., Kucharzik T., et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & colitis.* 2019;13(3):273–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jyy114
  11. *Horsthuis K., Bipat S., Bennink R. J., Stoker J.* Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: Meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247(1):64–79. DOI: 10.1148/radiol.2471070611
  12. *Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W., Stoker J., Taylor S. A., Baumgart D. C., et al.* Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7:556–85. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020
  13. *Sasaki T., Kunisaki R., Kinoshita H., Yamamoto H., Kimura H., Hanzawa A., et al.* Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: Correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:295–301. DOI: 10.3109/00365521.2013.871744
  14. *Macconi G., Nylund K., Ripolles T., Calabrese E., Dirks K., Dietrich C.F., et al.* EFSUMB recommendations and clinical guidelines for intestinal ultrasound (GIUS) in inflammatory bowel diseases. *Ultraschall Med.* 2018;39(3):304–17. DOI: 10.1055/s-0043-125329
  15. *Carter D., Albshesh A., Shimon C., Segal B., Yershov A., Kopylov U., et al.* Automated detection of crohn's disease in intestinal ultrasound using convolutional neural network. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(12):1901–6. DOI: 10.1093/ibd/izad014
  16. *Tagliamonte G., Santagata F., Fraquelli M.* Current developments and role of intestinal ultrasound including the advent of AI. *Diagnostics.* 2024;14(7):759. DOI: 10.3390/diagnostics14070759
  17. *Hameed M., Taylor S.A.* Small bowel imaging in inflammatory bowel disease: Updates for 2023. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2023;17(11):1117–34. DOI: 10.1080/17474124.2023.2274926
  18. *Lin S., Lin X., Li X., Chen M., Mao R.* Making qualitative intestinal stricture quantitative: Embracing radiomics in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(5):743–5. DOI: 10.1093/ibd/izz197
  19. *Xiao M.J., Pan Y.T., Tan J.H., Li H.O., Wang H.Y.* Computed tomography-based radiomics combined with machine learning allows differentiation between primary intestinal lymphoma and Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30(25):3155–65. DOI: 10.3748/wjg.v30.i25.3155
  20. *Gu P., Chang J.H., Carter D., McGovern D.P.B., Moore J., Wang P., et al.* Radiomics-based Analysis of intestinal ultrasound images for inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Crohns Colitis 360.* 2024;6(2):otae034. DOI: 10.1093/crocol/otae034
  21. *Dirks K., Calabrese E., Dietrich C.F., Gilja O.H., Hausken T., Higginson A., et al.* EFSUMB Position Paper: Recommendations for gastrointestinal ultrasound (GIUS) in Acute appendicitis and diverticulitis. *Ultraschall Med.* 2019;40(2):163–75. DOI: 10.1055/a-0824-6952
  22. *Cai L., Pfob A.* Artificial intelligence in abdominal and pelvic ultrasound imaging: current applications. *Abdom Radiol.* 2025;50(4):1775–89. DOI: 10.1007/s00261-024-04640-x
  23. *Marcinkevics R., Reis Wolfertstetter P., Klimiene U., Chin-Cheong K., Paschke A., Zerres J., et al.* Interpretable and intervenable ultrasonography-based machine learning models for pediatric appendicitis. *Med Image Anal.* 2024;91:103042. DOI: 10.1016/j.media.2023.103042
  24. *Stiel C., Elrod J., Klinke M., Herrmann J., Junge C.M., et al.* The modified Heidelberg and the AI appendicitis score are superior to current scores in predicting appendicitis in children: A two-center cohort study. *Front Pediatr.* 2020;8:592892. DOI: 10.3389/fped.2020.592892
  25. *Ghareeb W.M., Emile S.H., Elshobaky A.* Artificial intelligence compared to alvarado scoring system alone or combined with ultrasound criteria in the diagnosis of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg.* 2022;26:655–8. DOI: 10.1007/s11605-021-05147-2
  26. *Hryhorczuk A.L., Strouse P.J.* Validation of US as a first-line diagnostic test for assessment of pediatric ileocolic intussusception. *Pediatr Radiol.* 2009;39(10):1075–9. DOI: 10.1007/s00247-009-1353-z
  27. *Chen X., You G., Chen Q., Zhang X., Wang N., He X., et al.* Development and evaluation of an artificial intelligence system for children intussusception diagnosis using ultrasound images. *iScience.* 2023;26(4):106456. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106456
  28. *Pei Y., Wang G., Cao H., Jiang S., Wang D., Wang H., et al.* A deep-learning pipeline to diagnose pediatric intussusception and assess severity during ultrasound scanning: A multicenter retrospective-prospective study. *NPJ Digit Med.* 2023;6(1):182. DOI: 10.1038/s41746-023-00930-8
  29. *Sawicki T., Ruzkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Artukowicz T., Przybyłowicz K.E.* A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2025. DOI: 10.3390/cancers13092025
  30. *Bor R., Fábíán A., Szepes Z.* Role of ultrasound in colorectal diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(43):9477–87. DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9477
  31. *Ueno H., Nagtegaal I.D., Quirke P., Sugihara K., Ajio-ka Y.* Tumor deposits in colorectal cancer: Refining their definition in the TNM system. *Ann Gastroenterol Surg.* 2023;7(2):225–35. DOI: 10.1002/ags3.12652
  32. *Khan H., Radomski S.N., Siddiqi A., Zhou N., Panitz D.C., Johnston F.M.* Tumor deposits are associated with a higher risk of peritoneal disease in non-metastatic colorectal cancer patients. *J Surg Oncol.* 2023;127(6):975–82. DOI: 10.1002/jso.27207
  33. *Chen L.D., Li W., Xian M.F., Zheng X., Lin Y., Liu B.X., et al.* Preoperative prediction of tumour deposits in rectal cancer by an artificial neural network-based US radiomics model. *Eur Radiol.* 2020;30(4):1969–79. DOI: 10.1007/s00330-019-06558-1
  34. *Song D., Zhang Z., Li W., Yuan L., Zhang W.* Judgment of benign and early malignant colorectal tumors from ultrasound images with deep multi-View fusion. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;215:106634. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.106634
  35. *Kim D.W., Jang H.Y., Kim K.W., Shin Y., Park S.H.* Design characteristics of studies reporting the performance

- of artificial intelligence algorithms for diagnostic analysis of medical images: results from recently published papers. *Korean J Radiol.* 2019;20(3):405–10. DOI: 10.3348/kjr.2019.0025
36. *Mervak B.M., Fried J.G., Wasnik A.P.* A review of the clinical applications of artificial intelligence in abdominal imaging. *diagnostics (Basel).* 2023;13(18):2889. DOI: 10.3390/diagnostics13182889
37. *Coppola F., Faggioni L., Gabelloni M., De Vietro F., Mendola V., Cattabriga A., et al.* Human, all too hu-
- man? an all-around appraisal of the “artificial intelligence revolution” in medical imaging. *Front Psychol.* 2021;12:710982. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.710982
38. *Akkus Z., Cai J., Boonrod A., Zeinoddini A., Weston A.D., Philbrick K.A., et al.* A survey of deep-learning applications in ultrasound: artificial intelligence – powered ultrasound for improving clinical workflow. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(B):1318–28. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.06.004

### Information about the authors

**Dilyara D. Mukhametova\*** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: muhdilyara@gmail.com;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

**Olga E. Tabakchi** – Postgraduate of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: olya-akchurina@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

**Diana I. Abdulganieva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana.abdulganieva@kazangmu.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Mukhametova D.D., Abdulganieva D.I.

**Collection and processing of the material:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E.

**Writing of the text:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E.

**Editing:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I.

**Proof checking and approval with authors:** Mukhametova D.D., Tabakchi O.E., Abdulganieva D.I.

### Сведения об авторах

**Мухаметова Диляра Дамировна\*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: muhdilyara@gmail.com;

420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-0142>

**Табакчи Ольга Эриковна** – аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: olya-akchurina@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5739-7807>

**Абдулганьева Диана Ильдаровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana.abdulganieva@kazangmu.ru;

420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

### Вклад авторов

**Концепция и формулирование цели обзора литературы:** Мухаметова Д.Д., Абдулганьева Д.И.

**Сбор и обработка материалов:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э.

**Написание текста:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э.

**Редактирование:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдулганьева Д.И.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Мухаметова Д.Д., Табакчи О.Э., Абдулганьева Д.И.

Submitted: 23.02.2025 Accepted: 09.04.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 23.02.2025 Принята: 09.04.2025 Опубликована: 20.12.2025

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Камни в желчных протоках после панкреатодуоденальной резекции: причины и лечение

В.И. Егоров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является основным методом хирургического лечения злокачественных новообразований периампулярной зоны. Поздние осложнения после ПДР встречаются в 31,5 % случаев. Наиболее серьезными из них являются стриктуры билиодигестивного анастомоза и образование камней в желчных протоках (билиарные осложнения), частота которых может достигать 10,2 %.

**Цель данного обзора** — анализ литературы, посвященной причинам развития билиарных осложнений, включая образование камней в желчных протоках после ПДР, и методам лечения таких пациентов.

**Основные положения.** К предрасполагающим факторам камнеобразования после ПДР относятся застой желчи (вследствие стриктуры анастомоза), остатки шовного материала или клипс, инфекция и рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки. Выбор малоинвазивного метода лечения пациентов с камнями желчных протоков после ПДР зависит от квалификации специалистов и технической оснащенности медицинского учреждения. Эндоскопический доступ характеризуется быстрым достижением клинического успеха и меньшей продолжительностью госпитализации, однако обладает более низкой частотой технического успеха в условиях измененной анатомии. Чрескожный доступ представляет собой высокоэффективный метод малоинвазивного лечения поздних билиарных осложнений, может применяться в качестве первого этапа или у пациентов после неудачного эндоскопического вмешательства. Использование рассасывающегося шовного материала, минимизация количества швов при формировании анастомоза, применение различных вариантов гепатикопластики и предотвращения излишней мобилизации желчного протока могут служить мерами профилактики камнеобразования после панкреатодуоденальной резекции.

**Заключение.** Камни желчных протоков как осложнение позднего послеоперационного периода ПДР требуют оказания высококвалифицированной хирургической помощи, в том числе малоинвазивной. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска возможных путей профилактики и совершенствования методов лечения билиарных осложнений ПДР.

**Ключевые слова:** панкреатодуоденальная резекция, камни желчных протоков, холангит, стриктуры билиодигестивного анастомоза, механическая желтуха, рак головки поджелудочной железы

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Егоров В.И. Камни в желчных протоках после панкреатодуоденальной резекции: причины и лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):35–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-35-41>

## Bile Ducts Stones After Pancreatoduodenal Resection: Risk Factors and Treatment

Vasily I. Egorov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russian Federation

Pancreatoduodenectomy (PDR) is the primary surgical treatment for periampullary malignancies. Late complications after PDR occur in 31.5 % of cases. The most serious of these are biliary anastomotic strictures and bile duct stone formation (biliary complications), which can occur in up to 10.2 %.

**Aim:** to analyze the literature concerning the causes of biliary complications, particularly stone formation in the bile ducts after PDR, and the treatment methods for these patients.

**Key points.** Predisposing factors for stone formation after PDR include bile stasis (due to anastomotic stricture), remnants of suture material or clips, infection, and reflux of intestinal contents into the bile ducts. The choice of a minimally invasive treatment method for patients with bile duct stones after PDR depends on the qualifications of specialists and the technical resources of the medical institution. The endoscopic approach is characterized by rapid clinical

success and shorter hospitalization but has a lower technical success rate due to altered anatomy. Percutaneous access is a highly effective minimally invasive treatment for late biliary complications, which can be used as a first-line option or in cases where endoscopic intervention has failed. The use of absorbable suture material, minimizing the number of anastomotic sutures, various hepaticoplasty techniques, and avoiding excessive bile duct mobilization may help prevent stone formation after pancreaticoduodenectomy.

**Conclusion.** Bile duct stones as a complication of the late postoperative period of PDR require highly qualified surgical care, including minimally invasive techniques. Further research is needed to identify possible ways to prevent and improve treatment methods for biliary complications of postpartum biliary reflux.

**Keywords:** pancreatoduodenectomy, bile duct stones, cholangitis, biliodigestive anastomosis stricture, mechanical jaundice, pancreatic head cancer

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

**For citation:** Egorov V.I. Bile Ducts Stones After Pancreatoduodenal Resection: Risk Factors and Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):35–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-35-41>

## Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) представляет собой основной метод хирургического лечения злокачественных новообразований органов периампулярной зоны [1]. Это оперативное вмешательство характеризуется высокой травматичностью и сопровождается значительной частотой послеоперационных осложнений и летальности — до 63 и 2–6 % соответственно [2, 3].

Ранние послеоперационные осложнения затрудняют проведение адъювантной химиотерапии или значительно задерживают ее начало, что ухудшает отдаленные результаты лечения [4].

Осложнения после ПДР могут возникать не только в раннем, но и в отдаленном послеоперационном периоде. Поздние осложнения ПДР наблюдаются вплоть до 31,5 % случаев и часто сочетаются с функциональными нарушениями, характерными для данной операции, — экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы [5, 6].

Одними из наиболее серьезных осложнений ПДР в позднем послеоперационном периоде являются билиарные осложнения (стриктуры билиодigestивного анастомоза, образование камней в желчных протоках), частота которых может достигать 10,2 % [7–9].

Оказание помощи пациентам с камнями желчных протоков после ПДР является прерогативой специализированных центров, поскольку значительные анатомические изменения панкреатодуоденальной зоны после данной операции могут вызывать серьезные трудности при проведении малоинвазивных манипуляций и хирургических вмешательств [10, 11].

В настоящее время исследования, посвященные методам лечения пациентов с камнями желчных протоков после ПДР, немногочисленны, а общепринятые клинические рекомендации по данной проблеме отсутствуют.

**Целью обзора** является анализ литературы, посвященной причинам развития билиарных осложнений, в частности камнеобразования в желчных протоках после ПДР, и способам лечения данной категории пациентов.

## Распространенность и факторы риска камнеобразования в желчных протоках после ПДР

Камни в желчных протоках представляют собой достаточно редкое осложнение отдаленного послеоперационного периода ПДР. Актуальность изучения данного вопроса обусловлена тем, что в последние годы значительно расширились показания к ПДР при различных опухолях и улучшилась выживаемость пациентов. Понимание причин образования камней в желчных протоках после ПДР составляет основу их возможной профилактики. Патогенез образования желчных камней после ПДР на сегодняшний день окончательно не изучен, однако считается, что пусковым механизмом служит стриктура билиодigestивного анастомоза [12–14]. На фоне стриктуры анастомоза частота камнеобразования в желчных протоках может достигать 81 % [15].

T. Ito et al. (2018) показали, что билиарные осложнения развились у 3,8 % (28/732) пациентов, перенесших ПДР, в сроки 23,4 (0,7–98,9) месяца. Из них у 11 (39,2 %) были выявлены камни в желчных протоках. При анализе факторов риска было установлено, что у пациентов с диаметром общего печеночного протока (ОПП) < 4 мм билиарные осложнения развивались достоверно чаще, чем при его диаметре  $\geq 4$  мм (27,6 % vs. 1,3 %;  $p < 0,001$ ). Также было отмечено, что билиарные осложнения достоверно чаще встречались после ПДР по поводу опухолей двенадцатиперстной кишки ( $p < 0,001$ ) [7]. Высокая частота билиарных осложнений у пациентов после ПДР по поводу опухолей двенадцатиперстной кишки была отмечена и в другом исследовании [16]. Было установлено, что адъювантная химиотерапия и лучевая терапия, а также наличие несостоятельности билиодigestивного анастомоза не влияют на риск развития холангита и гепатиколитиаза в позднем послеоперационном периоде. Авторы пришли к выводу, что пациентов с диаметром ОПП менее 4 мм необходимо информировать о возможности развития камней в желчных протоках и стриктур анастомоза [7].

H. Zhan et al. (2016) выявили камнеобразование у 1,2 % (6/489) пациентов в отдаленном послеоперационном периоде после ПДР. Как и в ранее цитированном исследовании, основной локализацией опухоли, по поводу которой выполнялась операция, была двенадцатиперстная кишка — 66,7 % (4/6). Озноб и лихорадка отмечались у 100 % пациентов, тогда как желтуха развилась только у трех (50 %). Среднее время выявления камней после ПДР составило  $47,3 \pm 27,8$  месяца [16].

Билиарные осложнения в исследовании A. Hengy et al. (2024) развились у 10,3 % (93/900) пациентов, перенесших ПДР. Частота камнеобразования в желчных протоках составила 3,2 % от общего числа оперированных. Достоверным фактором риска развития поздних билиарных осложнений явилось наличие несостоятельности билиодигестивного анастомоза в раннем послеоперационном периоде (отношение шансов (ОШ) — 2,56; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,42–4,62;  $p = 0,018$ ). Медиана времени до первого эпизода холангита составила 8 (4–16) месяцев после операции. У 44 (47,3 %) пациентов приступы повторялись более двух раз, а необходимость в стационарном лечении возникла у 83 (89,2 %) пациентов [9].

M. Hiyoshi et al. (2016) показали, что поздние билиарные осложнения возникли у 8,1 % (13/161) пациентов после операции. Установлено, что независимым фактором развития билиарных осложнений является соотношение диаметра желчного протока после операции к его диаметру до операции, выраженное в процентах. Данное соотношение было значимо меньше в группе пациентов с поздними билиарными осложнениями по сравнению с группой без осложнений (48,2 % vs. 63,5 %;  $p = 0,0028$ ). Авторы изучили влияние гепатикопластики при первичной операции (расширение ОПП путем продольного разреза его стенки слева на протяжении 5–10 мм). Локализацию разреза слева авторы объясняют анатомической особенностью: левый долевым проток впадает под острым углом, что может создавать дополнительные условия для застоя желчи. Гепатикопластика в целом была выполнена у 27,3 % (44/161) пациентов. Показано, что более длинный разрез при гепатикопластике снижает скорость уменьшения диаметра желчного протока ( $p < 0,0001$ ), тем самым позволяя предотвращать развитие осложнений; однако авторы не приводят пороговое значение необходимой длины разреза, указывая лишь ее среднее значение  $6,1 \pm 1,2$  мм. В группе пациентов с гепатикопластикой поздние билиарные осложнения не встречались, в отличие от пациентов без гепатикопластики, однако различия не достигли статистической значимости (0 % vs. 5 %;  $p = 0,08$ ) [8].

T. Orji et al. (2014) изучали роль особенностей формирования гепатикоюноанастомоза в риске развития билиарных осложнений. Авторы установили, что количество швов и оставление стента при формировании гепатикоюноанастомоза достоверно влияют на риск развития поздних билиарных осложнений.

Так, было показано, что в группе пациентов с количеством швов  $33,2 \pm 8,4$  билиарные осложнения наблюдались чаще по сравнению с пациентами, у которых данный показатель составил  $14,0 \pm 2,3$  (9,4 % vs. 2,9 %;  $p < 0,05$ , соответственно). По мнению авторов, избыточное количество швов на анастомозе создает более выраженную ишемию, которая приводит к развитию стриктуры и камней в протоках [17].

S. Kobayashi et al. (2024) определили, что независимыми факторами риска развития билиарных осложнений после ПДР являются диаметр желчных протоков менее 8,8 мм (ОШ = 7,51; 95% ДИ: 1,75–52,40;  $p = 0,005$ ) и мужской пол (ОШ = 4,05; 95% ДИ: 1,10–19,49;  $p = 0,034$ ) [18].

К предрасполагающим факторам камнеобразования после ПДР относятся застой желчи (вследствие стриктуры анастомоза), остатки шовного материала или клипс, инфекция и рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки [19, 20]. Анатомические изменения после ПДР обуславливают развитие рефлюкса и рецидивирующих инфекций. Сужение анастомоза, инфекция и камнеобразование представляют собой тесно связанные друг с другом процессы [21]. Также известны случаи камнеобразования в желчных протоках на фоне инородных тел, например вокруг рыбной кости [22, 23]. Кроме того, причиной билиарных осложнений может быть стаз вследствие нарушения перистальтики приводящей петли тонкой кишки [24].

Анализ влияния узловых и непрерывных швов при формировании билиодигестивного анастомоза на частоту развития билиарных осложнений после ПДР не выявил статистически значимых различий между ними (2,7 % vs. 4,0 %;  $p = 0,581$ ) [7].

Одной из причин стриктуры билиодигестивного анастомоза может быть ишемия культи анастомозируемого желчного протока. Считается, что выделение культи протока должно составлять не более 5 мм для сохранения достаточного кровоснабжения [16].

Было показано, что повышение уровня щелочной фосфатазы (ОШ = 3,81; 95% ДИ: 1,519–9,553;  $p = 0,004$ ) прямо коррелирует с поздними билиарными осложнениями и является их индикатором. Пороговое значение щелочной фосфатазы выше 410 МЕ/л оказалось достоверным индикатором позднего билиарного осложнения ( $p = 0,041$ ). Авторы установили, что у пациентов с пневмобилией уровень щелочной фосфатазы повышался чаще. На основании этого был сделан вывод о необходимости тщательного контроля уровня щелочной фосфатазы при наличии пневмобилии [25].

### Возможности лечения камней желчных протоков после ПДР с применением малоинвазивных методик

Лечение пациентов с камнями желчных протоков является комплексным и включает консервативные (антибиотикотерапия, детоксикация, противовоспалительная терапия), малоинвазивные и хирургические методы [7].

Повторные хирургические вмешательства сопровождаются высокой частотой осложнений, а их выполнение сопряжено с техническими трудностями, обусловленными спаечным процессом и измененной анатомией после ранее перенесенной операции, в связи с чем предпочтение отдается малоинвазивным методам лечения [16].

Малоинвазивные методы могут быть осуществлены чрескожным и эндоскопическим доступами. Целью в обоих случаях является удаление камней и расширение анастомоза [26].

*Чрескожный доступ* выполняется в условиях отделений интервенционной радиологии опытными специалистами. На первом этапе осуществляется чрескожная чреспеченочная холангиостомия, после чего дилатационный катетер продвигают через билиодигестивный анастомоз. Затем выполняется поэтапное расширение созданного свищевого хода для возможности установки холангиоскопа. Фрагментация камней осуществляется с помощью электрогидравлической или лазерной литотрипсии под непосредственным визуальным контролем через холангиоскоп. Раздробленные фрагменты камней проталкивают в полость кишки через анастомоз; процедуру повторяют до полного очищения полости желчных протоков от камней. В последующем выполняют замену холангиостомы на дренаж меньшего диаметра с пролонгированием дренирования на несколько дней и проводят контрольную холангиографию перед его удалением [26, 27].

При необходимости возможно сочетание чрескожного доступа с баллонной дилатацией анастомоза или протока в несколько этапов. Эффективность сочетанного подхода при полных стриктурах может достигать 87 % [28, 29].

Считается, что несомненными достоинствами чрескожного доступа являются возможность точной навигации под прямым визуальным контролем через холангиоскоп по желчным протокам к конкретному и анастомозу [24], а также возможность использования созданного свищевого хода до полного удаления камней [18, 26]. Чрескожный доступ создает технические условия для удаления остатков шовного материала или клипс, которые могли стать источником камнеобразования [30, 31].

К недостаткам чрескожного доступа следует отнести многоэтапность процедуры, что увеличивает вероятность развития осложнений и удлиняет продолжительность госпитализации. Так, J.H. Lee et al. показали, что количество сеансов, необходимых для полного удаления камней, у 48,6 % пациентов составило от двух до четырех. У 51,5 % (17/33) наблюдались осложнения, а медиана продолжительности госпитализации составила 14 дней [32].

Было показано, что технический успех при чрескожном доступе достигает 100 %, а рецидивы стриктуры встречаются у 38 % пациентов [27].

Эндоскопический доступ на первом этапе выполняется через рот. Эндоскоп продвигается до места билиодигестивного анастомоза, после чего выполняется

его канюляция коническим катетером с последующим расширением просвета. При вколоченных камнях возможно проведение ударно-волновой литотрипсии. После полного очищения от камней проводится холангиография для контроля [26].

*Эндоскопический доступ* является более сложным методом ввиду необходимости его проведения в условиях измененной анатомии после операции, что требует высокой квалификации врача и определенных технических характеристик эндоскопов (длина и другие) [33, 34]. Кроме того, при полной стриктуре анастомоза, когда канюляция протоков технически невыполнима, применение эндоскопического метода становится невозможным. К преимуществам данного доступа относятся менее выраженный болевой синдром, меньшая продолжительность периода до полного удаления камней и госпитализации по сравнению с чрескожным доступом [26].

Известны результаты формирования магнитного компрессионного анастомоза путем комбинации чрескожного и эндоскопического доступов в случаях, когда при полной стриктуре ни один из методов по отдельности не оказался успешным [15].

K. Tsutsumi et al. (2017) провели сравнительное изучение результатов применения чрескожного и эндоскопического доступов (двойной баллонный энтероскоп) для лечения камней желчных протоков после ранее сформированного гепатикоэюноанастомоза у 40 пациентов. Технический успех при чрескожном доступе составил 100 % (8/8), а при эндоскопическом — 91 % (29/32). Трех пациентам, у которых эндоскопическое вмешательство на первом этапе не увенчалось успехом, был успешно применен чрескожный доступ. Результаты показали, что нежелательные явления реже встречались при эндоскопическом доступе (10 % vs. 45 %;  $p = 0,025$ ). Медиана продолжительности стационарного лечения до полного удаления камней также была меньше в группе пациентов после эндоскопического доступа (10 vs. 35 дней;  $p < 0,001$ ). У 32,5 % (13/40) пациентов в отдаленном периоде после удаления камней наблюдались рецидивы камнеобразования в желчных протоках [26].

S. Kobayashi et al. (2024) показали, что билиарные осложнения после ПДР возникали в сроки от 3,3 до 70,9 месяца с момента операции. У 92,3 % пациентов осложнения удалось разрешить с помощью эндоскопического доступа. У остальных были использованы чрескожные методики в сочетании с эндоскопическим по типу «Rendezvous». Четырем пациентам оказалось достаточным проведения баллонной дилатации, у девяти вмешательство завершилось стентированием протока и билиодигестивного анастомоза. Ни одному из пациентов не потребовалась повторная операция [18].

T. Ito et al. (2018) продемонстрировали, что у 82,1 % (23/28) пациентов удалось достичь места билиодигестивного анастомоза эндоскопом, а у 21 (75 %) был достигнут технический и клинический успех. У остальных 7 (25 %) пациентов был успешно

**Таблица.** Распространенность, факторы риска билиарных осложнений в позднем послеоперационном периоде и эффективность лечения  
**Table.** Prevalence, risk factors for biliary complications in the late postoperative period and treatment effectiveness

Авторы <i>Authors</i>	Тип исследования <i>Type of study</i>	<i>n</i>	Частота билиарных осложнений <i>Frequency of biliary complications n (%)</i>	Факторы риска <i>Risk factors</i>	Вид лечения ЭД/ЧД/ПО <i>Type of treatment EA/PA/RO (%)</i>	Технический успех ЭД/ЧД/ПО <i>Technical success EA/PA/RO (%)</i>	Частота рецидивов <i>Recurrence rate (%)</i>
Ogii T. et al. (2014)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	67	—	Количество швов, билиарный стент <i>Number of sutures, biliary stent</i>	—	—	—
Ito T. et al. (2018)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	732	28 (3,8 %)	Диаметр ОПП < 4 мм, опухоли ДПК <i>CHD diameter &lt; 4 mm, duodenal tumors</i>	75/25/0	100/100/—	—
Zhan H. et al. (2016)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	489	6 (1,2 %)	Опухоли ДПК <i>Duodenal tumors</i>	0/0/100	—/—/100	—
Hiyoshi M. et al. (2016)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	161	13 (8,1 %)	Диаметр ОЖП ≤ 15 мм, Соотношение диаметра ОПП до и после операции <i>CBD ≤ 15 mm Ratio of CHD before and after surgery</i>	—	—	—
Henry A. et al. (2024)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	900	93 (10,3 %)	Несостоятельность БДА <i>BDA failure</i>	—	—	—
Kobayashi S. et al. (2024)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	175	13	Мужской пол, диаметр ОПП ≤ 8,8 мм <i>Male gender, CHD diameter ≤ 8.8 mm</i>	100/0/0	92,3/—/—	0 (1,5 года) 0 (1.5 years)
Ito Y. et al. (2018)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	133	28 (21,1 %)	ЩФ — 401 МЕ/л, пневмобилия <i>ALP — 401 IU/L, pneumobilia</i>	—	—	—
Lee J. et al. (2013)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	443	34 (7,8 %)	—	0/100/0	—/100/—	—
Tsutsumi K. et al. (2017)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	40	—	—	8/32/0	91/100/—	32,5 %
Itokawa F. et al. (2014)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	28	—	—	100/0/0	92,8/—/—	—
Duconseil P. et al. (2014)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	397	17 (4,3 %)	Диаметр ОПП ≤ 4 мм <i>CHD diameter ≤ 4 mm</i>	59/35/0	70/50/—	—
House M.C. et al. (2006)	Ретроспективный <i>Retrospective</i>	1595	42 (2,6 %)	Билиарный стент <i>Biliary stent</i>	0/95/5	—/100/100	9 %

**Примечание:** ОПП — общий печеночный проток, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ОЖП — общий желчный проток, БДА — билиодigestивный анастомоз, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭД — эндоскопический доступ, ЧД — чрескожный доступ, ПО — повторная операция.  
**Note:** CHD — common hepatic duct, CBD — common bile duct, BDA — biliodigestive anastomosis, ALP — alkaline phosphatase, EA — endoscopic access, PA — percutaneous access, RO — reoperation.

использован чрескожный доступ. Таким образом, случаев открытой повторной операции не потребовалось [7].

В таблице представлены обобщающие данные исследований, посвященных билиарным осложнениям позднего послеоперационного периода.

## Заключение

Камни желчных протоков являются достаточно редким осложнением позднего послеоперационного периода ПДР, требующим оказания высококвалифицированной хирургической помощи, в том числе малоинвазивной. Выбор малоинвазивного метода лечения пациентов с камнями желчных протоков после ПДР зависит от квалификации специалистов и технической оснащенности лечебного учреждения.

Эндоскопический доступ характеризуется быстрым достижением клинического успеха, меньшей частотой осложнений и продолжительностью госпитализации, однако обладает более низкой

частотой технического успеха в условиях измененной после ПДР анатомии.

Чрескожный доступ является высокоэффективным методом малоинвазивного лечения поздних билиарных осложнений после ПДР, который можно применять в качестве первого этапа или у пациентов после неудачного эндоскопического вмешательства. При полной стриктуре анастомоза возможно сочетание этих двух доступов как альтернатива повторной открытой операции.

Использование рассасывающегося шовного материала, минимизация количества швов при формировании билиодигестивного анастомоза, применение гепатикопластики и предотвращение излишней мобилизации желчного протока могут служить мерами профилактики гепатиколитиаза после панкреатодуоденальной резекции.

Необходимо более детальное изучение данного вопроса с целью поиска возможных путей профилактики и совершенствования методов лечения этого редкого осложнения.

## Литература / References

1. Yoon Y.S., Lee W., Kang C.M., Hong T., Shin S.H., Lee J.W., et al.; for Korean Study Group on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (K-MIPS). Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumors: A randomized clinical trial. *Int J Surg*. 2024;110(11):7011–9. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002035
2. Kuriyama N., Fujii T., Kaluba B., Sakamoto T., Komatsubara H., Noguchi D., et al. Short-term surgical outcomes of open, laparoscopic, and robot-assisted pancreatoduodenectomy: A comparative, single-center, retrospective study. *Asian J Endosc Surg*. 2025;18(1):e13397. DOI: 10.1111/ases.13397
3. Joseph N., Varghese C., Lucocq J., McGuinness M.J., Tingle S., Marchegiani G., et al. Network meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials comparing robotic, laparoscopic, and open pancreatoduodenectomy. *Ann Surg Open*. 2024;5(4):e507. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000507
4. Grego A., Friziero A., Serafini S., Belluzzi A., Moletta L., Saadeh L.M., et al. Does pancreatic fistula affect long-term survival after resection for pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5803. DOI: 10.3390/cancers13225803
5. Pathanki A.M., Attard J.A., Bradley E., Powell-Brett S., Dasari B.V.M., Isaac J.R., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020;11(2):20–31. DOI: 10.4291/wjgp.v11.i2.20
6. Bock E.A., Hurtuk M.G., Shoup M., Aranha G.V. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(5):914–9. DOI: 10.1007/s11605-011-1805-2
7. Ito T., Sugiura T., Okamura Y., Yamamoto Y., Ashida R., Aramaki T., et al. Late benign biliary complications after pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2018;163(6):1295–300. DOI: 10.1016/j.surg.2018.02.015
8. Hiyoshi M., Wada T., Tsuchimochi Y., Hamada T., Yano K., Imamura N., et al. Late hepaticoplasty prevents cholangitis after pancreaticoduodenectomy in patients with small bile ducts. *Int J Surg*. 2016;35:7–12. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.08.003
9. Henry A.C., Salaheddine Y., Holster J.J., Daamen L.A., Bruno M.J., Derksen W.J.M., et al. Late cholangitis after pancreatoduodenectomy: A common complication with or without anatomical biliary obstruction. *Surgery*. 2024;176(4):1207–14. DOI: 10.1016/j.surg.2024.06.044
10. Chen Y.I., Levy M.J., Moreels T.G., Hajijeve G., Will U., Artifon E.L., et al. An international multicenter study comparing EUS-guided pancreatic duct drainage with enteroscopy-assisted endoscopic retrograde pancreatography after Whipple surgery. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):170–7. DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.031
11. Matsushita M., Koyabu M., Nishio A., Seki T., Okazaki K. Techniques of ERCP with a conventional endoscope in pancreatoduodenectomy anatomy. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(4):747–8. DOI: 10.1016/j.gie.2017.05.007
12. Melis M., Marcon F., Masi A., Pinna A., Sarpel U., Miller G., et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: Risk vs. benefits. *HPB (Oxford)*. 2012;14(9):583–8. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00484.x
13. House M.G., Cameron J.L., Schulick R.D., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J., et al. Incidence and outcome of biliary strictures after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;243(5):571–6. DOI: 10.1097/01.sla.0000216285.07069.fc
14. Kirschbaum-Rubin S. Flores-Ortega D. Multiple biliary stones: A rare long-term complication after Whipple procedure. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2022;55(2):e-169892. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.169892
15. Oh H.C. Percutaneous transhepatic cholangioscopy in bilioenteric anastomosis stricture. *Clin Endosc*. 2016;49(6):530–2. DOI: 10.5946/ce.2016.125
16. Zhan H.X., Wang L., Zhang G.Y., Li Z.Y., Hu S.Y., Zhang Z.L. Rare long-term complications following pancreaticoduodenectomy: Biliary and pancreatic lithiasis. *Current Signal Transduction Therapy*. 2016;11(1):23–7. DOI: 10.2174/1574362410666150528001636
17. Orii T., Karasawa Y., Kitahara H., Yoshimura M., Okumura M. Technical procedures causing biliary complications after hepaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(135):1857–62.
18. Kobayashi S., Nakahara K., Umezawa S., Ida K., Tsuchihashi A., Koizumi S., et al. Benign hepaticojejunostomy strictures after pancreatoduodenectomy. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):293. DOI: 10.1186/s12876-024-03388-4
19. Duconseil P., Turrini O., Ewald J., Berdah S.V., Moutardier V., Delperio J.R. Biliary complications after pancreaticoduodenectomy: Skinny bile ducts are surgeons' enemies. *World J Surg*. 2014;38(11):2946–51. DOI: 10.1007/s00268-014-2698-5

20. *Salaheddine Y., Henry A.C., Daamen L.A., Derksen W.J.M., van Lienden K.P., Molenaar I.Q., et al.* Risk factors for cholangitis after pancreatoduodenectomy: A systematic review. *Dig Dis Sci.* 2023;68(7):3158–66. DOI: 10.1007/s10620-023-07929-x
21. *Li Z., Cui N., Chen L.* Treatment experience of subsequent complications after Roux-en-Y biliojejunostomy. *Eur Surg Res.* 2009;43(1):34–8. DOI: 10.1159/000216521
22. *Sakakida T., Sato H., Doi T., Kawakami T., Nakat-sugawa Y., Nishimura K., et al.* A bile duct stone formation around a fish bone as a nidus after pancreatoduodenectomy. *Case Rep Gastroenterol.* 2018;12(1):69–75. DOI: 10.1159/000486191
23. *Ishikawa T., Kawashima H., Ohno E., Nakamura M., Yamada S., Hayashi M., et al.* Endoscopic removal of a fish bone piercing the bile duct after pancreaticoduodenectomy. *Endoscopy.* 2021;53(5):E164–5. DOI: 10.1055/a-1224-3724
24. *Pannala R., Brandabur J.J., Gan S.I., Gluck M., Irani S., Patterson D.J., et al.* Afferent limb syndrome and delayed GI problems after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: Single-center, 14-year experience. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(2):295–302. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.029
25. *Ito Y., Abe Y., Kitago M., Itano O., Kitagawa Y.* Predictive factors of late cholangitis in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):19. DOI: 10.1186/s12957-017-1301-6
26. *Tsutsumi K., Kato H., Yabe S., Mizukawa S., Seki H., Akimoto Y., et al.* A comparative evaluation of treatment methods for bile duct stones after hepaticojejunostomy between percutaneous transhepatic cholangioscopy and peroral, short double-balloon enteroscopy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(1):54–67. DOI: 10.1177/1756283X16674633
27. *Angileri S.A., Gorga G., Tortora S., Avriilingi M., Petrillo M., Ierardi A.M., et al.* Biliary injuries after pancreatic surgery: Interventional radiology management. *Gland Surg.* 2019;8(2):141–9. DOI: 10.21037/ga.2019.01.05
28. *DePietro D.M., Shlansky-Goldberg R.D., Soulen M.C.* Long-term outcomes of a benign biliary stricture protocol. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26:1032–9. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.03.002
29. *Janssen J.J., van Delden O.M., van Lienden K.P.* Percutaneous balloon dilatation and long-term drainage as treatment of anastomotic and nonanastomotic benign biliary strictures. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1559–67. DOI: 10.1007/s00270-014-0836-y
30. *Lim J.U., Joo K.R., Cha J.M., Shin H.P., Lee J.I., Park J.J., et al.* Needle-knife fistulotomy with percutaneous transhepatic cholangioscopy for managing complete bilioenteric anastomosis occlusion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24(1):e10–2. DOI: 10.1097/SLE.0b013e31828e4000
31. *Kao K.T., Batra B.* Single-balloon-assisted ERCP with electrohydraulic lithotripsy for the treatment of a bile duct stone in a patient with a hepaticojejunostomy. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(6):1173. DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.1022
32. *Lee J.H., Kim H.W., Kang D.H., Choi C.W., Park S.B., Kim S.H., et al.* Usefulness of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for removal of difficult common bile duct stones. *Clin Endosc.* 2013;46(1):65–70. DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.65
33. *Siddiqui A., Chaaya A., Shelton C., Marmion J., Kowalski T., Loren D.* Utility of the short double-balloon enteroscope to perform pancreaticobiliary interventions in patients with surgically altered anatomy in a US Multicenter Study. *Dig Dis Sci.* 2013;58(3):858–64. DOI: 10.1007/s10620-012-2385-z
34. *Itokawa F., Itoi T., Ishii K., Sofuni A., Moriyasu F.* Single- and double-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Roux-en-Y plus hepaticojejunostomy anastomosis and Whipple resection. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 2:136–43. DOI: 10.1111/den.12254

### Сведения об авторе

**Егоров Василий Иванович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.  
 Контактная информация: drvasiliy21@gmail.com; 420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>

### Information about the author

**Vasiliy I. Egorov** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Oncology, Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary.  
 Contact information: drvasiliy21@gmail.com; 420000, Kazan, Butlerova str., 49.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>

Поступила: 07.01.2025 Принята: 09.09.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
 Submitted: 07.01.2025 Accepted: 09.09.2025 Published: 20.12.2025



# Bile Ducts Stones After Pancreatoduodenal Resection: Risk Factors and Treatment

Vasiliy I. Egorov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russian Federation

Pancreatoduodenectomy (PDR) is the primary surgical treatment for periampullary malignancies. Late complications after PDR occur in 31.5 % of cases. The most serious of these are biliary anastomotic strictures and bile duct stone formation (biliary complications), which can occur in up to 10.2 %.

**Aim:** to analyze the literature concerning the causes of biliary complications, particularly stone formation in the bile ducts after PDR, and the treatment methods for these patients.

**Key points.** Predisposing factors for stone formation after PDR include bile stasis (due to anastomotic stricture), remnants of suture material or clips, infection, and reflux of intestinal contents into the bile ducts. The choice of a minimally invasive treatment method for patients with bile duct stones after PDR depends on the qualifications of specialists and the technical resources of the medical institution. The endoscopic approach is characterized by rapid clinical success and shorter hospitalization but has a lower technical success rate due to altered anatomy. Percutaneous access is a highly effective minimally invasive treatment for late biliary complications, which can be used as a first-line option or in cases where endoscopic intervention has failed. The use of absorbable suture material, minimizing the number of anastomotic sutures, various hepaticoplasty techniques, and avoiding excessive bile duct mobilization may help prevent stone formation after pancreaticoduodenectomy.

**Conclusion.** Bile duct stones as a complication of the late postoperative period of PDR require highly qualified surgical care, including minimally invasive techniques. Further research is needed to identify possible ways to prevent and improve treatment methods for biliary complications of postpartum biliary reflux.

**Keywords:** pancreatoduodenectomy, bile duct stones, cholangitis, biliodigestive anastomosis stricture, mechanical jaundice, pancreatic head cancer

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

**For citation:** Egorov V.I. Bile Ducts Stones After Pancreatoduodenal Resection: Risk Factors and Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):35–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-35-41>

## Камни в желчных протоках после панкреатодуоденальной резекции: причины и лечение

В.И. Егоров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является основным методом хирургического лечения злокачественных новообразований периапулярной зоны. Поздние осложнения после ПДР встречаются в 31,5 % случаев. Наиболее серьезными из них являются стриктуры билиодигестивного анастомоза и образование камней в желчных протоках (билиарные осложнения), частота которых может достигать 10,2 %.

**Цель данного обзора** — анализ литературы, посвященной причинам развития билиарных осложнений, включая образование камней в желчных протоках после ПДР, и методам лечения таких пациентов.

**Основные положения.** К предрасполагающим факторам камнеобразования после ПДР относятся застой желчи (вследствие стриктуры анастомоза), остатки шовного материала или клипс, инфекция и рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки. Выбор малоинвазивного метода лечения пациентов с камнями желчных протоков после ПДР зависит от квалификации специалистов и технической оснащенности медицинского учреждения. Эндоскопический доступ характеризуется быстрым достижением клинического успеха и меньшей продолжительностью госпитализации, однако обладает более низкой частотой технического успеха в условиях измененной анатомии. Чрескожный доступ представляет собой высокоэффективный метод малоинвазивного лечения поздних билиарных осложнений, может применяться в качестве первого этапа или у пациентов после неудачного эндоскопического вмешательства. Использование рассасывающегося

шовного материала, минимизация количества швов при формировании анастомоза, применение различных вариантов гепатикопластики и предотвращение излишней мобилизации желчного протока могут служить мерами профилактики камнеобразования после панкреатодуоденальной резекции.

**Заключение.** Камни желчных протоков как осложнение позднего послеоперационного периода ПДР требуют оказания высококвалифицированной хирургической помощи, в том числе малоинвазивной. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска возможных путей профилактики и совершенствования методов лечения билиарных осложнений ПДР.

**Ключевые слова:** панкреатодуоденальная резекция, камни желчных протоков, холангит, стриктуры билиодигестивного анастомоза, механическая желтуха, рак головки поджелудочной железы

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Егоров В.И. Камни в желчных протоках после панкреатодуоденальной резекции: причины и лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):35–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-35-41>

## Introduction

Pancreatoduodenectomy (PDR) is the primary surgical method for treating malignant neoplasms of the periampullary region [1]. This operation is highly invasive and is associated with a significant rate of postoperative complications and mortality — up to 63 % and 2–6 %, respectively [2, 3].

Early postoperative complications hinder the administration of adjuvant chemotherapy or significantly delay its initiation, thereby worsening long-term treatment outcomes [4].

Complications following PDR can occur not only in the early but also in the late postoperative period. Late complications of PDR are observed in up to 31.5 % of cases and are often associated with functional impairments characteristic of this surgery — namely, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency [5, 6].

Among the most serious late complications of PDR are biliary complications (strictures of the biliodigestive anastomosis, formation of bile duct stones), the incidence of which can reach 10.2 % [7–9].

Management of patients with bile duct stones after PDR is the prerogative of specialized centers, as significant anatomical alterations in the pancreatoduodenal zone following this surgery can pose serious challenges for performing minimally invasive procedures and surgical interventions [10, 11].

To date, very few studies have been published on the treatment methods for patients with bile duct stones after PDR, and there are no established guidelines on this issue.

**The aim of this review** is to analyze the literature concerning the causes of biliary complications, specifically stone formation in the bile ducts after PDR, and the treatment approaches for this patient category.

## Incidence and risk factors for bile duct stone formation after PDR

Bile duct stones represent a rare complication of the late postoperative period after PDR. The relevance of studying this issue is also underscored by the recent expansion of indications for PDR for various tumors and improved patient survival. Understanding the causes of bile duct stone formation after PDR may form the basis for potential prevention. The pathogenesis of biliary stone formation after PDR is not yet fully understood; however, it is believed that the triggering mechanism is a stricture of the biliodigestive anastomosis [12–14]. Against the background of anastomotic stricture, the incidence of stone formation in the bile ducts can reach 81 % [15].

T. Ito et al. (2018) demonstrated that biliary complications developed in 3.8 % (28/732) of patients who underwent PDR, at a median time of 23.4 (0.7–98.9) months. Among these, stones in the bile ducts were identified in 11 (39.2 %). Risk factor analysis revealed that patients with a common hepatic duct (CHD) diameter of < 4 mm developed biliary complications significantly more often than those with a diameter  $\geq$  4 mm (27.6 % vs. 1.3 %;  $p < 0.001$ ). It was also noted that biliary complications occurred significantly more frequently after PDR for duodenal tumors ( $p < 0.001$ ) [7]. A high incidence of biliary complications in patients after PDR for duodenal tumors was also reported in another study [16]. It was established that adjuvant chemotherapy and radiotherapy, as well as the presence of biliodigestive anastomotic leakage, did not affect the risk of developing cholangitis and hepatolithiasis in the late postoperative period. The authors concluded that patients with a CHD diameter of less than 4 mm should be informed about the

possibility of developing bile duct stones and anastomotic strictures [7].

H. Zhan et al. (2016) showed that stone formation occurs in 1.2 % (6/489) of patients in the late postoperative period after PDR. As in the previous study, the primary tumor location leading to surgery was the duodenum – 66.7 % (4/6). Chills and fever were noted in 100 % of patients, whereas jaundice developed in only three (50 %). The mean time to detect stones after PDR was  $47.3 \pm 27.8$  months [16].

A. Henry et al. (2024) found that biliary complications developed in 10.3 % (93/900) of patients who underwent PDR. The incidence of bile duct stone formation was 3.2 % of the total number operated on. A significant risk factor for the development of late biliary complications was the presence of biliodigestive anastomotic leakage in the early postoperative period (odds ratio (OR) – 2.56; 95% confidence interval (CI): 1.42–4.62;  $p = 0.018$ ). The median time to the first episode of cholangitis was 8 months (4–16) after surgery. In 44 (47.3 %) patients, attacks recurred more than twice, and 83 (89.2 %) patients required hospitalization [9].

In the study by M. Hiyoshi et al. (2016), late biliary complications occurred in 8.1 % (13/161) of patients after surgery. It was found that an independent factor for the development of biliary complications was the ratio of the postoperative bile duct diameter to its preoperative diameter, expressed as a percentage. This ratio was significantly lower in the group of patients with late biliary complications compared to the group without complications (48.2 % vs. 63.5 %;  $p = 0.0028$ ). The authors investigated the impact of hepato-plasty during the primary surgery (expansion of the common hepatic duct via a longitudinal incision along its left wall for 5–10 mm). The left-sided incision location was explained by an anatomical feature: the left hepatic duct joins at an acute angle, which may create additional conditions for bile stasis. Hepato-plasty was performed overall in 27.3 % (44/161) of patients. It was shown that a longer incision during hepato-plasty reduced the rate of decrease in bile duct diameter ( $p < 0.0001$ ), thereby helping to prevent complications; however, the authors did not provide a threshold value for the required incision length, citing only its mean value of  $6.1 \pm 1.2$  mm. In the group of patients who underwent hepato-plasty, late biliary complications did not occur, unlike in patients without hepato-plasty, although the difference did not reach statistical significance (0 % vs. 5 %;  $p = 0.08$ ) [8].

T. Orii et al. (2014) studied the role of technical aspects of hepaticojejunostomy formation in the risk of biliary complications. The authors established that the number of sutures and the placement of a

stent during hepaticojejunostomy formation significantly influence the risk of late biliary complications. Thus, it was shown that in the group of patients with  $33.2 \pm 8.4$  sutures, biliary complications were observed more frequently compared to patients with  $14.0 \pm 2.3$  sutures (9.4 % vs. 2.9 %;  $p < 0.05$ , respectively). According to the authors, an excessive number of sutures at the anastomosis creates more pronounced ischemia, which leads to the development of strictures and duct stones [17].

S. Kobayashi et al. (2024) determined that independent risk factors for biliary complications after PDR are a bile duct diameter of less than 8.8 mm (OR = 7.51; 95% CI: 1.75–52.40;  $p = 0.005$ ) and male sex (OR = 4.05; 95% CI: 1.10–19.49;  $p = 0.034$ ) [18].

Predisposing factors for stone formation after PDR include bile stasis (due to anastomotic stricture), residual suture material or clips, infection, and reflux of intestinal contents into the bile ducts [19, 20]. Anatomical changes after PDR contribute to the development of reflux and recurrent infections. Anastomotic narrowing, infection, and stone formation are closely interrelated processes [21]. Cases of bile duct stone formation around foreign bodies, such as fish bones, are also known [22, 23]. Furthermore, causes of biliary complications can include stasis due to impaired peristalsis of the afferent loop of the small intestine [24].

Analysis of the influence of interrupted and continuous sutures in the formation of biliodigestive anastomosis on the incidence of biliary complications after PDR did not reveal statistically significant differences between them (2.7 % vs. 4.0 %;  $p = 0.581$ ) [7].

One cause of biliodigestive anastomotic stricture may be ischemia of the anastomosed bile duct stump. It is believed that the mobilization of the duct stump should not exceed 5 mm to preserve adequate blood supply [16].

It has been shown that elevated alkaline phosphatase levels (OR = 3.81; 95% CI: 1.519–9.553;  $p = 0.004$ ) directly correlate with late biliary complications and serve as an indicator thereof. A threshold alkaline phosphatase value above 410 IU/L was a significant indicator of late biliary complication ( $p = 0.041$ ). The authors established that alkaline phosphatase levels were more frequently elevated in patients with pneumobilia. Based on this, it was concluded that careful monitoring of alkaline phosphatase levels is necessary in the presence of pneumobilia [25].

#### Treatment options for bile duct stones after PDR using minimally invasive techniques

Treatment of patients with bile duct stones is comprehensive and includes conservative methods

(antibiotic therapy, detoxification, anti-inflammatory therapy), minimally invasive interventions, and surgical methods [7].

Repeat surgical interventions are associated with a high complication rate, and their performance is fraught with technical difficulties due to adhesions and altered anatomy following the previous surgery, which is why preference is given to minimally invasive treatment methods [16].

Minimally invasive methods can be performed via percutaneous and endoscopic approaches. The goal in both cases is stone removal and anastomotic dilation [26].

*The percutaneous approach* is performed in interventional radiology departments by experienced specialists. The first stage involves percutaneous transhepatic cholangiostomy, after which a dilatation catheter is advanced through the biliodigestive anastomosis. Subsequently, stepwise dilation of the created fistula tract is performed to allow for the insertion of a cholangioscope. Stone fragmentation is achieved using electrohydraulic or laser lithotripsy under direct visual control via the cholangioscope. The fragmented stone pieces are pushed through the anastomosis into the intestinal lumen; the procedure is repeated until the bile duct cavity is completely cleared of stones. Following this, the cholangiostomy tube is replaced with a smaller diameter drain, drainage is prolonged for several days, and a control cholangiography is performed before its removal [26, 27].

If necessary, the percutaneous approach can be combined with balloon dilation of the anastomosis or duct in several stages. The efficacy of the combined approach for complete strictures can reach 87 % [28, 29].

The undeniable advantages of the percutaneous approach are considered to be the possibility of precise navigation under direct visual control via the cholangioscope along the bile ducts to the calculus and the anastomosis [24], as well as the ability to utilize the created fistula tract until complete stone removal [18, 26]. The percutaneous approach creates technical conditions for removing residual suture material or clips that may have served as a nidus for stone formation [30, 31].

Disadvantages of the percutaneous approach include the multistage nature of the procedure, which increases the likelihood of complications and prolongs the duration of hospitalization. For instance, J.H. Lee et al. showed that the number of sessions required for complete stone removal ranged from two to four in 48.6 % of patients. Complications were observed in 51.5 % (17/33), and the median hospitalization duration was 14 days [32].

It has been shown that technical success with the percutaneous approach reaches 100 %, and stricture recurrence occurs in 38 % of patients [27].

*The endoscopic approach* is initially performed transorally. The endoscope is advanced to the site of the biliodigestive anastomosis, after which it is cannulated with a tapered catheter followed by dilation of the lumen. For impacted stones, shockwave lithotripsy may be performed. After complete stone clearance, cholangiography is performed for control [26].

The endoscopic approach is a more complex method due to the necessity of performing it in the setting of altered postoperative anatomy, which requires high physician skill and specific technical characteristics of the endoscopes (length, etc.) [33, 34]. Furthermore, in cases of complete anastomotic stricture where duct cannulation is technically impossible, the application of the endoscopic method becomes unfeasible. Advantages of this approach include less pronounced pain, a shorter time to complete stone removal, and shorter hospitalization compared to the percutaneous approach [26].

Results of forming a magnetic compression anastomosis by combining percutaneous and endoscopic approaches in cases where neither method alone was successful for complete strictures are known [15].

K. Tsutsumi et al. (2017) conducted a comparative study of the results of using percutaneous and endoscopic approaches (double-balloon enteroscope) for treating bile duct stones after previously formed hepaticojejunostomy in 40 patients. Technical success with the percutaneous approach was 100 % (8/8), and with the endoscopic approach — 91 % (29/32). Three patients for whom endoscopic intervention was initially unsuccessful underwent successful percutaneous access. The results showed that adverse events were less frequent with the endoscopic approach (10 % vs. 45 %;  $p = 0.025$ ). The median duration of inpatient treatment until complete stone removal was also shorter in the group of patients after the endoscopic approach (10 vs. 35 days;  $p < 0.001$ ). In 32.5 % (13/40) of patients, recurrence of bile duct stone formation was observed in the long term after stone removal [26].

S. Kobayashi et al. (2024) showed that biliary complications after PDR occurred between 3.3 and 70.9 months postoperatively. In 92.3 % of patients, complications were successfully resolved using the endoscopic approach. In the remaining cases, percutaneous techniques were used in combination with the endoscopic approach via a rendezvous technique. Balloon dilation alone was sufficient for four patients, while nine patients underwent duct and biliodigestive anastomosis stenting. None of the patients required repeat surgery [18].

T. Ito et al. (2018) demonstrated that in 82.1 % (23/28) of patients, the biliodigestive anastomosis site was reached endoscopically, and technical and clinical success was achieved in 21 (75 %). In the

**Table.** Prevalence, risk factors for biliary complications in the late postoperative period and treatment effectiveness

Authors Авторы	Type of study Тип исследования	n	Frequency of biliary complications Частота билиарных осложнений n (%)	Risk factors Факторы риска	Type of treatment EA/PA/RO Вид лечения ЭД/ЧД/ПО (%)	Technical success EA/PA/RO Технический успех ЭД/ЧД/ПО (%)	Recurrence rate Частота рецидивов (%)
Orii T. et al. (2014)	Retrospective Ретроспективный	67	–	Number of sutures, biliary stent Количество швов, билиарный стент	–	–	–
Ito T. et al. (2018)	Retrospective Ретроспективный	732	28 (3.8 %)	CHD diameter $\leq$ 4 mm, duodenal tumors Диаметр ОПП $\leq$ 4 мм, опухоли ДПК	75/25/0	100/100/–	–
Zhan H. et al. (2016)	Retrospective Ретроспективный	489	6 (1.2 %)	Duodenal tumors Опухоли ДПК	0/0/100	–/–/100	–
Hiyoshi M. et al. (2016)	Retrospective Ретроспективный	161	13 (8.1 %)	CBD $\leq$ 15 mm Ratio of CHD before and after surgery Диаметр ОЖП $\leq$ 15 мм, Соотношение диаметра ОПП до и после операции	–	–	–
Henry A. et al. (2024)	Retrospective Ретроспективный	900	93 (10.3 %)	BDA failure Несостоятельность БДА	–	–	–
Kobayashi S. et al. (2024)	Retrospective Ретроспективный	175	13	Male gender, CHD diameter $\leq$ 8.8 mm Мужской пол, диаметр ОПП $\leq$ 8,8 мм	100/0/0	92,3/–/–	0 (1.5 years) 0 (1,5 года)
Ito Y. et al. (2018)	Retrospective Ретроспективный	133	28 (21.1 %)	ALP – 401 IU/L, pneumobilia ЩФ – 401 МЕ/л, пневмобилия	–	–	–
Lee J. et al. (2013)	Retrospective Ретроспективный	443	34 (7.8 %)	–	0/100/0	–/100/–	–
Tsutsumi K. et al. (2017)	Retrospective Ретроспективный	40	–	–	8/32/0	91/100/–	32.5 %
Itokawa F. et al. (2014)	Retrospective Ретроспективный	28	–	–	100/0/0	92.8/–/–	–
Duconseil P. et al. (2014)	Retrospective Ретроспективный	397	17 (4.3 %)	CHD diameter $\leq$ 4 mm Диаметр ОПП $\leq$ 4 мм	59/35/0	70/50/–	–
House M.G. et al. (2006)	Retrospective Ретроспективный	1595	42 (2.6 %)	Biliary stent Билиарный стент	0/95/5	–/100/100	9 %

**Note:** CHD – common hepatic duct, CBD – common bile duct, BDA – biliary anastomosis, ALP – alkaline phosphatase, EA – endoscopic access, PA – percutaneous access, RO – reoperation.

**Примечание:** ОПП – общий печеночный проток, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ОЖП – общий желчный проток, БДА – билиодigestивный анастомоз, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭД – эндоскопический доступ, ЧД – чрескожный доступ, ПО – повторная операция.

remaining seven (25 %) patients, the percutaneous approach was successfully used. Thus, no cases required open reoperation [7].

The Table presents summarized data from studies dedicated to late postoperative biliary complications.

## Conclusion

In conclusion, it should be noted that bile duct stones are a rare complication of the late postoperative period following pancreatoduodenectomy, but one that requires the provision of highly skilled minimally invasive or surgical care. The choice of minimally invasive treatment method for patients with bile duct stones after pancreatoduodenectomy depends on the expertise of specialists and the technical equipment of the medical institution.

The endoscopic approach is characterized by rapid achievement of clinical success, a lower complication rate, and shorter hospitalization duration;

however, it has a lower technical success rate in the setting of altered anatomy.

The percutaneous approach is a highly effective method for the minimally invasive treatment of late biliary complications after pancreatoduodenectomy, which can be used as a first-line option or in patients after failed endoscopic intervention. In cases of complete anastomotic stricture, a combination of these two approaches is possible as an alternative to repeat open surgery.

The use of absorbable suture material, minimizing the number of sutures during biliodigestive anastomosis formation, employing hepatoplasty, and preventing excessive mobilization of the bile duct may serve as preventive measures against hepatolithiasis after pancreatoduodenectomy.

Further detailed study of this issue is necessary to identify potential preventive strategies and improve treatment methods for this rare complication.

## References / Литература

1. Yoon Y.S., Lee W., Kang C.M., Hong T., Shin S.H., Lee J.W., et al.; for Korean Study Group on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (K-MIPS). Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumors: A randomized clinical trial. *Int J Surg*. 2024;110(11):7011–9. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002035
2. Kuriyama N., Fujii T., Kaluba B., Sakamoto T., Komatsubara H., Noguchi D., et al. Short-term surgical outcomes of open, laparoscopic, and robot-assisted pancreatoduodenectomy: A comparative, single-center, retrospective study. *Asian J Endosc Surg*. 2025;18(1):e13397. DOI: 10.1111/ases.13397
3. Joseph N., Varghese C., Lucocq J., McGuinness M.J., Tingle S., Marchegiani G., et al. Network meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials comparing robotic, laparoscopic, and open pancreatoduodenectomy. *Ann Surg Open*. 2024;5(4):e507. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000507
4. Grego A., Friziero A., Serafini S., Belluzzi A., Moletta L., Saadeh L.M., et al. Does pancreatic fistula affect long-term survival after resection for pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5803. DOI: 10.3390/cancers13225803
5. Pathanki A.M., Attard J.A., Bradley E., Powell-Brett S., Dasari B.V.M., Isaac J.R., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020;11(2):20–31. DOI: 10.4291/wjgp.v11.i2.20
6. Bock E.A., Hurtuk M.G., Shoup M., Aranha G.V. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(5):914–9. DOI: 10.1007/s11605-011-1805-2
7. Ito T., Sugiura T., Okamura Y., Yamamoto Y., Ashida R., Aramaki T., et al. Late benign biliary complications after pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2018;163(6):1295–300. DOI: 10.1016/j.surg.2018.02.015
8. Hiyoshi M., Wada T., Tsuchimochi Y., Hamada T., Yano K., Imamura N., et al. Late benign biliary complications after pancreaticoduodenectomy in patients with small bile ducts. *Int J Surg*. 2016;35:7–12. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.08.003
9. Henry A.C., Salaheddine Y., Holster J.J., Daamen L.A., Bruno M.J., Derksen W.J.M., et al. Late cholangitis after pancreatoduodenectomy: A common complication with or without anatomical biliary obstruction. *Surgery*. 2024;176(4):1207–14. DOI: 10.1016/j.surg.2024.06.044
10. Chen Y.I., Levy M.J., Moreels T.G., Hajijeve G., Will U., Artifon E.L., et al. An international multicenter study comparing EUS-guided pancreatic duct drainage with enteroscopy-assisted endoscopic retrograde pancreatography after Whipple surgery. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):170–7. DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.031
11. Matsushita M., Koyabu M., Nishio A., Seki T., Okazaki K. Techniques of ERCP with a conventional endoscope in pancreatoduodenectomy anatomy. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(4):747–8. DOI: 10.1016/j.gie.2017.05.007
12. Melis M., Marcon F., Masi A., Pinna A., Sarpel U., Miller G., et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: Risk vs. benefits. *HPB (Oxford)*. 2012;14(9):583–8. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00484.x
13. House M.G., Cameron J.L., Schulick R.D., Campbell K.A., Sauter P.K., Coleman J., et al. Incidence and outcome of biliary strictures after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;243(5):571–6. DOI: 10.1097/01.sla.0000216285.07069.fc
14. Kirschbaum-Rubin S., Flores-Ortega D. Multiple biliary stones: A rare long-term complication after Whipple procedure. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2022;55(2):e-169892. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.169892
15. Oh H.C. Percutaneous transhepatic cholangioscopy in bilioenteric anastomosis stricture. *Clin Endosc*. 2016;49(6):530–2. DOI: 10.5946/ce.2016.125
16. Zhan H.X., Wang L., Zhang G.Y., Li Z.Y., Hu S.Y., Zhang Z.L. Rare long-term complications following pancreaticoduodenectomy: Biliary and pancreatic lithiasis. *Current Signal Transduction Therapy*. 2016;11(1):23–7. DOI: 10.2174/1574362410666150528001636
17. Orii T., Karasawa Y., Kitahara H., Yoshimura M., Okumura M. Technical procedures causing biliary complications after hepaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(135):1857–62.
18. Kobayashi S., Nakahara K., Umezawa S., Ida K., Tsuchihashi A., Koizumi S., et al. Benign hepaticojejunostomy strictures after pancreatoduodenectomy. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):293. DOI: 10.1186/s12876-024-03388-4
19. Duconseil P., Turrini O., Ewald J., Berdah S.V., Moutardier V., Delperio J.R. Biliary complications after pancreaticoduodenectomy: Skinny bile ducts are surgeons' enemies. *World J Surg*. 2014;38(11):2946–51. DOI: 10.1007/s00268-014-2698-5

20. *Salaheddine Y., Henry A.C., Daamen L.A., Derksen W.J.M., van Lienden K.P., Molenaar I.Q., et al.* Risk factors for cholangitis after pancreatoduodenectomy: A systematic review. *Dig Dis Sci.* 2023;68(7):3158–66. DOI: 10.1007/s10620-023-07929-x
21. *Li Z., Cui N., Chen L.* Treatment experience of subsequent complications after Roux-en-Y biliojejunostomy. *Eur Surg Res.* 2009;43(1):34–8. DOI: 10.1159/000216521
22. *Sakakida T., Sato H., Doi T., Kawakami T., Nakatsugawa Y., Nishimura K., et al.* A bile duct stone formation around a fish bone as a nidus after pancreatoduodenectomy. *Case Rep Gastroenterol.* 2018;12(1):69–75. DOI: 10.1159/000486191
23. *Ishikawa T., Kawashima H., Ohno E., Nakamura M., Yamada S., Hayashi M., et al.* Endoscopic removal of a fish bone piercing the bile duct after pancreaticoduodenectomy. *Endoscopy.* 2021;53(5):E164–5. DOI: 10.1055/a-1224-3724
24. *Pannala R., Brandabur J.J., Gan S.I., Gluck M., Irani S., Patterson D.J., et al.* Afferent limb syndrome and delayed GI problems after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: Single-center, 14-year experience. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(2):295–302. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.029
25. *Ito Y., Abe Y., Kitago M., Itano O., Kitagawa Y.* Predictive factors of late cholangitis in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):19. DOI: 10.1186/s12957-017-1301-6
26. *Tsutsumi K., Kato H., Yabe S., Mizukawa S., Seki H., Akimoto Y., et al.* A comparative evaluation of treatment methods for bile duct stones after hepaticojejunostomy between percutaneous transhepatic cholangioscopy and peroral, short double-balloon enteroscopy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10(1):54–67. DOI: 10.1177/1756283X16674633
27. *Angileri S.A., Gorga G., Tortora S., Avriilingi M., Petrillo M., Ierardi A.M., et al.* Biliary injuries after pancreatic surgery: Interventional radiology management. *Gland Surg.* 2019;8(2):141–9. DOI: 10.21037/gst.2019.01.05
28. *DePietro D.M., Shlansky-Goldberg R.D., Soulen M.C.* Long-term outcomes of a benign biliary stricture protocol. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26:1032–9. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.03.002
29. *Janssen J.J., van Delden O.M., van Lienden K.P.* Percutaneous balloon dilatation and long-term drainage as treatment of anastomotic and nonanastomotic benign biliary strictures. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1559–67. DOI: 10.1007/s00270-014-0836-y
30. *Lim J.U., Joo K.R., Cha J.M., Shin H.P., Lee J.I., Park J.J., et al.* Needle-knife fistulotomy with percutaneous transhepatic cholangioscopy for managing complete bilioenteric anastomosis occlusion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24(1):e10–2. DOI: 10.1097/SLE.0b013e31828e4000
31. *Kao K.T., Batra B.* Single-balloon-assisted ERCP with electrohydraulic lithotripsy for the treatment of a bile duct stone in a patient with a hepaticojejunostomy. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(6):1173. DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.1022
32. *Lee J.H., Kim H.W., Kang D.H., Choi C.W., Park S.B., Kim S.H., et al.* Usefulness of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for removal of difficult common bile duct stones. *Clin Endosc.* 2013;46(1):65–70. DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.65
33. *Siddiqui A., Chaaya A., Shelton C., Marmion J., Kowalski T., Loren D.* Utility of the short double-balloon enteroscope to perform pancreaticobiliary interventions in patients with surgically altered anatomy in a US Multicenter Study. *Dig Dis Sci.* 2013;58(3):858–64. DOI: 10.1007/s10620-012-2385-z
34. *Itokawa F., Itoi T., Ishii K., Sofuni A., Moriyasu F.* Single- and double-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with Roux-en-Y plus hepaticojejunostomy anastomosis and Whipple resection. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 2:136–43. DOI: 10.1111/den.12254

### Information about the author

**Vasilij I. Egorov** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Oncology, Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary.

Contact information: drvasilij21@gmail.com; 420000, Kazan, Butlerova str., 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>

### Сведения об авторе

**Егоров Василий Иванович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Контактная информация: drvasilij21@gmail.com; 420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>

Submitted: 07.01.2025 Accepted: 09.09.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 07.01.2025 Принята: 09.09.2025 Опубликовано: 20.12.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-42-49>  
УДК 616.36-004-06-089+616-089:004.8



# Искусственный интеллект в прогнозировании рисков хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени

Н.В. Корочанская<sup>1,2\*</sup>, В.М. Дурлештер<sup>1,2</sup>, М.А. Басенко<sup>1,2</sup>, Д.С. Мурашко<sup>1,2</sup>, А.А. Халафян<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Российская Федерация

**Цель:** создать нейросетевую прогностическую модель риска послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с циррозом печени, перенесших малоинвазивные хирургические вмешательства.

**Материал и методы.** У 90 пациентов с циррозом печени выполнены операции, направленные на коррекцию осложнений портальной гипертензии (лигирование варикозно расширенных вен пищевода ( $n = 57$ ), трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование ( $n = 6$ )) и хирургическое лечение коморбидной патологии ( $n = 30$ ). Трём пациентам было выполнено две операции в течение одной госпитализации. Летальность составила 2,2 %, послеоперационные осложнения выявлены у 16 (17,8 %) человек. У всех пациентов рассчитывали и включали в прогностическую модель шкалы, разработанные для пациентов с циррозом печени и приведенные в клинических рекомендациях: шкалу Чайлда — Тюркотта — Пью, модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени (индекс MELD), а также шкалы, предложенные для оценки риска хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени (Mayo Postoperative Surgical Risk Score, VOCAL-Penn). С использованием автоматизированных нейронных сетей Data mining пакета Statistica построены комплексные модели прогноза хирургических осложнений и летальности.

**Результаты.** Созданы комплексные прогностические модели, включающие оценку клинических, биохимических показателей и параметров качества жизни, обладающие высокой прогностической ценностью, на основе которых предложены два калькулятора для расчета риска послеоперационных осложнений и летального исхода у пациентов с циррозом печени. Для предсказания риска послеоперационных осложнений наиболее значимыми оказались следующие показатели: индексы MELD и Mayo Postoperative Surgical Risk Score, число перенесенных ранее лигирований варикозно расширенных вен пищевода и трансъюгулярных внутривенных портосистемных шунтирований, параметры нутритивного статуса пациентов, курение, данные биохимического и клинического анализов крови, показатели качества жизни пациентов. Для предсказания риска летального исхода прогностическое значение имели: шкалы Чайлда — Тюркотта — Пью, VOCAL-Penn, индекс MELD, параметры базовой функциональной активности и нутритивного статуса пациентов, число этапов лигирования варикозно расширенных вен пищевода, количество выкуриваемых сигарет в сутки и длительность анамнеза курения; данные биохимического и клинического анализов крови.

**Выводы.** Интеграция малоинвазивных технологий коррекции осложнений портальной гипертензии и прогностических моделей, созданных на основании машинного обучения, открывает новые возможности в улучшении исходов хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, прогностические модели, малоинвазивные хирургические вмешательства

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

**Для цитирования:** Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Басенко М.А., Мурашко Д.С., Халафян А.А. Искусственный интеллект в прогнозировании рисков хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):42–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-42-49>

## Artificial Intelligence in Predicting Risks of Surgical Interventions in Patients with Liver Cirrhosis

Natalia V. Korochanskaya<sup>1,2\*</sup>, Vladimir M. Durlshcher<sup>1,2</sup>, Mihail A. Basenko<sup>1,2</sup>, Dmitriy S. Murashko<sup>1,2</sup>, Aleksan A. Khalafyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation

<sup>3</sup> Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

**Aim:** to develop neural network predictive model for the risk of postoperative complications and mortality in patients with liver cirrhosis undergoing minimally invasive surgical interventions.

**Material and methods.** Surgical interventions were performed on 90 patients with liver cirrhosis to correct complications of portal hypertension (ligation of esophageal varices ( $n = 57$ ), transjugular intrahepatic portosystemic shunting ( $n = 6$ )) and for surgical treatment of comorbid conditions ( $n = 30$ ). Two operations were performed on three patients during a single hospitalization. Mortality was 2.2 %, and postoperative complications were identified in 16 (17.8 %) individuals. For all patients, internationally recognized scales developed for patients with liver cirrhosis were calculated and included in the predictive model: Child — Turcotte — Pugh, MELD, Mayo Postoperative Surgical Risk Score, and VOCAL-Penn. Using automated neural networks and the Data Mining package in Statistica, comprehensive models for predicting surgical complications and mortality were developed.

**Results.** Comprehensive predictive models were created, incorporating the assessment of clinical, biochemical parameters, and quality of life indicators, which possess high predictive value. Based on these models, two calculators were proposed for calculating the risk of postoperative complications and mortality in patients with liver cirrhosis.

**Conclusion.** The integration of minimally invasive technologies for correcting complications of portal hypertension and predictive models developed through machine learning opens new possibilities for improving the outcomes of surgical interventions in patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis, predictive models, minimally invasive surgical interventions

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

**For citation:** Korochanskaya N.V., Durlshter V.M., Basenko M.A., Murashko D.S., Khalafyan A.A. Artificial Intelligence in Predicting Risks of Surgical Interventions in Patients with Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):42–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-42-49>

## Введение

Цирроз печени (ЦП) — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов; прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений [1]. Согласно глобальным эпидемиологическим данным [2, 3], 112 млн пациентов во всем мире имеют компенсированный ЦП, а 10,6 млн — декомпенсированный, причем на протяжении последних нескольких десятилетий число таких больных неуклонно увеличивалось, что закономерно привело к росту лиц, страдающих ЦП и нуждающихся в различных видах плановых и экстренных хирургических вмешательств. Одной из основных проблем в ведении таких пациентов является высокий риск развития осложнений при проведении операций, в том числе малоинвазивных, включая эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ) и хирургическое лечение коморбидной патологии. В этом контексте искусственный интеллект (ИИ) и малоинвазивные технологии открывают новые возможности для персонализированного прогноза и снижения послеоперационных рисков.

Шкала Чайлда — Тюркотта — Пью остается основным инструментом стратификации риска у пациентов с ЦП, учитывающим такие параметры, как уровни билирубина, альбумина, протромбиновый индекс, наличие асцита и печеночной энцефалопатии [4, 5]. Индекс Model for End-Stage Liver Disease (MELD) основан на объективных и легко определяемых лабораторных компонентах [6]. Первоначально он был предложен для предсказания трехмесячной смертности после ТВПШ, однако в последующем было продемонстрировано, что этот индекс обладает прогностической

ценностью в отношении целого ряда оперативных вмешательств [7]. Следует подчеркнуть, что единые критерии предсказательной ценности MELD применительно к различным видам хирургических операций отсутствуют.

Из специфических хирургических прогностических шкал у пациентов с ЦП чаще всего используется Mayo Postoperative Surgical Risk Score (MPSRS), которая включает показатели MELD, возраст, класс ASA (American Society of Anesthesiologists), оценку этиологии ЦП, нацелена на предсказание смерти у пациентов с ЦП в течение 7, 30, 90 дней, 1 года и 5 лет после операции [8]. Эта шкала была разработана в ходе ретроспективного исследования S.H. Teh et al. [8], включающего 772 пациента с ЦП, которые подверглись различным хирургическим вмешательствам (586 человек — операциям на пищеварительной системе, 107 пациентов перенесли ортопедические операции, 79 — кардиоваскулярные). В более позднем исследовании N. Mahmud et al. [9] сообщили о снижении предсказательной ценности MPSRS с течением времени в связи с развитием малоинвазивных хирургических технологий, оптимизацией анестезиологического пособия и медикаментозной терапии, достижениями в отборе пациентов для планового хирургического лечения.

С целью преодоления ограничений шкал Чайлда — Тюркотта — Пью и MPSRS, индекса MELD в 2021 г. N. Mahmud et al. [9] предложили новую прогностическую шкалу для пациентов с ЦП, перенесших хирургические вмешательства за исключением операций на печени. Шкала VOCAL-Penn была разработана на основании мультицентрового ретроспективного исследования Veterans Outcomes Costs Associated with Liver Disease (VOCAL), включающего 3785 пациентов

с ЦП, которым были выполнены различные виды операций (на передней брюшной стенке, сосудистые, абдоминальные, на сердце, грудной клетке или ортопедические). Шкала учитывает возраст пациента, дооперационные показатели альбумина, билирубина, число тромбоцитов, тип операции, экстренность показаний к хирургическим вмешательствам, данные о неалкогольной жировой болезни печени, класс ASA, ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$ ). Данная шкала направлена на предсказание смертности через 30, 90 и 180 дней после операции. На основании проведенной авторами внутренней валидации продемонстрировано, что эта шкала имеет большую предсказательную ценность по сравнению со шкалами Чайлда – Тюркотта – Пью, MELD и MPSRS [9, 10]. В дальнейшем валидации данной шкалы на других контингентах больных были проведены в США, Испании и Германии [10–12]. Несмотря на то, что шкала VOCAL-Penn является шагом вперед в отношении более точного прогнозирования послеоперационных рисков, она имеет ряд ограничений: в число исследуемых входили в основном мужчины с высоким уровнем психосоциальных коморбидных заболеваний, в основном это были лица с низкими показателями MELD и классом А цирроза печени согласно шкале Чайлда – Тюркотта – Пью (88,3 %). Одно из недавних европейских исследований с использованием шкалы VOCAL-Penn продемонстрировало снижение прогностической ценности данной шкалы у пациентов с сахарным диабетом, без клинических проявлений портальной гипертензии, у лиц, перенесших экстренные хирургические вмешательства и операции на передней брюшной стенке [11].

Все рассмотренные прогностические шкалы включают ограниченный набор показателей. Вместе с тем у пациентов с ЦП осложнения после операции развиваются вследствие взаимодействия нескольких патогенетических механизмов, связанных с печеночной недостаточностью (снижение синтеза альбумина, факторов свертывания, нарушение метаболизма лекарственных препаратов), портальной гипертензией (повышенный риск кровотечений, асцита, спонтанного бактериального перитонита), иммуносупрессией (повышенная восприимчивость к инфекциям), почечной дисфункцией (риски развития гепаторенального синдрома), метаболическими нарушениями (гипогликемия, электролитный дисбаланс) [13]. Традиционные методы прогнозирования (например, шкала Чайлда – Тюркотта – Пью и индекс MELD) не учитывают все аспекты хирургического стресса, что делает необходимым внедрение комплексного подхода к оценке рисков.

Нейронные сети могут преодолеть имеющиеся ограничения существующих прогностических шкал у пациентов с ЦП: они способны обрабатывать большие объемы многомерных данных и интегрировать сотни клинических, лабораторных и инструментальных параметров, выявлять сложные

нелинейные взаимосвязи и могут непрерывно улучшать свои прогностические характеристики (точность прогноза послеоперационных осложнений и летального исхода) по мере поступления новых данных [14].

Цель исследования: создать нейросетевую прогностическую модель риска послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с циррозом печени, перенесших малоинвазивные хирургические вмешательства.

## Материал и методы

В ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края с 2021 по 2024 г. проведено проспективное лонгитюдное когортное исследование, включающее 90 пациентов с ЦП в возрасте от 28 до 64 лет (51 мужчина и 39 женщин), которым были выполнены хирургические вмешательства, направленные на коррекцию осложнений портальной гипертензии (лигирование ВРВП ( $n = 57$ ), ТВПШ ( $n = 6$ )) и хирургическое лечение коморбидной патологии (холецистэктомия, герниопластика ( $n = 30$ )). Двадцати (35,1 %) пациентам был выполнен 1 этап лигирования ВРВП, 19 (33,3 %) – 2 этапа лигирования, 13 (22,8 %) больным – 3 этапа, 4 (7,0 %) – 4 этапа и 1 (1,8 %) пациенту было выполнено 5 этапов лигирования. У двух человек выполнено повторное ТВПШ в связи с рецидивом кровотечения через 5 и 18 месяцев после первой операции. Трем участникам исследования выполнено два оперативных вмешательства за одну госпитализацию. Преобладали пациенты с вирусным поражением печени ( $n = 34$ ; 37,8 %), алкогольным ( $n = 14$ ; 15,6 %) и смешанным вирусным и алкогольным ( $n = 19$ ; 21,1 %) циррозом печени. Перед проведением оперативного вмешательства у 10 (11,1 %) человек диагностирован ЦП класса А по шкале Чайлда – Тюркотта – Пью, у 52 (57,8 %) пациентов – класс В и у 28 (31,1 %) человек – декомпенсированный ЦП. Срок наблюдения в послеоперационном периоде составил не менее одного года. Протокол исследования одобрен Независимым комитетом по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2021 г. № 139.

Летальность в данной группе составила 2,2 % (умерли два человека в течение 30 дней от госпитализации). Пациент 57 лет во время 10-й госпитализации в хирургическое отделение умер от рецидива кровотечения после выполненного лигирования ВРВП, прогрессирования гепаторенального синдрома. Второй умерший пациент 45 лет был госпитализирован в хирургическое отделение в 7-й раз; в анамнезе имел 5 этапов лигирования ВРВП, выполненное ТВПШ. Причиной летального исхода явилось рецидивирующее кровотечение из ВРВП, которое не удалось остановить консервативным

путем, попытка лигирования на высоте кровотечения оказалась неэффективной, прогрессировали печеночная, а затем и полиорганная недостаточность. Оба умерших больных находились в листе ожидания трансплантации печени. Послеоперационные осложнения развились у 16 (17,8 %) пациентов и включали гепато-ренальный синдром ( $n = 2$ ), нарастание печеночной энцефалопатии ( $n = 4$ ), рецидивирующее кровотечение из ВРВП ( $n = 4$ ), рецидивирующий асцит ( $n = 4$ ), кишечную непроходимость ( $n = 1$ ), ущемление пупочной грыжи ( $n = 1$ ), тромбоз ТВПШ ( $n = 1$ ), венозный тромбоз ( $n = 2$ ). Каждый пациент мог иметь два и более послеоперационных осложнения. В процессе динамического наблюдения за больными учитывали 109 клинических, лабораторных, морфологических показателей, параметры качества жизни. У всех пациентов рассчитывали и включали в прогностическую модель шкалы, разработанные для лиц с ЦП: Чайлда – Тюркотта – Пью, MPSRS, VOCAL-Penn, индекс MELD. Базовую функциональную активность оценивали согласно индексу Бартела [15], оценка нутритивного статуса осуществлялась на основании краткой шкалы оценки питания (Mini Nutritional assessment, MNA) [15]. В качестве инструмента прогнозирования использованы автоматизированные нейронные сети Data mining пакета Statistica [16].

## Результаты исследования

Датчиком случайных чисел 90 больных были разделены на обучающую и тестовую выборки. Проведенное исследование на тестовой выборке продемонстрировало, что в отношении предсказания риска послеоперационных осложнений наиболее важными были следующие показатели: индекс MELD и шкала MPSRS, число перенесенных ранее лигирований ВРВП и (или) ТВПШ; параметры нутритивного статуса пациентов и особенности жевательного аппарата – данные краткой шкалы питания (Mini Nutritional assessment) [16], соотношение талия/бедр, окружность бицепса и бедер, отсутствие зубов; вредные привычки – число выкуриваемых сигарет в сутки; данные биохимического и клинического анализов крови – скорость оседания эритроцитов (мм/час), гемоглобин (г/л), прямой билирубин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), альбумин (г/л); параметры качества жизни [18]: общее здоровье, физическое состояние, эмоциональное состояние в баллах. Площадь под ROC-кривой для тестовой выборки составила 0,98, что характеризует свойства модели прогноза послеоперационных осложнений как высокие. Чувствительность и специфичность модели на тестовой выборке составили 100 и 92,593 %.

В отношении предсказания риска летального исхода наиболее важными оказались следующие показатели: шкалы Чайлда – Тюркотта – Пью и VOCAL-Penn, индекс MELD; параметры базовой

функциональной активности (индекс Бартела [15]) и нутритивного статуса пациентов (снижение массы тела за прошлый год в килограммах, отсутствие зубов), число этапов лигирования ВРВП; вредные привычки – количество выкуриваемых сигарет в сутки и длительность анамнеза курения; данные биохимического и клинического анализов крови – эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ ), гемоглобин (г/л), тромбоциты ( $\times 10^9$ ), уровень глюкозы натощак (мкмоль/л), альбумин (г/л), холинэстераза (Ед/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), аспартат аминотрансфераза (Ед/л), билирубин общий и прямой (мкмоль/л). Площадь под ROC-кривой равна 0,981, что характеризует прогностические свойства модели как высокие. Все больные с летальным исходом и без летального исхода (100 %) были правильно классифицированы. Чувствительность и специфичность модели на тестовой выборке составили по 100 %.

По результатам проведенного исследования были созданы два калькулятора для расчета риска послеоперационных осложнений и риска летального исхода (рис.) у пациентов с ЦП, подвергшихся малоинвазивным оперативным вмешательствам.

## Обсуждение

В нашем исследовании продемонстрированы преимущества комплексного подхода, основанного на ИИ. В первую очередь это индивидуализация прогноза, так как алгоритмы ИИ могут учитывать все клинические особенности пациента, включая показатели общего и биохимического анализов крови, этиологию цирроза (вирусный, алкогольный, смешанный), сопутствующие заболевания, параметры качества жизни. Предложенная нами прогностическая модель может обновлять прогноз по мере поступления новых данных о состоянии обследуемого, что обеспечивает динамическую оценку риска для каждого конкретного пациента; полученные нами результаты совпадают с данными литературы [17–19]. В частности, исследование G. Zhang et al. [19] с использованием ИИ продемонстрировало, что ранняя диагностика минимальной печеночной энцефалопатии позволяет вовремя начать лечение и снизить риски клинически значимых осложнений. Важно подчеркнуть, что проведенный нами анализ клинических и лабораторных показателей позволяет прогнозировать развитие послеоперационных осложнений до их клинической манифестации.

На основании разработанной нейросетевой прогностической модели нами предложен алгоритм тактики планового хирургического лечения пациентов с ЦП. Согласно данному алгоритму больные с отсутствием риска послеоперационных осложнений и летального исхода могут быть прооперированы после краткосрочной предоперационной подготовки; при наличии риска послеоперационных осложнений, но отсутствии риска летального

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Операция <input type="text"/>	Ограничение мобильности, баллы <input type="text"/>	Гематокрит, ед <input type="text"/>
MELD, баллы <input type="text"/>	Положение в семье, баллы <input type="text"/>	СО <sub>2</sub> , мм/ч <input type="text"/>
ASA, баллы <input type="text"/>	Производственные условия, баллы <input type="text"/>	Билирубин общий, ммоль/л <input type="text"/>
MAYO 7 дней, % вероятности <input type="text"/>	Шкала питания, баллы <input type="text"/>	Билирубин прямой, ммоль/л <input type="text"/>
30 дней, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Окружность бедер, см <input type="text"/>	Мочевина, ммоль/л <input type="text"/>
90 дней, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Соотношения окружности талия/бедра <input type="text"/>	Альбумин, г/л <input type="text"/>
1 год, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Окружность бицепса, см <input type="text"/>	КЖ физическое состояние, баллы <input type="text"/>
5 лет, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Отсутствие зубов, баллы <input type="text"/>	КЖ болезной синдром, баллы <input type="text"/>
Число сигарет в сутки <input type="text"/>	Пролежни, баллы <input type="text"/>	КЖ общее здоровье, баллы <input type="text"/>
	Гемоглобин, г/л <input type="text"/>	КЖ эмоциональное состояние, баллы <input type="text"/>

Результаты прогноза (да, нет) Рассчитать

Сброс Выход

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Пол больного <input type="text"/>	Отсутствие зубов, баллы <input type="text"/>	Альбумин, г/л <input type="text"/>
Шкала Чайл-Пью, баллы <input type="text"/>	Пролежни, баллы <input type="text"/>	Глюкоза натощак, ммоль/л <input type="text"/>
Лигирование, количество этапов <input type="text"/>	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ <input type="text"/>	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ <input type="text"/>
MELD, баллы <input type="text"/>	Гемоглобин, г/л <input type="text"/>	Диаметр воротной вены, мм <input type="text"/>
ASA, баллы <input type="text"/>	Гематокрит, ед <input type="text"/>	Опросник комплаентности, б <input type="text"/>
Отрыжка, баллы <input type="text"/>	Билирубин общий, ммоль/л <input type="text"/>	Тест VP 30 дней, вероятность летального исхода в % <input type="text"/>
Курение, число лет <input type="text"/>	Билирубин прямой, ммоль/л <input type="text"/>	Тест VP 90 дней, вероятность летального исхода в % <input type="text"/>
Число сигарет в сутки <input type="text"/>	Мочевина, ммоль/л <input type="text"/>	Тест VP 180 дней, вероятность летального исхода в % <input type="text"/>
Количество поглотенных кг за последний год <input type="text"/>	Креатинин, ммоль/л <input type="text"/>	КЖ болезной синдром, баллы <input type="text"/>
Положение в семье, баллы <input type="text"/>	АСТ, ед/л <input type="text"/>	КЖ общее здоровье, баллы <input type="text"/>
Индекс Бартел, баллы <input type="text"/>	Холинэстераза, ед/л <input type="text"/>	КЖ эмоциональное состояние, баллы <input type="text"/>

Результаты прогноза (да, нет) Рассчитать

Сброс Выход

**Рисунок.** Калькулятор для расчета риска послеоперационных осложнений и риска летального исхода у пациентов с циррозом печени, подвергшихся малоинвазивным оперативным вмешательствам: MELD – Model for End-Stage Liver Disease; ASA – American Society of Anesthesiologists; Mayo – Mayo Postoperative Surgical Risk Score; VP – VOCAL-Penn (Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease); положение в семье – семейное положение (женат/замужем, разведен/разведена, проживает один/одна); КЖ – качество жизни

**Figure.** Calculator for calculating the risk of postoperative complications and the risk of death in patients with liver cirrhosis who underwent minimally invasive surgery: MELD – Model for End-Stage Liver Disease; ASA – American Society of Anesthesiologists; Mayo – Mayo Postoperative Surgical Risk Score; VP – VOCAL-Penn (Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease); положение в семье – marital status (married, divorced, living alone); КЖ – quality of life

исхода пациент нуждается в активной, патогенетически обоснованной предоперационной подготовке. В этом случае в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [1] назначается мочегонная терапия, своевременно диагностируются и корректируются электролитные нарушения, осуществляются профилактика и лечение печеночной энцефалопатии, проводятся поиск и медикаментозная терапия инфекционных осложнений ЦП, профилактика кровотечений из ВРВП, коррекция нутритивного статуса. В последующем прогностические показатели у такого пациента могут быть пересмотрены. При высоком риске послеоперационных осложнений и летального исхода больной нуждается в паллиативной помощи и(или) может быть включен в лист ожидания трансплантации печени. Полученные нами результаты совпадают с данными M. Bhat et al. [20], согласно которым системы, основанные на ИИ, могут анализировать динамику до- и послеоперационных показателей (уровень билирубина, креатинина, наличие энцефалопатии) для своевременной коррекции терапии и профилактики осложнений.

Немаловажным фактом является то, что персонализированные прогностические модели, построенные с использованием методов машинного

обучения, могут выявлять сложные взаимосвязи между параметрами. В частности, нами была продемонстрирована сильная корреляция между показателями нутритивного статуса пациентов и риском послеоперационных осложнений и/или летального исхода. Представленные нами данные подтверждают мнение о том, что ранняя диагностика и коррекция белково-энергетической недостаточности и саркопении могут значительно снизить риски операций и улучшить выживаемость [5]. Известно, что мальнутриция у пациентов с ЦП может повышать риск инфекционных осложнений за счет саркопении и гипоальбуминемии, способствует развитию кровотечений и нарушению регенерации тканей за счет дефицита витамина К и гипопроteinемии [21], повышает риски печеночной недостаточности в связи со снижением детоксикации аммиака мышцами [22].

Вместе с тем проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Комплексная оценка клинических, лабораторных показателей и параметров качества жизни возможна только при плановых оперативных вмешательствах и не применима в экстренной хирургии. В нашем исследовании представлена небольшая выборка, разработанная преимущественно для операций,

направленных на коррекцию осложнений портальной гипертензии — лигирование ВРВП и ТВПШ. Прогностическая ценность разработанных нами калькуляторов должна быть оценена в отношении других видов оперативного лечения у этого сложного контингента больных, таких как лапароскопическая холецистэктомия, герниопластика, открытые абдоминальные вмешательства, кардиологические, сосудистые, торакальные, ортопедические операции, что может стать темой для дальнейших исследований. Следует подчеркнуть, что разрабатываемые с использованием ИИ прогностические модели — это инструмент поддержки, а не замена экспертного решения. ИИ обрабатывает данные и выявляет скрытые закономерности, а оперирующий хирург, опираясь на национальные клинические рекомендации, опыт и клиническое мышление, принимает окончательное решение.

## Заключение

Интеграция малоинвазивных технологий коррекции осложнений портальной гипертензии и прогностических моделей, созданных на основании машинного обучения, открывает новые возможности в улучшении исходов хирургических вмешательств у пациентов с ЦП. Современные алгоритмы, разработанные с участием ИИ, позволяют объединить традиционные прогностические шкалы с комплексным анализом клинических, биохимических параметров и показателей качества жизни и за счет интегрального подхода повысить прогностические свойства разрабатываемых моделей. Современные прогностические модели предусматривают динамический мониторинг лабораторных и функциональных показателей.

## Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. 2023. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Liver cirrhosis and fibrosis. 2023. (In Russ.).]
2. Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., Gluud L.L., Arrese M., Bugianesi E., et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388–98. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
3. Liu Y.B., Chen M.K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(41):5910–30. DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910
4. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):963–8. [Bakulin I.G., Oganезова I.A., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Liver cirrhosis and complication risk management. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):963–8. (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917
5. Kaplan D.E., Bosch J., Ripoll C., Thiele M., Fortune B.E., Simonetto D.A., et al. AASLD practice guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2023;79(5):1180–211. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000647
6. Kim W.R., Mannalithara A., Heimbach J.K., Kamath P.S., Asrani S.K., Biggins S.W., et al. MELD 3.0: The model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050
7. Jadaun S.S., Saigal S. Surgical risk assessment in patients with chronic liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1175–83. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.03.004
8. Teh S.H., Nagorney D.M., Stevens S.R., Offord K.P., Therneau T.M., Plevak D.J., et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1261–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.040
9. Mahmud N., Fricker Z., Hubbard R.A., Ioannou G.N., Lewis J.D., Taddei T.H., et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021;73(1):204–18. DOI: 10.1002/hep.31558
10. Mahmud N., Fricker Z., Panchal S., Lewis J.D., Goldberg D.S., Kaplan D.E. External validation of the VOCAL-Penn cirrhosis surgical risk score in 2 large, independent health systems. *Liver Transpl*. 2021;27(7):961–70. DOI: 10.1002/lt.26060
11. Canillas L., Pelegrina A., Colominas-González E., Salis A., Enriquez-Rodríguez C.J., Duran X. Comparison of surgical risk scores in a European cohort of patients with advanced chronic liver disease. *J Clin Med*. 2023;12(18):6100. DOI: 10.3390/jcm12186100
12. Chang J., Hoffstall S., Gödiker J., Lehmann J., Schwind L., Lingohr P., et al. Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-

- on-chronic liver failure in liver cirrhosis. *Liver Transpl.* 2023;29(9):928–39. DOI: 10.1097/LVT.000000000000135
13. Ostojic A., Mahmud N., Reddy K.R. Surgical risk stratification in patients with cirrhosis. *Hepatology Int.* 2024;18(3):876–91. DOI: 10.1007/s12072-024-10644-y
  14. Bou Jaoude J., Al Bacha R., Abboud B. Will artificial intelligence reach any limit in gastroenterology? *Artif Intell Gastroenterol.* 2024;5(2):91336. DOI: 10.35712/aig.v5.i2.91336
  15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Старческая астения. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Senile asthenia. 2021. (In Russ.)].
  16. Халафян А.А., Темеждаев З.А., Абакумов А.Г. Влияние кластерной структуры данных на прогностические свойства нейросетевой модели. *Искусственный интеллект и принятие решений.* 2025;2:19–31. [Khalafyan A.A., Temerdashev Z.A., Abakumov A.G. Influence of cluster data structure on neural network model predictive properties. *Iskusstvenniy Intellekt i Prinyatie Resheniy.* 2025;2:19–31. (In Russ.)]. DOI: 10.14357/20718594250202
  17. Veerankutty F.H., Jayan G., Yadav M.K., Manoj K.S., Yadav A., Nair S.R., et al. Artificial Intelligence in hepatology, liver surgery and transplantation: Emerging applications and frontiers of research. *World J Hepatol.* 2021;13(12):1977–90. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.1977
  18. Zhou X.Q., Huang S., Shi X.M., Liu S., Zhang W., Shi L., et al. Global trends in artificial intelligence applications in liver disease over seventeen years. *World J Hepatol.* 2025;17(3):101721. DOI: 10.4254/wjh.v17.i3.101721
  19. Zhang G., Li Y., Zhang X., Huang L., Cheng Y., Shen W. Identifying mild hepatic encephalopathy based on multi-layer modular algorithm and machine learning. *Front Neurosci.* 2020;14:627062. DOI: 10.3389/fnins.2020.627062
  20. Bhat M., Rabindranath M., Chara B.S., Simonetto D.A. Artificial intelligence, machine learning, and deep learning in liver transplantation. *J Hepatol.* 2023;78(6):1216–33. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.006
  21. Tandon P., Montano-Loza A.J., Lai J.C., Dasarathy S., Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):147–62. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.025
  22. Lai J.C., Tandon P., Bernal W., Tapper E.B., Ekong U., Dasarathy S., et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;74(3):1611–44. DOI: 10.1002/hep.32049

### Сведения об авторах

**Корочанская Наталья Всеволодовна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Дурлештер Владимир Монсеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: durlshter59@mail.ru; 350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

**Басенко Михаил Андреевич** — ассистент кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург хирургического отделения № 5, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: mihailbasenko@mail.ru; 350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

**Мурашко Дмитрий Сергеевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург хирургического отделения № 5, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: mulder42@yandex.ru; 350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

### Information about the authors

**Natalia V. Korochanskaya\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterology Center, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350087, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Vladimir M. Durlshter** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: durlshter59@mail.ru; 350087, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

**Mihail A. Basenko** — Assistant Professor at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Surgeon, Surgical Department No. 5, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: mihailbasenko@mail.ru; 350087, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

**Dmitriy S. Murashko** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Surgeon, Surgical Department No. 5, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: mulder42@yandex.ru; 350087, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Халафян Алексан Альбертович** — доктор технических наук, профессор кафедры анализа данных и искусственного интеллекта, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет». Контактная информация: statlab@kubsu.ru; 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

**Aleksan A. Khalafyan** — Dr. Sci. (Techn.), Professor of the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University. Contact information: statlab@kubsu.ru; 350040, Krasnodar, Stavropolskaya str., 149. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Корочанская Н.В., Дурлештер В.М.

**Сбор и обработка материалов:** Басенко М.А., Мурашко Д.С.

**Статистическая обработка:** Халафян А.А.

**Написание текста:** Корочанская Н.В., Басенко М.А.

**Редактирование:** Дурлештер В.М., Халафян А.А.

**Проверка и согласование верстки с авторским коллективом:** Корочанская Н.В.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Korochanskaya N.V., Durlshster V.M.

**Collection and processing of the material:** Basenko M.A., Murashko D.S.

**Statistical processing:** Khalafyan A.A.

**Writing of the text:** Korochanskaya N.V., Basenko M.A.

**Editing:** Durlshster V.M., Khalafyan A.A.

**Proof checking and approval with authors:** Korochanskaya N.V.

Поступила: 30.07.2025 Принята: 01.11.2025 Опубликована: 20.12.2025

Submitted: 30.07.2025 Accepted: 01.11.2025 Published: 20.12.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-42-49  
UDC 616.36-004-06-089+616-089:004.8



# Artificial Intelligence in Predicting Risks of Surgical Interventions in Patients with Liver Cirrhosis

Natalia V. Korochanskaya<sup>1,2\*</sup>, Vladimir M. Durlshter<sup>1,2</sup>, Mihail A. Basenko<sup>1,2</sup>,  
Dmitriy S. Murashko<sup>1,2</sup>, Aleksan A. Khalafyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation*

**Aim:** to develop neural network predictive model for the risk of postoperative complications and mortality in patients with liver cirrhosis undergoing minimally invasive surgical interventions.

**Material and methods.** Surgical interventions were performed on 90 patients with liver cirrhosis to correct complications of portal hypertension (ligation of esophageal varices ( $n = 57$ ), transjugular intrahepatic portosystemic shunting ( $n = 6$ )) and for surgical treatment of comorbid conditions ( $n = 30$ ). Two operations were performed on three patients during a single hospitalization. Mortality was 2.2 %, and postoperative complications were identified in 16 (17.8 %) individuals. For all patients, internationally recognized scales developed for patients with liver cirrhosis were calculated and included in the predictive model: Child — Turcotte — Pugh, MELD, Mayo Postoperative Surgical Risk Score, and VOCAL-Penn. Using automated neural networks and the Data Mining package in Statistica, comprehensive models for predicting surgical complications and mortality were developed.

**Results.** Comprehensive predictive models were created, incorporating the assessment of clinical, biochemical parameters, and quality of life indicators, which possess high predictive value. Based on these models, two calculators were proposed for calculating the risk of postoperative complications and mortality in patients with liver cirrhosis.

**Conclusion.** The integration of minimally invasive technologies for correcting complications of portal hypertension and predictive models developed through machine learning opens new possibilities for improving the outcomes of surgical interventions in patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis, predictive models, minimally invasive surgical interventions

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

**For citation:** Korochanskaya N.V., Durlshter V.M., Basenko M.A., Murashko D.S., Khalafyan A.A. Artificial Intelligence in Predicting Risks of Surgical Interventions in Patients with Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(6):42–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-42-49>

## Искусственный интеллект в прогнозировании рисков хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени

Н.В. Корочанская<sup>1,2\*</sup>, В.М. Дурлештер<sup>1,2</sup>, М.А. Басенко<sup>1,2</sup>, Д.С. Мурашко<sup>1,2</sup>, А.А. Халафян<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация*

<sup>2</sup> *ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация*

<sup>3</sup> *ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Российская Федерация*

**Цель:** создать нейросетевую прогностическую модель риска послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с циррозом печени, перенесших малоинвазивные хирургические вмешательства.

**Материал и методы.** У 90 пациентов с циррозом печени выполнены операции, направленные на коррекцию осложнений портальной гипертензии (лигирование варикозно расширенных вен пищевода ( $n = 57$ ), трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование ( $n = 6$ )) и хирургическое лечение коморбидной патологии ( $n = 30$ ). Трем пациентам было выполнено две операции в течение одной госпитализации. Летальность составила 2,2 %, послеоперационные осложнения выявлены у 16 (17,8 %) человек. У всех пациентов рассчитывали и включали в прогностическую модель шкалы, разработанные для пациентов с циррозом печени и приведенные в клинических рекомендациях: шкалу Чайлда — Тюркотта — Пью, модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени (индекс MELD), а также шкалы, предложенные для оценки риска хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени (Mayo Postoperative Surgical Risk Score, VOCAL-Penn). С использованием автоматизированных нейронных сетей Data mining пакета Statistica построены комплексные модели прогноза хирургических осложнений и летальности.

**Результаты.** Созданы комплексные прогностические модели, включающие оценку клинических, биохимических показателей и параметров качества жизни, обладающие высокой прогностической ценностью, на основе которых предложены два калькулятора для расчета риска послеоперационных осложнений и летального исхода у пациентов с циррозом печени. Для предсказания риска послеоперационных осложнений наиболее значимыми оказались следующие показатели: индексы MELD и Mayo Postoperative Surgical Risk Score, число перенесенных ранее лигирований варикозно расширенных вен пищевода и трансъюгулярных внутрипеченочных портосистемных шунтирований, параметры нутритивного статуса пациентов, курение, данные биохимического и клинического анализов крови, показатели качества жизни пациентов. Для предсказания риска летального исхода прогностическое значение имели: шкалы Чайлда — Тюркотта — Пью, VOCAL-Penn, индекс MELD, параметры базовой функциональной активности и нутритивного статуса пациентов, число этапов лигирования варикозно расширенных вен пищевода, количество выкуриваемых сигарет в сутки и длительность анамнеза курения; данные биохимического и клинического анализов крови.

**Выводы.** Интеграция малоинвазивных технологий коррекции осложнений портальной гипертензии и прогностических моделей, созданных на основании машинного обучения, открывает новые возможности в улучшении исходов хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, прогностические модели, малоинвазивные хирургические вмешательства

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

**Для цитирования:** Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Басенко М.А., Мурашко Д.С., Халафян А.А. Искусственный интеллект в прогнозировании рисков хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):42–49. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-42-49>

## Introduction

Liver cirrhosis (LC) is a diffuse process characterized by fibrosis and transformation of the normal liver structure with the formation of nodules; the life prognosis of patients with LC largely depends on the development of its complications [1]. According to global epidemiological data [2, 3], 112 million patients worldwide have compensated LC, and 10.6 million have decompensated LC. Over the past few decades, the number of such patients has steadily increased, which has logically led to an increase in the number of people suffering from LC and requiring various types of planned and emergency surgical interventions. One of the main problems in managing such patients is the high risk of developing complications during surgeries, including minimally invasive ones, such as endoscopic ligation of esophageal varices (EVL), transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS), and surgical treatment of comorbid pathology. In this context, artificial intelligence (AI) and minimally invasive technologies open new possibilities for personalized prediction and reduction of postoperative risks.

The Child — Turcotte — Pugh scale remains the main tool for risk stratification in patients with LC, taking into account parameters such as bilirubin levels, albumin, prothrombin index, and the presence of ascites and hepatic encephalopathy [4, 5]. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) is based on objective and easily determined laboratory components [6]. Initially, it was proposed for predicting three-month mortality after TIPS, but subsequently, it was shown

that this index has predictive value for a number of surgical interventions [7]. It should be emphasized that there are no unified criteria for the predictive value of MELD for different types of surgical operations.

Among the specific surgical predictive scales for patients with LC, the Mayo Postoperative Surgical Risk Score (MPSRS) is most often used, which includes MELD indicators, age, American Society of Anesthesiologists (ASA) class, assessment of LC etiology, and is aimed at predicting death in patients with LC within 7, 30, 90 days, 1 year, and 5 years after surgery [8]. This scale was developed during a retrospective study by S.H. Teh et al. [8], which included 772 patients with LC who underwent various surgical interventions (586 people underwent digestive system surgeries, 107 patients underwent orthopedic surgeries, and 79 underwent cardiovascular surgeries). In a later study, N. Mahmud et al. [9] reported a decrease in the predictive value of MPSRS over time due to the development of minimally invasive surgical technologies, optimization of anesthetic support and drug therapy, and advances in patient selection for planned surgical treatment.

To overcome the limitations of the Child — Turcotte — Pugh and MPSRS scales and the MELD index, in 2021, N. Mahmud et al. [9] proposed a new predictive scale for patients with LC who have undergone surgical interventions, excluding liver surgeries. The VOCAL-Penn scale was developed based on a multicenter retrospective study, Veterans Outcomes and Costs

Associated with Liver Disease (VOCAL), which included 3,785 patients with LC who underwent various types of surgeries (on the anterior abdominal wall, vascular, abdominal, cardiac, thoracic, or orthopedic). The scale takes into account the patient's age, preoperative albumin, bilirubin, platelet count, type of surgery, urgency of indications for surgical interventions, data on non-alcoholic fatty liver disease, ASA class, and obesity (body mass index  $\geq 30$ ). This scale is aimed at predicting mortality at 30, 90, and 180 days after surgery. Based on the internal validation conducted by the authors, it was demonstrated that this scale has greater predictive value compared to CTP, MELD, and MPSRS [9, 10]. Further validation of this scale was conducted in other patient populations in the United States, Spain, and Germany [10–12]. Despite the fact that the VOCAL-Penn scale is a step forward in more accurate prediction of postoperative risks, it has a number of limitations: the study mainly included men with a high level of psychosocial comorbid diseases, mostly these were individuals with low MELD scores and class A cirrhosis according to the CTP scale (88.3 %). One of the recent European studies using the VOCAL-Penn scale demonstrated a decrease in the prognostic value of this scale in patients with diabetes mellitus, without clinical manifestations of portal hypertension, in individuals who underwent emergency surgical interventions and surgeries on the anterior abdominal wall [11].

All the considered predictive scales include a limited set of indicators. At the same time, in patients with LC, postoperative complications develop as a result of the interaction of several pathogenetic mechanisms associated with liver failure (decreased synthesis of albumin, clotting factors, impaired drug metabolism), portal hypertension (increased risk of bleeding, ascites, spontaneous bacterial peritonitis), immunosuppression (increased susceptibility to infections), renal dysfunction (risks of developing hepatorenal syndrome), and metabolic disorders (hypoglycemia, electrolyte imbalance) [13]. Traditional prediction methods (e.g., Child – Turcotte – Pugh scale and MELD index) do not take into account all aspects of surgical stress, which makes it necessary to introduce a comprehensive approach to risk assessment.

Neural networks can overcome the existing limitations of current predictive scales in patients with LC: they are capable of processing large volumes of multidimensional data and integrating hundreds of clinical, laboratory, and

instrumental parameters, identifying complex nonlinear relationships, and can continuously improve their predictive characteristics (accuracy of predicting postoperative complications and mortality) as new data becomes available [14].

Aim: to create a neural network predictive model for the risk of postoperative complications and mortality in patients with liver cirrhosis who have undergone minimally invasive surgical interventions.

## Material and methods

A prospective longitudinal cohort study was conducted at the Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of Krasnodar Territory from 2021 to 2024, including 90 patients with LC aged 28 to 64 years (51 men and 39 women), who underwent surgical interventions aimed at correcting complications of portal hypertension (ligation of esophageal varices ( $n = 57$ ), TIPS ( $n = 6$ )) and surgical treatment of comorbid pathology (cholecystectomy, hernioplasty ( $n = 30$ )). Twenty (35.1 %) patients underwent 1 stage of EVL, 19 (33.3 %) underwent 2 stages of ligation, 13 (22.8 %) underwent 3 stages, 4 (7.0 %) underwent 4 stages, and 1 (1.8 %) patient underwent 5 stages of ligation. Two individuals underwent repeated TIPS due to recurrent bleeding 5 and 18 months after the first surgery. Three study participants underwent two surgical interventions during one hospitalization. The majority of patients had viral liver damage (34 (37.8 %) individuals), alcoholic (14 (15.6 %) patients), and mixed viral and alcoholic (19 (21.1 %) patients) LC. Before the surgical intervention, 10 (11.1 %) individuals were diagnosed with Class A LC according to Child – Turcotte – Pugh, 52 (57.8 %) patients had Class B, and 28 (31.1 %) individuals had decompensated LC. The observation period in the postoperative period was at least one year. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of Kuban State Medical University on November 29, 2021, No. 139.

Mortality in this group was 2.2 % (2 people died within the first 30 days of hospitalization). A 57-year-old patient died during the 10th hospitalization in the surgical department from recurrent bleeding after EVL, progression of hepatorenal syndrome. The second deceased patient, aged 45, was hospitalized in the surgical department for the 7th time; he had a history of 5 stages of EVL and a performed TIPS. The cause of death was recurrent bleeding from esophageal varices, which could not be stopped

conservatively; an attempt at ligation at the height of bleeding was ineffective, and liver and then multiple organ failure progressed. Both deceased patients were on the liver transplant waiting list. Postoperative complications developed in 16 (17.8 %) patients and included hepatorenal syndrome ( $n = 2$ ), progression of hepatic encephalopathy ( $n = 4$ ), recurrent bleeding from esophageal varices ( $n = 4$ ), recurrent ascites ( $n = 4$ ), intestinal obstruction ( $n = 1$ ), incarceration of an umbilical hernia ( $n = 1$ ), TIPS thrombosis ( $n = 1$ ), venous thrombosis ( $n = 2$ ). Each patient could have two or more postoperative complications. During dynamic observation of patients, 109 clinical, laboratory, and morphological indicators, as well as quality-of-life parameters, were taken into account. For all patients, scales developed for individuals with LC were calculated and included in the predictive model: Child – Turcotte – Pugh, MPSRS, VOCAL-Penn, and MELD. Baseline functional activity was assessed according to the Barthel Index [15], and nutritional status was assessed based on the Mini Nutritional Assessment (MNA) [15]. Automated neural networks from the STATISTICA Data Mining package [16] were used as a prediction tool.

## Results

Using a random number generator, 90 patients were divided into training and test samples. The study conducted on the test sample demonstrated that the following indicators were most important for predicting the risk of postoperative complications: MELD and MPSRS, the number of previously performed EVLs and/or TIPS; parameters of patients' nutritional status and features of the masticatory apparatus – data from the Mini Nutritional Assessment (MNA) [16], waist-to-hip ratio, biceps and thigh circumference, absence of teeth; harmful habits – the number of cigarettes smoked per day; data from biochemical and clinical blood tests – erythrocyte sedimentation rate (mm/hour), hemoglobin (g/L), direct bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), urea (mmol/L), albumin (g/L); quality-of-life parameters [18]: general health, physical condition, emotional state in points. The area under the ROC curve for the test sample was 0.98, which characterizes the properties of the postoperative complication prediction model as high. The sensitivity and specificity of the model on the test sample were 100 % and 92.593 %, respectively.

For predicting the risk of mortality, the following indicators were most significant: Child – Turcotte – Pugh and VOCAL-Penn

scales, MELD; parameters of baseline functional activity (Barthel Index [15]) and nutritional status of patients (weight loss over the past year in kilograms, absence of teeth), the number of EVL stages; harmful habits – the number of cigarettes smoked per day and the duration of smoking history; data from biochemical and clinical blood tests – erythrocytes ( $\times 10^{12}/\text{L}$ ), hemoglobin (g/L), platelets ( $\times 10^9$ ), fasting glucose level ( $\mu\text{mol/L}$ ), albumin (g/L), cholinesterase (U/L), creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ), urea (mmol/L), aspartate aminotransferase (U/L), total and direct bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ). The area under the ROC curve was 0.981, which characterizes the predictive properties of the model as high. All patients with a fatal outcome and without a fatal outcome (100 %) were correctly classified. The sensitivity and specificity of the model on the test sample were both 100 %.

Based on the results of the study, two calculators were created for calculating the risk of postoperative complications and the risk of mortality (Figure) in patients with LC who underwent minimally invasive surgical interventions.

## Discussion

Our study demonstrated the advantages of a comprehensive approach based on AI. First and foremost, this is the individualization of prediction, as AI algorithms can take into account all clinical features of the patient, including general and biochemical blood parameters, the etiology of cirrhosis (viral, alcoholic, mixed), comorbid diseases, and quality-of-life parameters (QoL). The predictive model we proposed can update the prediction as new data on the patient's condition becomes available, providing a dynamic risk assessment for each specific patient; our results coincide with literature data [17–19]. In particular, a study by G. Zhang et al. [19] using AI demonstrated that early diagnosis of minimal hepatic encephalopathy allows timely initiation of treatment and reduces the risks of clinically significant complications. It is important to emphasize that our analysis of clinical and laboratory parameters allows predicting the development of postoperative complications before their clinical manifestation.

Based on the developed neural network predictive model, we proposed an algorithm for the management of planned surgical treatment of patients with LC. According to this algorithm, patients with no risk of postoperative complications and mortality can be operated on after short-term preoperative preparation; if there is

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Операция <input type="text"/>	Ограничение мобильности, баллы <input type="text"/>	Гематокрит, ед <input type="text"/>
MELD, баллы <input type="text"/>	Положение в семье, баллы <input type="text"/>	СО <sub>2</sub> , мм/ч <input type="text"/>
ASA, баллы <input type="text"/>	Производственные условия, баллы <input type="text"/>	Билирубин общий, мкмоль/л <input type="text"/>
MAYO 7 дней, % вероятности <input type="text"/>	Шкала питания, баллы <input type="text"/>	Билирубин прямой, мкмоль/л <input type="text"/>
30 дней, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Обручность бедер, см <input type="text"/>	Мочевина, ммоль/л <input type="text"/>
90 дней, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Соотношения обручности талии/бедра <input type="text"/>	Альбумин, г/л <input type="text"/>
1 год, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Обручность бицепсов, см <input type="text"/>	КЖ физическое состояние, баллы <input type="text"/>
5 лет, % вероятности летального исхода <input type="text"/>	Отсутствие зубов, баллы <input type="text"/>	КЖ болевой синдром, баллы <input type="text"/>
Число сигарет в сутки <input type="text"/>	Пролежни, баллы <input type="text"/>	КЖ общее здоровье, баллы <input type="text"/>
	Гемоглобин, г/л <input type="text"/>	КЖ эмоциональное состояние, баллы <input type="text"/>

Результаты прогноза (да, нет)

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫМИ СЕТЯМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Пол больного <input type="text"/>	Отсутствие зубов, баллы <input type="text"/>	Альбумин, г/л <input type="text"/>
Шкала Чайн-Пью, баллы <input type="text"/>	Пролежни, баллы <input type="text"/>	Глюкоза натощак, ммоль/л <input type="text"/>
Лигирование, количество этапов <input type="text"/>	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ <input type="text"/>	Тромбоциты, $\times 10^9/л$ <input type="text"/>
MELD, баллы <input type="text"/>	Гемоглобин, г/л <input type="text"/>	Диаметр воротной вены, мм <input type="text"/>
ASA, баллы <input type="text"/>	Гематокрит, ед <input type="text"/>	Опросник комплаентности, б <input type="text"/>
Отрыжка, баллы <input type="text"/>	Билирубин общий, мкмоль/л <input type="text"/>	Тест VP 30 дней, вероятность летального исхода в % <input type="text"/>
Курение, число лет <input type="text"/>	Билирубин прямой, мкмоль/л <input type="text"/>	Тест VP 90 дней, вероятность летального исхода в % <input type="text"/>
Число сигарет в сутки <input type="text"/>	Мочевина, ммоль/л <input type="text"/>	Тест VP 180 дней, вероятность летального исхода в % <input type="text"/>
Количество потевных кг за прошедший год <input type="text"/>	Креатинин, мкмоль/л <input type="text"/>	КЖ болевой синдром, баллы <input type="text"/>
Положение в семье, баллы <input type="text"/>	АСТ, ед/л <input type="text"/>	КЖ общее здоровье, баллы <input type="text"/>
Индекс Бартел, баллы <input type="text"/>	Холестерола, ед/л <input type="text"/>	КЖ эмоциональное состояние, баллы <input type="text"/>

Результаты прогноза (да, нет)

**Figure.** Calculator for calculating the risk of postoperative complications and the risk of death in patients with liver cirrhosis who underwent minimally invasive surgery: MELD — Model for End-Stage Liver Disease; ASA — American Society of Anesthesiologists; Mayo — Mayo Postoperative Surgical Risk Score; VP — VOCAL-Penn (Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease); положение в семье — marital status (married, divorced, living alone); КЖ — quality of life

**Рисунок.** Калькулятор для расчета риска послеоперационных осложнений и риска летального исхода у пациентов с циррозом печени, подвергшихся малоинвазивным оперативным вмешательствам: MELD — Model for End-Stage Liver Disease; ASA — American Society of Anesthesiologists; Mayo — Mayo Postoperative Surgical Risk Score; VP — VOCAL-Penn (Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease); положение в семье — семейное положение (женат/замужем, разведен/разведена, проживает один/одна); КЖ — качество жизни

a risk of postoperative complications but no risk of mortality, the patient requires active, pathogenetically justified preoperative preparation. In this case, according to national clinical guidelines [1], diuretic therapy is prescribed, electrolyte disorders are diagnosed and corrected in a timely manner, prevention and treatment of hepatic encephalopathy are carried out, infectious complications of LC are searched for and treated, prevention of bleeding from esophageal varices is performed, and nutritional status is corrected. Subsequently, the predictive indicators for such a patient can be revised. With a high risk of postoperative complications and mortality, the patient requires palliative care and/or may be included in the liver transplant waiting list. Our results coincide with the data of M. Bhat et al. [20], according to which systems based on AI can analyze the dynamics of pre- and postoperative indicators (bilirubin level, creatinine, presence of encephalopathy) for timely correction of therapy and prevention of complications.

An important fact is that personalized predictive models built using machine learning methods

can identify complex relationships between parameters. In particular, we demonstrated a strong correlation between indicators of patients' nutritional status and the risk of postoperative complications and/or mortality. Our data confirm the opinion that early diagnosis and correction of protein-energy deficiency and sarcopenia can significantly reduce surgical risks and improve survival [5]. It is known that malnutrition in patients with LC can increase the risk of infectious complications due to sarcopenia and hypoalbuminemia, contributes to the development of bleeding and impaired tissue regeneration due to vitamin K deficiency and hypoproteinemia [21], and increases the risks of liver failure due to reduced detoxification of ammonia by muscles [22].

At the same time, our study has a number of limitations. A comprehensive assessment of clinical, laboratory parameters, and QoL indicators is only possible for planned surgical interventions and is not applicable in emergency surgery. Our study presents a small sample, developed mainly for surgeries aimed at correcting complications of portal hypertension — EVL and TIPS. The

predictive value of the calculators we developed should be assessed for other types of surgical treatment in this complex patient population, such as laparoscopic cholecystectomy, hernioplasty, open abdominal interventions, cardiac, vascular, thoracic, and orthopedic surgeries, which could be the subject of further research. It should be emphasized that predictive models developed using AI are a support tool, not a replacement for expert decision-making. AI processes data and identifies hidden patterns, while the operating surgeon, relying on national clinical guidelines, experience, and clinical thinking, makes the final decision.

## Conclusion

The integration of minimally invasive technologies for correcting complications of portal hypertension and predictive models created using machine learning opens new opportunities for improving the outcomes of surgical interventions in patients with LC. Modern algorithms developed with the participation of AI allow combining traditional predictive scales with a comprehensive analysis of clinical, biochemical parameters, and QoL indicators, and through an integral approach, increase the predictive properties of the developed models. Modern predictive models provide dynamic monitoring of laboratory and functional indicators.

Perioperative assessment of patients' nutritional status with subsequent individualized

nutritional support before and after surgery can significantly reduce the risks of surgical interventions and improve the survival of patients with LC. At all stages of the perioperative period, patients require pathogenetically justified drug therapy based on national clinical guidelines [1].

Further development of this area, including the improvement of non-invasive diagnostic and treatment methods and personalized predictive models, will contribute to improving the results of surgical treatment of this complex category of patients. Promising research directions include the development of integral predictive models of surgical intervention risks, combining clinical, laboratory, and instrumental data for various types of surgical treatment; validation of algorithms developed based on comprehensive predictive models in large multicenter cohorts; creation of systems for supporting medical decisions for intraoperative and postoperative management; optimization of patient selection for various types of minimally invasive interventions. It should be emphasized that when making decisions about patient management tactics, AI acts as an auxiliary tool. Any decision regarding surgical treatment tactics must be made by the physician. This study was conducted in a small group of patients. Further work by the expert community is needed to form relevant data samples and correctly interpret the results of AI work.

## References / Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. 2023. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Liver cirrhosis and fibrosis. 2023. (In Russ.)].
2. Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., Glud L.L., Arrese M., Bugianesi E., et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(6):388–98. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
3. Liu Y.B., Chen M.K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 2022;28(41):5910–30. DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910
4. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):963–8. [Bakulin I.G., Oganезova I.A., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Liver cirrhosis and complication risk management. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021;93(8):963–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200917
5. Kaplan D.E., Bosch J., Ripoll C., Thiele M., Fortune B.E., Simonetto D.A., et al. AASLD practice guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology.* 2023;79(5):1180–211. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000647
6. Kim W.R., Mannalithara A., Heimbach J.K., Kamath P.S., Asrani S.K., Biggins S.W., et al. MELD 3.0: The model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1887–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050
7. Jadaun S.S., Saigal S. Surgical risk assessment in patients with chronic liver diseases. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(4):1175–83. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.03.004
8. Teh S.H., Nagorney D.M., Stevens S.R., Offord K.P., Therneau T.M., Plevak D.J., et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1261–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.040
9. Mahmud N., Fricker Z., Hubbard R.A., Ioannou G.N., Lewis J.D., Taddei T.H., et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2021;73(1):204–18. DOI: 10.1002/hep.31558
10. Mahmud N., Fricker Z., Panchal S., Lewis J.D., Goldberg D.S., Kaplan D.E. External validation of the VOCAL-Penn cirrhosis surgical risk score in 2 large, independent health systems. *Liver Transpl.* 2021;27(7):961–70. DOI: 10.1002/lt.26060
11. Canillas L., Pelegrina A., Colominas-González E., Salis A., Enriquez-Rodríguez C.J., Duran X. Comparison of surgical risk scores in a European cohort of patients with advanced chronic liver disease. *J Clin Med.* 2023;12(18):6100. DOI: 10.3390/jcm12186100
12. Chang J., Hoffstall S., Gödiker J., Lehmann J., Schwind L., Lingohr P., et al. Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-

- on-chronic liver failure in liver cirrhosis. *Liver Transpl.* 2023;29(9):928–39. DOI: 10.1097/LVT.000000000000135
13. *Ostojic A., Mahmud N., Reddy K.R.* Surgical risk stratification in patients with cirrhosis. *Hepatology Int.* 2024;18(3):876–91. DOI: 10.1007/s12072-024-10644-y
  14. *Bou Jaoude J., Al Bacha R., Abboud B.* Will artificial intelligence reach any limit in gastroenterology? *Artif Intell Gastroenterol.* 2024;5(2):91336. DOI: 10.35712/aig.v5.i2.91336
  15. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации. Старческая астения. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Senile asthenia. 2021. (In Russ.)].
  16. *Халафян А.А., Темердашев З.А., Абакумов А.Г.* Влияние кластерной структуры данных на прогностические свойства нейросетевой модели. *Искусственный интеллект и принятие решений.* 2025;2:19–31. [Khalafyan A.A., Temerdashev Z.A., Abakumov A.G. Influence of cluster data structure on neural network model predictive properties. *Iskusstvenniy Intellekt i Prinyatie Resheniy.* 2025;2:19–31. (In Russ.)]. DOI: 10.14357/20718594250202
  17. *Veerankutty F.H., Jayan G., Yadav M.K., Manoj K.S., Yadav A., Nair S.R., et al.* Artificial Intelligence in hepatology, liver surgery and transplantation: Emerging applications and frontiers of research. *World J Hepatol.* 2021;13(12):1977–90. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.1977
  18. *Zhou X.Q., Huang S., Shi X.M., Liu S., Zhang W., Shi L., et al.* Global trends in artificial intelligence applications in liver disease over seventeen years. *World J Hepatol.* 2025;17(3):101721. DOI: 10.4254/wjh.v17.i3.101721
  19. *Zhang G., Li Y., Zhang X., Huang L., Cheng Y., Shen W.* Identifying mild hepatic encephalopathy based on multi-layer modular algorithm and machine learning. *Front Neurosci.* 2020;14:627062. DOI: 10.3389/fnins.2020.627062
  20. *Bhat M., Rabindranath M., Chara B.S., Simonetto D.A.* Artificial intelligence, machine learning, and deep learning in liver transplantation. *J Hepatol.* 2023;78(6):1216–33. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.006
  21. *Tandon P., Montano-Loza A.J., Lai J.C., Dasarathy S., Merli M.* Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):147–62. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.025
  22. *Lai J.C., Tandon P., Bernal W., Tapper E.B., Ekong U., Dasarathy S., et al.* Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;74(3):1611–44. DOI: 10.1002/hep.32049

### Information about the authors

**Natalia V. Koroehanskaya\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterology Center, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;  
350087, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Vladimir M. Durlshter** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: durlshter59@mail.ru;  
350087, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

**Mihail A. Basenko** — Assistant Professor at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Surgeon, Surgical Department No. 5, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: mihailbasenko@mail.ru;  
350087, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

**Dmitriy S. Murashko** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Surgeon, Surgical Department No. 5, Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.

Contact information: mulder42@yandex.ru;  
350087, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

### Сведения об авторах

**Корочанская Наталья Всеволодовна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;  
350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Дурлештер Владимир Моисеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по хирургии, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: durlshter59@mail.ru;  
350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

**Басенко Михаил Андреевич** — ассистент кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург хирургического отделения № 5, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: mihailbasenko@mail.ru;  
350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

**Мурашко Дмитрий Сергеевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург хирургического отделения № 5, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: mulder42@yandex.ru;  
350087, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Aleksan A. Khalafyan** — Dr. Sci. (Techn.), Professor of the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University.

Contact information: statlab@kubsu.ru;

350040, Krasnodar, Stavropolskaya str., 149.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

**Халафян Алексан Альбертович** — доктор технических наук, профессор кафедры анализа данных и искусственного интеллекта, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет».

Контактная информация: statlab@kubsu.ru;

350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Korochanskaya N.V., Durlshter V.M.

**Collection and processing of the material:** Basenko M.A., Murashko D.S.

**Statistical processing:** Khalafyan A.A.

**Writing of the text:** Korochanskaya N.V., Basenko M.A.

**Editing:** Durlshter V.M., Khalafyan A.A.

**Proof checking and approval with authors:** Korochanskaya N.V.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Корочанская Н.В., Дурлештер В.М.

**Сбор и обработка материалов:** Басенко М.А., Мурашко Д.С.

**Статистическая обработка:** Халафян А.А.

**Написание текста:** Корочанская Н.В., Басенко М.А.

**Редактирование:** Дурлештер В.М., Халафян А.А.

**Проверка и согласование верстки с авторским коллективом:** Корочанская Н.В.

Submitted: 30.07.2025 Accepted: 01.11.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 30.07.2025 Принята: 01.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-50-59>  
УДК 616.37-002.4-022.1-072.1



# Эндоскопическая некрсеквестрэктомия при инфицированном отграниченном панкреонекрозе (систематический обзор и метаанализ)

Д.В. Черданцев, И.Г. Носков\*, В.Г. Филистович

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

**Цель:** оценить клинический успех и частоту осложнений эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном отграниченном панкреонекрозе на основе анализа современных научных публикаций.

**Материал и методы.** Проведен систематический обзор и метаанализ 15 исследований (всего 869 пациентов), опубликованных с 2020 г., соответствующих современным стандартам лечения. Критерии включения: рецензируемые оригинальные статьи на русском или английском языках, посвященные эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии через транслюминально установленный металлический стент диаметром более 1 см у пациентов с подтвержденным инфицированным отграниченным панкреонекрозом. Использовалась модель случайных эффектов для метаанализа.

**Результаты исследования.** Средневзвешенный показатель клинического успеха эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии составил 89,5 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 87,5–92,1 %). При этом наблюдалась высокая вариабельность результатов между исследованиями (от 61 до 100 %) и значительная гетерогенность ( $I^2 = 89,2\%$ ). Средняя частота осложнений составила 18,8 % (95% ДИ: 12,5–25,1 %). Наиболее частыми осложнениями были: миграция стента (5,2 %), кровотечение (3,9 %) и обтурация стента (2,1 %). Анализ выявил значительную вариабельность в критериях определения клинического успеха в разных исследованиях.

**Выводы.** Эндоскопическая поэтапная некрсеквестрэктомия является высокоэффективным методом лечения инфицированного отграниченного панкреонекроза с приемлемым профилем безопасности. Однако отсутствие единых стандартизированных критериев клинического успеха и высокая гетерогенность данных затрудняют сравнительный анализ. Для улучшения качества доказательной базы необходима разработка унифицированных определений успеха и осложнений, а также проведение рандомизированных контролируемых исследований.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, инфицированный панкреонекроз, отграниченный некроз поджелудочной железы, эндоскопическая некрсеквестрэктомия

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

**Для цитирования:** Черданцев Д.В., Носков И.Г., Филистович В.Г. Эндоскопическая некрсеквестрэктомия при инфицированном отграниченном панкреонекрозе (систематический обзор и метаанализ). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-50-59>

## Endoscopic Necrosectomy for Infected Walled-off Pancreatic Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Dmitriy V. Cherdantsev, Igor G. Noskov\*, Vladimir G. Filistovich

Professor V.F. Voino-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Aim:** to evaluate the clinical success and complication rates of endoscopic step-up necrosectomy in patients with infected walled-off pancreatic necrosis, based on an analysis of contemporary scientific publications.

**Material and methods.** A systematic review and meta-analysis of 15 studies (total of 869 patients) published since 2020 and conforming to current treatment standards was conducted. The inclusion criteria were peer-reviewed original articles in Russian or English focusing on endoscopic step-up necrosectomy via a transluminally placed metal stent with a diameter greater than 1 cm in patients with confirmed infected walled-off pancreatic necrosis. A random-effects model was used for meta-analysis.

**Results.** The weighted mean clinical success rate of endoscopic step-up necrosectomy was 89.5 % (95% confidence interval (CI): 87.5–92.1 %). Considerable variability in outcomes was observed between studies (range: 61 to 100 %), with significant heterogeneity ( $I^2 = 89.2\%$ ). The mean complication rate was 18.8 % (95% CI: 12.5–25.1 %).

The most frequent complications were stent migration (5.2 %), bleeding (3.9 %), and stent obstruction (2.1 %). The analysis revealed significant variability in the criteria used to define clinical success across the studies.

**Conclusions.** Endoscopic step-up necrosectomy is a highly effective treatment for infected walled-off pancreatic necrosis with an acceptable safety profile. However, the lack of unified, standardized criteria for clinical success and the high heterogeneity of the data complicate comparative analysis. To improve the quality of evidence, it is necessary to develop standardized definitions of success and complications, as well as to conduct randomized controlled trials.

**Keywords:** pancreatic necrosis, infected pancreatic necrosis, walled-off pancreatic necrosis, endoscopic necrosectomy

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

**For citation:** Cherdantsev D.V., Noskov I.G., Filistovich V.G. Endoscopic Necrosectomy for Infected Walled-off Pancreatic Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-50-59>

## Введение

Острый панкреатит остается одной из наиболее сложных проблем современной неотложной хирургии. В 15–20 % случаев заболевание протекает в тяжелой форме с развитием некроза поджелудочной железы (панкреонекроза) и системных осложнений [1]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении, панкреонекроз продолжает представлять серьезную угрозу для жизни пациентов, требуя мультидисциплинарного подхода и индивидуального выбора тактики ведения. Панкреонекроз сопровождается полиорганной недостаточностью, сепсисом, абсцессами и другими жизнеугрожающими состояниями, доля которых достигает 40 % при инфицированном варианте заболевания, что делает его одним из самых тяжелых заболеваний в абдоминальной хирургии [2]. Несмотря на широкое применение малоинвазивных методов лечения (эндоскопические, чрескожные и лапароскопические вмешательства) в последние годы, единого алгоритма лечения инфицированного отграниченного панкреонекроза до сих пор не существует. Это приводит к вариабельности исходов и необходимости дальнейшего изучения оптимальных стратегий [3, 4].

**Цель исследования:** оценить клинический успех и осложнения эндоскопической поэтапной некрэксвестрактомии при инфицированном отграниченном панкреонекрозе на основе современных исследований.

Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации выбора тактики лечения панкреонекроза, разработки клинических рекомендаций на основе доказательных данных, прогнозирования послеоперационных осложнений.

Таким образом, изучение исходов лечения панкреонекроза остается актуальной задачей, решение которой может существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

## Материал и методы

При проведении систематического обзора были включены исследования, опубликованные начиная с 2020 г., что позволило проанализировать наиболее актуальные данные, соответствующие современным

стандартам эндоскопического лечения панкреонекроза. Такой временной отбор согласуется с требованиями PRISMA 2020 для быстро развивающихся медицинских направлений, поскольку именно в этот период произошло внедрение новых клинических протоколов [5]. Исключение более ранних работ было обусловлено их несоответствием текущей клинической практике, методологической гетерогенностью и утратой актуальности многих выводов вследствие технологического прогресса в интервенционной эндоскопии.

Данный систематический обзор и метаанализ был зарегистрирован в международном регистре проспективных систематических обзоров PROSPERO под номером CRD42025107331.

В целях унификации анализируемых данных в исследование включались работы, основанные на пересмотренной Атлантской классификации острого панкреатита. Такой подход обеспечивает сопоставимость результатов и минимизирует расхождения в трактовке клинических случаев. Согласно данной классификации инфицированный отграниченный панкреонекроз (ИОПН) определяется как инкапсулированное гетерогенное скопление, сохраняющееся более 4 недель и содержащее жидкостной компонент с участками некроза и/или секвестрами [6].

Работы, опубликованные в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, придерживаются классификации российских национальных клинических рекомендаций [7]. В связи с этим данные были интерпретированы согласно пересмотренной Атлантской классификации. Стоит отметить, что русскоязычные работы не были включены в синтез данных, что не повлияло на конечный результат при проведении статистических расчетов.

В систематический обзор вошли исследования, посвященные эндоскопическому лечению пациентов с подтвержденным диагнозом ИОПН, включавшие этап транслюминальной установки металлического стента диаметром более 1 см с последующим выполнением малоинвазивной эндоскопической поэтапной некрэксвестрактомии (ЭПН) через сформированный доступ. В анализ включены следующие параметры: демографические характеристики

(количество пациентов), показатели эффективности вмешательства (клинический успех), а также данные по осложнениям вмешательств.

Критерии включения:

- соответствие тематике — отбирались исследования, напрямую затрагивающие ключевые аспекты изучаемой проблемы;
- научная валидность — рассматривались исключительно рецензируемые оригинальные статьи, индексируемые в Scopus, Web of Science, PubMed и eLibrary;
- методологический дизайн — анализировались проспективные и ретроспективные когортные исследования (как многоцентровые, так и одноцентровые);
- достаточность данных — публикации должны были содержать исчерпывающую информацию для оценки методологического качества и включения в метаанализ;
- доступность — учитывались только работы с полным открытым доступом к тексту;
- хронологический период — рассматривались исследования, опубликованные начиная с 2020 г.

Критерии исключения:

- отдельные клинические случаи и описательные отчеты;
- исследования, посвященные экономической эффективности лечения;
- публикации с ограниченным доступом к полному тексту;
- работы, изданные до 2020 г.

Учитывая отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по данной тематике, в исследование включены работы наблюдательного характера (без контрольной группы). Такой подход обоснован несколькими ключевыми факторами: необходимостью анализа реальной клинической практики (real-world data) для оценки эффективности специализированных процедур; соответствием современным методологическим рекомендациям (PRISMA 2020, GRADE), допускающим синтез нерандомизированных данных при изучении узких вмешательств. Для обеспечения достоверности результатов мы применяли строгие критерии отбора исследований (использование протоколов, объективных критериев исходов и осложнений), что позволило минимизировать потенциальные систематические ошибки при сохранении релевантности выводов для клинической практики. Протоколы лечения, применяемые во включенных исследованиях, основывались на обновленных рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению панкреонекроза и согласованным рекомендациям по диагностике и лечению псевдокисты поджелудочной железы и ограниченного некроза многопрофильной экспертной группы Китая [1, 8].

В процессе скрининга литературы обнаруженные систематические обзоры и метааналитические исследования были подвергнуты детальному методологическому анализу (дизайн исследования,

критерии синтеза данных, оценка достоверности первичных исследований, представление данных и методы метаанализа), однако не использовались для интеграции в первичный анализ.

Проведенная оценка включала три ключевых направления: анализ соответствия дизайна исследования современным методологическим стандартам, оценку полноты и достоверности представленной информации, экспертный анализ корректности трактовки полученных результатов.

В рамках настоящего исследования был осуществлен комплексный поиск научных публикаций в ведущих международных и российских библиографических базах:

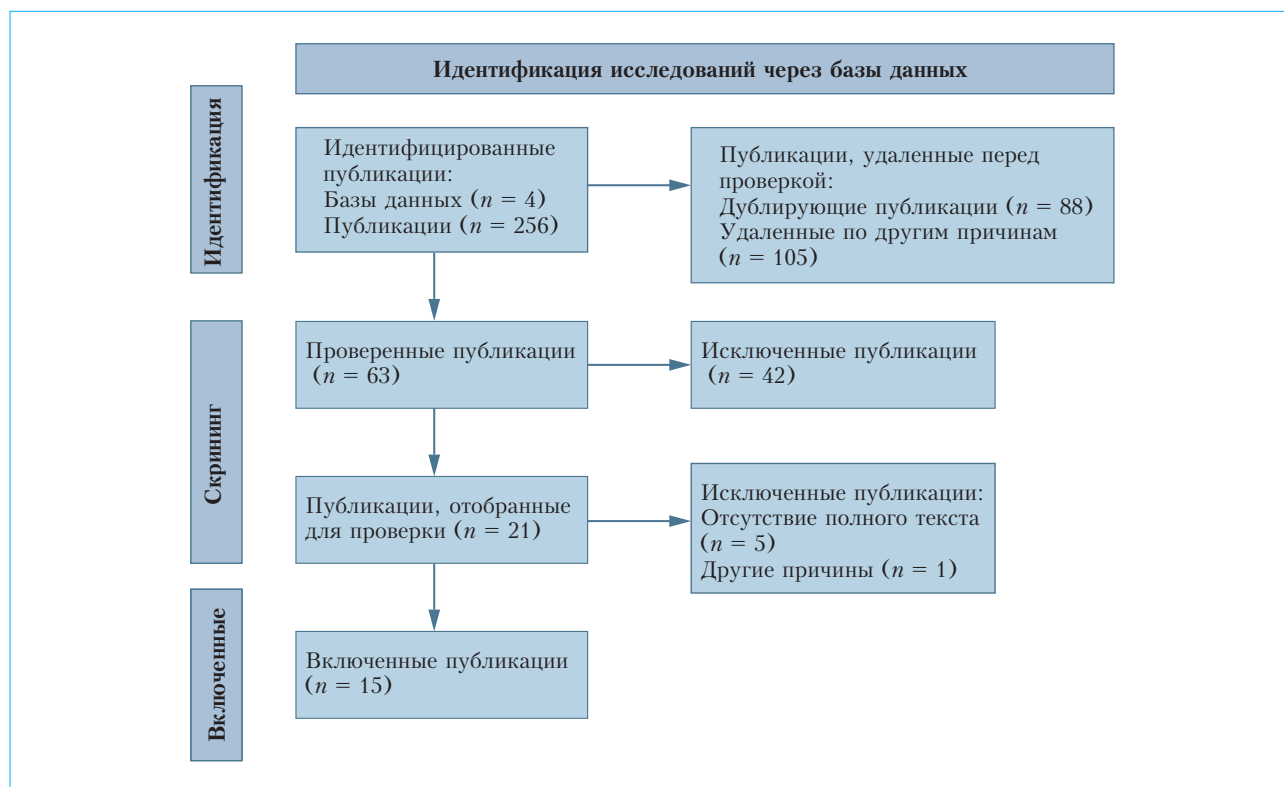
- российская научная электронная библиотека eLibrary.ru;
- база данных медицинских публикаций PubMed (Национальная медицинская библиотека США);
- международные платформы — Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics).

Поиск релевантных публикаций осуществлялся на русском и английском языках с использованием специально разработанных поисковых запросов, включавших ключевые термины: «infected pancreatic necrosis», «walled-off necrosis», «endoscopic necrosectomy» и их русскоязычные аналоги («инфицированный панкреонекроз», «ограниченный некроз поджелудочной железы», «эндоскопическая некрэквестрация»). Для оптимизации результатов применялись операторы (AND, OR) и комбинации с дополнительными терминами («transgastric drainage», «minimally invasive approach», «treatment outcomes»), что позволило максимально полно охватить существующие исследования по данной тематике.

В результате первоначального скрининга научных баз данных было идентифицировано 256 публикаций, потенциально соответствующих тематике исследования. После исключения повторяющихся статей и последовательного применения фильтров отбора (в соответствии с установленными критериями) для дальнейшего анализа были отобраны 63 работы. Процедура их оценки проводилась в два этапа: сначала анализировались заголовки и метаданные (включая информацию об авторах, годе публикации и исследовательских центрах), затем осуществлялся детальный разбор содержания аннотаций, методологии исследований и представленных результатов. По завершении этого процесса в финальную выборку вошли 15 наиболее методологически обоснованных публикаций, которые и легли в основу проводимого метаанализа (полная схема процесса отбора отражена на рисунке 1). Оставшиеся источники применялись исключительно для сравнительного анализа и интерпретации полученных данных.

В систематический обзор были включены исследования, представление в таблице 1.

Накопление данных (база данных исследования) и описательная статистика рассчитывались в программе Microsoft Excel 2016.



**Рисунок 1.** Методика фильтрации научных публикаций, примененная в данном исследовании  
**Figure 1.** The method of filtering scientific publications used in this study

**Таблица 1.** Характеристика исследований, включенных в систематический обзор  
**Table 1.** Characteristics of studies included in the systematic review

Первый автор, год	Тип исследования	Количество пациентов, абс.	Клинический успех, %	Осложнения, %
Siddiqui A., 2021 [9]	Многоцентровое когортное ретроспективное	387	95,6	14,72
Moon J.H., 2024 [10]	Многоцентровое рандомизированное проспективное	25	92	40,0
Luangsukrerk T., 2022 [11]	Многоцентровое когортное проспективное	31	100	6,45
Pattarapuntakul T., 2023 [12]	Одноцентровое когортное ретроспективное	34	100	23,52
Pawa R., 2022 [13]	Одноцентровое когортное ретроспективное	37	92	13,51
Kim Y.S., 2021 [14]	Многоцентровое когортное ретроспективное	60	85	45,0
Valentin C., 2024 [15]	Многоцентровое когортное ретроспективное	41	80,5	29,26
Mehta V., 2025 [16]	Одноцентровое когортное ретроспективное	95	92,63	нет данных
Xu N., 2024 [17]	Одноцентровое когортное ретроспективное	22	90,5	13,63
Olsen G.A., 2024 [18]	Одноцентровое когортное ретроспективное	20	90	35,0
Dhillon A., 2020 [19]	Одноцентровое когортное проспективное	41	80	2,43
Khodakaram K., 2024 [20]	Одноцентровое когортное ретроспективное	36	61	8,3
Dorrell R., 2025 [21]	Одноцентровое когортное ретроспективное	70	94	12,85
Mangiafico S., 2024 [22]	Одноцентровое когортное проспективное	18	100	27,7
Seicean A., 2020 [23]	Многоцентровое когортное ретроспективное	47	87	34,04

Проведенный метаанализ согласно Кокрейновскому руководству основан на модели случайных эффектов (Random-Effects). Для оценки статистической значимости гетерогенности рассчитывался тест Кохрана ( $\chi^2$ , Q-тест), при  $p < 0,05$  показатель считался значимым. Для статистической проверки bias рассчитывался тест Эггера. Для оценки значимости применялся Z-тест, при значении  $p < 0,05$  признавалась высокая статистическая мощность результатов. Эти параметры метаанализа нерандомизированных и наблюдательных исследований не являются обязательными, однако были рассчитаны для предварительной оценки результатов и стандартизированного планирования в будущем рандомизированных исследований.

Метааналитическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения RevMap 5.4 с лицензией свободного распространения и среды программирования Python 3.9 с библиотеками StatsModels и Meta. Оба подхода дали схожие результаты, подтверждающие отсутствие значимых расхождений между ними.

Построение графиков проведено в Python 3.9 с применением библиотек statsmodels, meta, metafor.

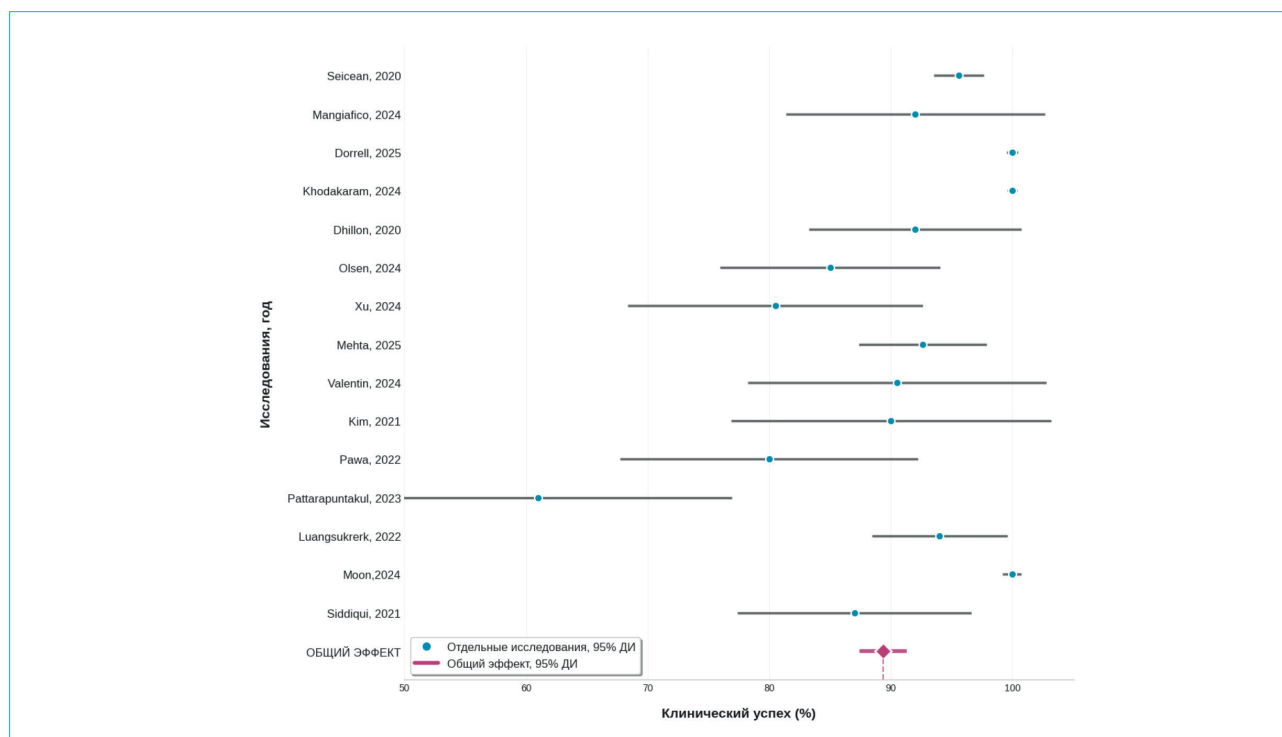
Поскольку использовались агрегированные данные из публикаций, одобрение этического комитета не требовалось.

## Результаты

### Общая эффективность и гетерогенность

Исследование эффективности ЭПН при ИОПН является важным направлением в современной панкреатологии, поскольку данный метод представляет собой малоинвазивную альтернативу открытым хирургическим вмешательствам, ассоциированным с высокой травматичностью и послеоперационной летальностью. Средневзвешенный показатель клинического успеха (по числу пациентов в каждом исследовании) составил 89,5 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 87,5–92,1 %), Z-тест: 12,45 при  $p < 0,001$ . Анализ гетерогенности показывает значительный разброс показателей клинического успеха: от 61 % (Khodakaram, 2024) до 100 % (Luangsukrer, 2022; Mangiafico, 2024). Для количественной оценки неоднородности рассчитан коэффициент  $I^2 = 89,2$  % (высокая гетерогенность,  $p < 0,001$ ), который показывает, что 89,2 % вариативности связано с реальными различиями между исследованиями, а не со случайными колебаниями. Тест Эггера указывает на статистически значимую асимметрию:  $t = 1,87$ ;  $p = 0,08$  ( $p < 0,05$ ).

Для визуальной оценки построен лесной график распределения клинического успеха в исследованиях (рис. 2).



**Рисунок 2.** Метаанализ клинического успеха применения эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном отграниченном панкреонекрозе в различных исследованиях: ось X (горизонтальная) — процент клинического успеха (%); ось Y (вертикальная) — список исследований (первый автор)

**Figure 2.** Meta-analysis of clinical success rates of endoscopic step-up necrosectomy in infected walled-off pancreatic necrosis across included studies: X-axis — clinical success rate (%); Y-axis — studies (first author)

**Таблица 2.** Анализ в подгруппах в зависимости от типа исследования  
**Table 2.** Subgroup analysis of studies by type

Подгруппа	Количество исследований, абс.	Средний успех (%)
Многоцентровые исследования	6	90,2
Проспективные исследования	5	90,5
Одноцентровые исследования	9	88,5
Ретроспективные исследования	10	88,7

#### Анализ в подгруппах

В этой связи мы провели анализ в подгруппах, распределив исследования в зависимости от его типа (табл. 2).

Многоцентровые и проспективные исследования показывают несколько более высокие показатели успеха. Наилучшие результаты (>95 %) отмечены в исследованиях с тщательным отбором пациентов (стандартизированные протоколы) и опытными специалистами.

#### Критерии клинического успеха

Понятие клинического успеха является ключевым при оценке эффективности различных методов лечения ИОПН. Проведенный анализ данных исследований, посвященных оценке клинического успеха при лечении ИОПН, выявил значительную вариабельность в критериях, используемых разными авторами:

**1. Критерии оценки разрешения некроза.** В большинстве исследований (Moon et al., 2024; Xu et al., 2024; Seicean et al., 2020) ключевым критерием успеха считается уменьшение размера некроза на  $\geq 50$  % или до определенного порога (2 см — Pawa et al., 2022; Dorrell et al., 2025; менее 3 см — Seicean et al., 2020). Khodakaram et al. (2024) и Dhillon et al. (2020) акцентируют внимание на полном разрешении некроза, но с разными временными рамками (1 мес. vs. 3 мес.). Используются различные методы диагностики: КТ (Khodakaram et al., 2024), УЗИ (Mehta et al., 2025).

**2. Клинические симптомы.** Разрешение симптомов учитывается практически во всех исследованиях, но Moon et al. (2024) и Mehta et al. (2025) требуют полного исчезновения симптомов; Dorrell et al. (2025) и Seicean et al. (2020) допускают улучшение, но без строгой количественной оценки.

**3. Временные рамки оценки.** Сроки наблюдения варьируют от 4 недель (Moon et al., 2024) до 6 месяцев (Dorrell et al., 2025). Наиболее часто используются 3 месяца (Dhillon et al., 2020; Mehta et al., 2025).

**4. Дополнительные критерии успеха.** Некоторые исследования включают отсутствие необходимости повторного вмешательства (Xu et al., 2024; Seicean et al., 2020). Seicean et al. (2020) дополнительно учитывают отсутствие рецидива жидкостного скопления и послеоперационных осложнений.

#### Структура и частота осложнений

Анализ структуры осложнений во включенных исследованиях имеет ключевое значение для объективной оценки безопасности ЭПН при ИОПН.

Для анализа были использованы данные, включающие в общей сложности 869 пациентов.

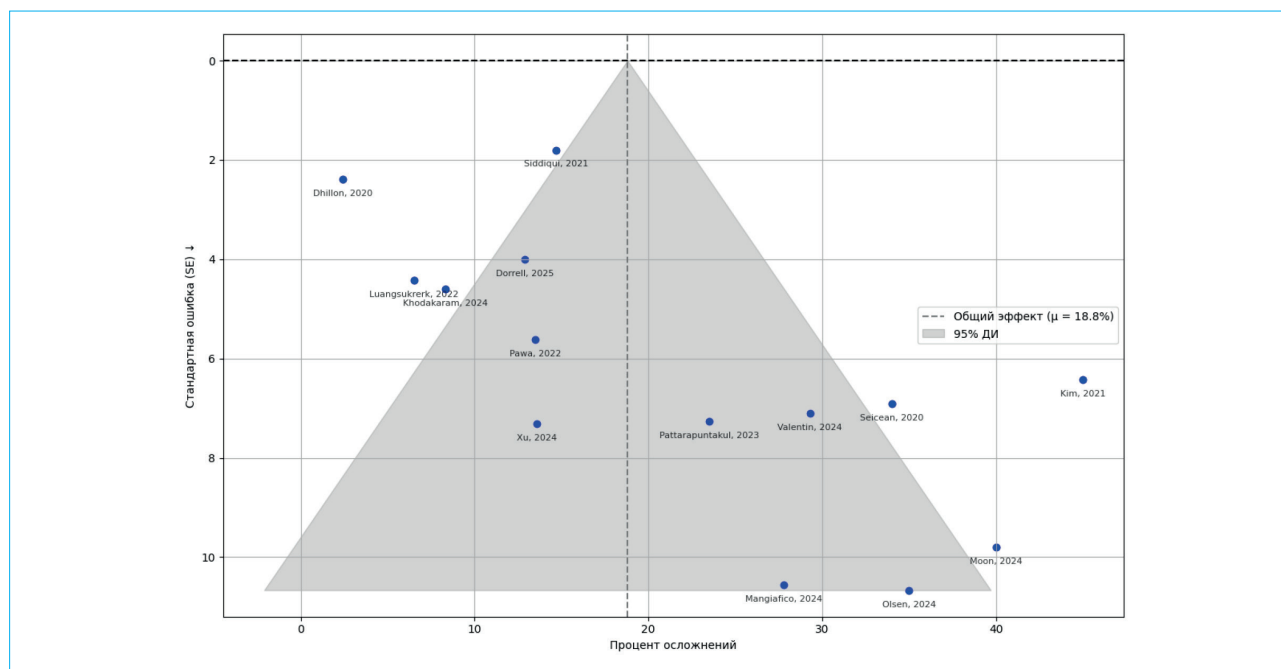
Метаанализ показал, что средняя частота осложнений после ЭПН составляет 18,8 %, с вариабельностью от 2,4 до 45,0 %. Общий эффект ( $\mu$ ) составил 18,8 % (95% ДИ: 12,5–25,1 %), что указывает на значительную вариабельность между исследованиями. На рисунке 3 представлена воронкообразная диаграмма распределения общей доли осложнений ЭПН в анализируемых исследованиях. Диаграмма демонстрирует асимметрию, что свидетельствует о возможной систематической ошибке (publication bias).

В связи с высокой гетерогенностью полученных данных по общей доле осложнений мы рассмотрели исследования по отдельным группам осложнений. На рисунке 4 представлен лесной график распределения осложнений непосредственно ЭПН (связанные с техникой вмешательства) во включенных публикациях в процентах.

Всего зарегистрировано 165 осложнений среди 869 пациентов: 3,9 % ( $n = 34$ ) — кровотечение, 1,5 % ( $n = 13$ ) — перфорация, 5,2 % ( $n = 45$ ) — миграция стента, 0,6 % ( $n = 5$ ) кишечные свищи, 2,1 % ( $n = 18$ ) — обтурация стента, 0,2 % ( $n = 2$ ) — псевдоаневризмы гастродуоденальной артерии и 5,5 % ( $n = 48$ ) других осложнений.

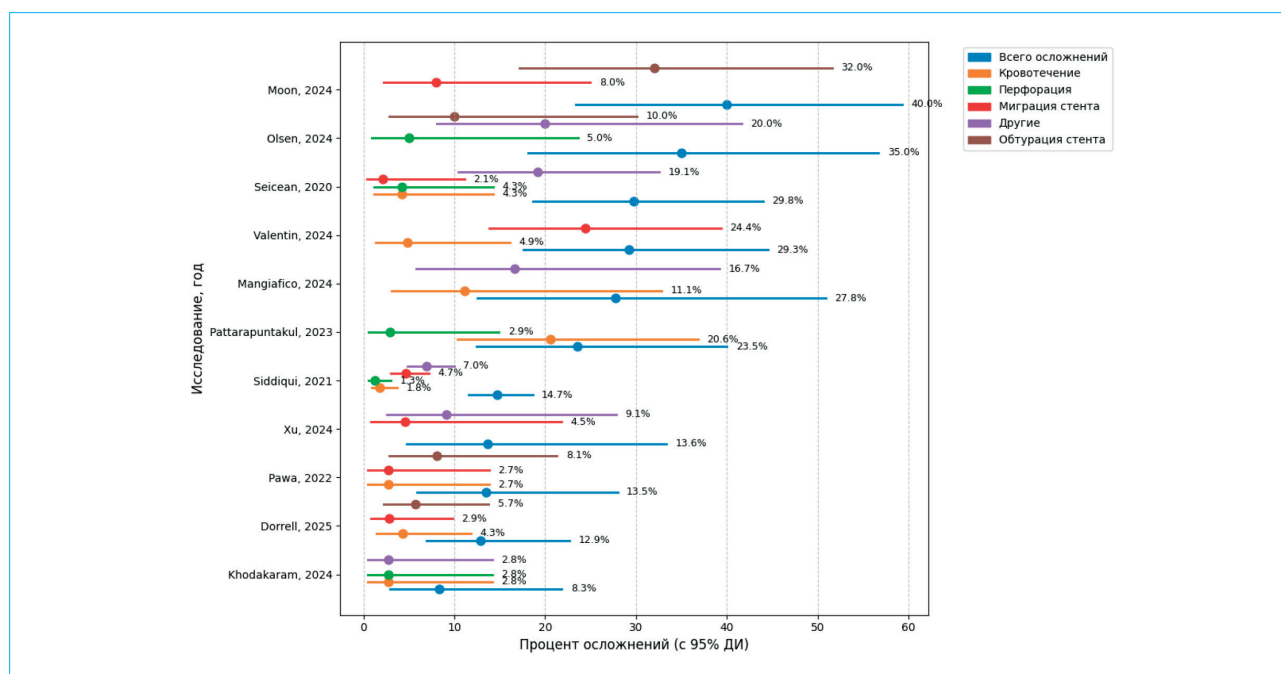
Наибольшее количество кровотечений зарегистрировано в исследовании Kim et al. (2021) — 9 случаев и Pattarapuntakul et al. (2023) — 7 случаев. Перфорация в брюшную полость наиболее часто встречается в исследованиях Kim et al. (2021) — 3 случая и Seicean et al. (2020) — 2 случая. Миграции стента в исследованиях Kim et al. (2021) — 8 случаев и Valentin et al. (2024) — 10 случаев. Все случаи кишечного свища зарегистрированы в исследовании Kim et al. (2021). Обтурация стента преобладает в исследованиях Moon et al. (2024) — 8 случаев и Dorrell et al. (2025) — 4 случая. Псевдоаневризма гастродуоденальной артерии встречается только в исследовании Seicean et al. (2020).

Только в одном исследовании приведены данные по развитию поздних осложнений при сроке наблюдения более 6 месяцев (Valentin et al., 2024). К ним относятся эндокринная и экзокринная недостаточности поджелудочной железы, портальная гипертензия. Данные осложнения непосредственно не связаны с эндоскопическим транслюминальным дренированием и ЭПН, они обусловлены панкреонекрозом в целом (доля некроза поджелудочной



**Рисунок 3.** Воронкообразная диаграмма, оценивающая систематическую ошибку частоты осложнений после эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном отграниченном панкреонекрозе: по оси X – процент осложнений, по оси Y – стандартная ошибка (SE); сплошной контур обозначает 95% ДИ; общий эффект ( $\mu = 18,8\%$ ) показан вертикальной пунктирной линией; синие точки – исследования (первый автор, год)

**Figure 3.** Funnel plot assessing publication bias of complication rates following endoscopic step-up necrosectomy in infected walled-off pancreatic necrosis: X-axis – complication rate (%), Y-axis – standard error (SE); the solid contour represents 95 % confidence intervals; the pooled effect ( $\mu = 18.8\%$ ) is shown as a vertical dashed line; blue dots represent individual studies (first author, year)



**Рисунок 4.** Лесной график доли осложнений эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии с 95% ДИ в исследованиях

**Figure 4.** Forest plot of complication rates (with 95 % confidential intervals) following endoscopic step-up necrosectomy across included studies

железы, локализация некроза поджелудочной железы и другие факторы). В этой связи считаем нерациональным структурировать данные осложнения в рамках нашего систематического обзора.

## Обсуждение

Метаанализ клинического успеха ЭПН при ИОПН показал, что существует риск завышения общего показателя клинического успеха из-за отсутствия небольших исследований с низкими показателями, возможна предвзятость конечных результатов (bias) вследствие публикации только «положительных» результатов. Проанализировав повторно, мы выявили несколько исследований, где указано преимущество определенных стентов (с указанием производителей) перед другими аналогичными по характеристикам, по нашему мнению, нельзя исключить конфликт интересов, что также искажает итоговые результаты и могло повлиять на метаанализ.

Многоцентровые и проспективные исследования показывают несколько более высокие показатели успеха, что может быть связано с более стандартизированными протоколами ведения пациентов с ИОПН. В свою очередь, ретроспективные данные демонстрируют сопоставимую эффективность, но требуют осторожной интерпретации из-за риска предвзятости.

Разнообразие критериев клинического успеха в исследованиях осложняет прямое сравнение результатов. Основные различия касаются: количественных параметров (размер некроза 2 см vs. 3 см и 50 % уменьшение), временных рамок (от 1 до 6 мес.), сочетания клинических и радиологических критериев. Это указывает на необходимость стандартизации определений для более точного сопоставления данных в будущих исследованиях. Поэтому систематизация и анализ существующих подходов к определению клинического успеха представляют собой важную задачу, способствующую разработке унифицированных стандартов и улучшению качества клинических исследований в данной области.

В этой связи представленный анализ обосновывает необходимость пересмотра критериев клинического успеха при лечении ИОПН. Авторская позиция заключается в том, что ключевыми параметрами эффективности следует считать достижение минимальных размеров некроза (менее 2 см) по данным КТ и отсутствие осложнений, непосредственно связанных с прогрессированием панкреонекроза и сепсиса. Такой подход позволяет сфокусироваться на основной цели вмешательства — санации очага инфекции и создании условий для разрешения ИОПН, отделив ее от технических рисков ЭПН.

Важным аспектом предлагаемой концепции является трактовка рецидива в течение 6 месяцев не как неудачи лечения, а как проявления

продолженного некроза, что соответствует длительному течению ограниченного панкреонекроза. Кроме того, к категории клинического неуспеха предлагается относить лишь те осложнения, которые потребовали радикального изменения тактики ведения, а именно — выполнения открытой операции (лапаротомии). Технические же осложнения, такие как миграция или обтурация стента (детритом), которые были устранены эндоскопически (путем установки дополнительного стента, санации стента или установки стента большего диаметра), не считаются критерием неэффективности, поскольку они не отражают недостаточность самого метода дренирования, а направлены лишь на его оптимизацию.

Для стандартизации оценки результатов предлагается установить срок наблюдения от 4 до 6 месяцев. Этот период, по нашему мнению, является достаточным для формирования заключения об эффективности первичного вмешательства, в то время как увеличение в размерах остаточной полости и появление в ней новых секвестров, возникшие позднее данного временного периода, предлагается классифицировать как рецидивы. Внедрение данных унифицированных критериев будет способствовать повышению согласованности результатов различных исследований и позволит проводить более объективный сравнительный анализ эффективности методов лечения ИОПН.

ЭПН при ИОПН сопровождается рядом осложнений, среди которых наиболее распространены кровотечение, миграция стента и обтурация стента. Кровотечение и перфорация являются наиболее критичными осложнениями, требующими немедленного вмешательства. Стоит отметить, что в анализируемых исследованиях ЭПН проводилась механическим путем, чаще с помощью корзины Дормиа и щипцов, в некоторых исследованиях санация полости ограниченного некроза проводилась перекисью водорода. Вероятно, это и объясняет такую вариацию по частоте кровотечений и перфораций.

Миграция стента — частое осложнение ЭПН, которое может быть связано с техническими особенностями установки стента или анатомией пациента, и, по нашему мнению, в первую очередь зависит от опыта эндоскописта. В большинстве исследований использовались стенты типа LAMS (металлические саморасширяющиеся с покрытием) диаметром более 1 см. Такое редкое осложнение, как псевдоаневризма гастродуоденальной артерии, подчеркивает необходимость тщательного мониторинга пациентов после вмешательства.

## Выводы

Исследование эффективности эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном ограниченном панкреонекрозе является важным направлением в современной панкреатологии.

Этот метод представляет собой малоинвазивную альтернативу открытым хирургическим вмешательствам, что снижает травматичность и послеоперационную летальность. Однако отсутствие единого определения клинического успеха, возможный конфликт интересов в публикациях и изменчивость критериев оценки затрудняют обобщение данных и проведение метаанализов.

Результаты подчеркивают важность индивидуального подхода к каждому пациенту и необходимость дальнейших исследований для оптимизации методики и снижения рисков. Воронкообразная диаграмма выявила асимметрию по общей доле осложнений непосредственно эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии, что может свидетельствовать

о систематической ошибке (publication bias). Большинство исследований группируются в пределах 95%-го доверительного интервала, однако некоторые исследования выходят за его границы, что может быть связано с различиями в методике, опыте центра или отборе пациентов.

Таким образом, для повышения клинической эффективности эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии необходимо стандартизировать определение клинического успеха и разработать унифицированные стандарты оценки осложнений. Это позволит улучшить качество клинических исследований и оптимизировать хирургическую тактику в лечении инфицированного отграниченного панкреонекроза.

### Литература / References

1. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association clinical practice update: Management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064
2. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Бусырев Ю.Б., Галлямов Э.Э., Какоткин В.В., Аллахвердиева А.Р. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:22–8. [Galliamov E.A., Agapov M.A., Busyrev Yu.B., Kakotkin V.V., Allahverdieva A.R. Comparison of minimal invasive technologies for treatment of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;3:22–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003122
3. Кузьмин А.М., Нугуманова К.А., Ярцев П.А., Рогаль М.Л. Диапевтика осложнений хирургического лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2024;4:3–12. [Kuzmin A.M., Nugumanova K.A., Yartsev P.A., Rogal M.L. Diapetotics of complications of surgical treatment of patients with infected pancreatic necrosis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2024;4:3–12. (In Russ.)].
4. Дибиров М.Д., Свитина К.А., Ерин С.А., Шитиков Е.А., Ивлев В.П., Белянская Е.О. и др. Анализ эндоскопического лечения острого панкреатита в многопрофильном стационаре. *Инфекции в хирургии*. 2020;18(3–4):13–5. [Dibirov M.D., Svitina K.A., Erin S.A., Shitikov E.A., Ivlev V.P., Beljanskaja E.O., et al. Analysis of endoscopic treatment of acute pancreatitis in a multidisciplinary hospital. *Infektsii v khirurgii*. 2020;18(3–4):13–5. (In Russ.)].
5. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
6. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
7. Рубрикатор клинических рекомендаций. Острый панкреатит. [Clinical Guidelines Index. Acute pancreatitis. (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/903\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/903_1)
8. Zhu H., Du Y., Wang K., Li Z., Jin Z. Consensus guidelines on the diagnosis and treatment of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis from a Chinese multiple disciplinary team expert panel. *Endosc Ultrasound*. 2024;13(4):205–17. DOI: 10.1097/eus.0000000000000080
9. Siddiqui A., Naveed M., Basha J., Lakhtakia S., Nieto J., Shah J., et al. International, multicenter retrospective trial comparing the efficacy and safety of bi-flanged versus lumen-apposing metal stents for endoscopic drainage of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):273–81. DOI: 10.20524/aog.2021.0570
10. Moon J.H., Park S.W., Lee Y.N., Lee S.H., Kim S.H., Lee D.W., et al. A comparison of novel electrocautery-enhanced lumen-apposing metal stents and plastic stents in endoscopic ultrasound-guided drainage of infected walled-off necrosis: A multicenter randomized study. *Endoscopy*. 2024;56(12):926–37. DOI: 10.1055/a-2342-1140
11. Luangsukrerkerk T., Harinwan K., Khoo S., Kongkam P. Drainage of complex walled-off pancreatic fluid collections in LAMS era: A multicenter study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:9250370. DOI: 10.1155/2022/9250370
12. Pattarapuntakul T., Charoenrit T., Wong T., Netinatsunton N., Ocartlamporn B., Yaoωmaneerat T., et al. Clinical outcomes of the endoscopic step-up approach with or without radiology-guided percutaneous drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):569. DOI: 10.3390/medicina59030569
13. Pawa R., Dorrell R., Clark C., Russell G., Gilliam J., Pawa S. Delayed endoscopic necrosectomy improves hospital length of stay and reduces endoscopic interventions in patients with symptomatic walled-off necrosis. *DEN Open*. 2022;3(1):e162. DOI: 10.1002/deo2.162
14. Kim Y.S., Cho J.H., Cho D.H., Park S.W., Moon S.H., Park J.S., et al. Long-term outcomes of direct endoscopic necrosectomy for complicated or symptomatic walled-off necrosis: A Korean multicenter study. *Gut Liver*. 2021;15(6):930–9. DOI: 10.5009/gnl20304
15. Valentin C., Le Cosquer G., Tuyeras G., Culetto A., Barange K., Hervieu P.E., et al. Step-up approach for the treatment of infected necrotising pancreatitis: Real life data from a single-centre experience with long-term follow-up. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):213. DOI: 10.1186/s12876-024-03289-6
16. Mehta V., Gupta Y.K., Gupta A., Kumar Y., Khubber M., Sood A., et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound (EUS)-guided lumen-apposing metal stents (LAMS) as a primary treatment for walled-off pancreatic necrosis. *Cureus*. 2025;17(1):e78177. DOI: 10.7759/cureus.78177
17. Xu N., Li L., Su S., Zhao D., Xiang J., Wang P., et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: A retrospective study. *Endosc Ultrasound*. 2024;13(1):40–5. DOI: 10.1097/eus.0000000000000039
18. Olsen G.A., Schmidt P.N., Novovic S., Hansen E.F., Karstensen J.G. Novel powered 5.0-mm endoscopic debridement catheter for endoscopic transmural necrosectomy of pancreatic walled-off necrosis: A case series of consecutive patients from a tertiary referral center (with video). *Gastrointest Endosc*. 2024;99(2):267–70. DOI: 10.1016/j.gie.2023.10.044

19. *Dhillon A., Li S., Sandha S., D'Souza P., Sandha G.* Performance characteristics of a lumen-apposing metal stent for pancreatic fluid collections: A prospective cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;4(4):158–64. DOI: 10.1093/jcag/gwaa023
20. *Khodakaram K., Bratlie S.O., Hedenström P., Sadik R.* Equivalent efficacy and safety of plastic stents and lumen-apposing metal stents in the treatment of peripancreatic fluid collections: A prospective cohort study. *Ann Gastroenterol.* 2024;37(3):362–70. DOI: 10.20524/aog.2024.0873
21. *Dorrell R., Cecil A., Pawa S., Russell G., Pawa R.* Standardized approach to removal of lumen apposing metal stents following endoscopic necrosectomy: One size does not fit all. *Therap Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251320739. DOI: 10.1177/17562848251320739
22. *Mangiafico S., Bertani H., Pigò F., Russo S., Lupo M., Cocco S., et al.* A new step-up dual endoscopic approach for large-size infected pancreatic necrosis: Percutaneous endoscopic necrosectomy followed by transluminal endoscopic drainage/necrosectomy. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech.* 2024;34(2):156–62. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001271
23. *Seicean A., Pojoga C., Mostean O., Bolboaca S., Ilie M., Rimbas M., et al.* What is the impact of the proportion of solid necrotic content on the number of necrosectomies during EUS-guided drainage using lumen-apposing metallic stents of pancreatic walled-off necrosis? *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29(4):623–8. DOI: 10.15403/jgld-3128

### Сведения об авторах

**Черданцев Дмитрий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, и. о. ректора, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gs7@mail.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-4565>

**Носков Игорь Геннадьевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igornoskov@mail.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-030X>

**Филистович Владимир Георгиевич** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vfilistovich@bk.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-1659>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Черданцев Д.В.

**Сбор и обработка материала:** Носков И.Г., Филистович В.Г.

**Статистическая обработка данных:** Носков И.Г.

**Написание текста:** Носков И.Г., Филистович В.Г.

**Редактирование:** Черданцев Д.В.

**Проверка версии и ее согласование с авторским коллективом:** Носков И.Г.

### Information about the authors

**Dmitriy V. Cherdantsev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Rector, Head of the Department of Hospital Surgery named after Prof. A.M. Dykhno with a Course of Continuing Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: gs7@mail.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-4565>

**Igor G. Noskov\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Prof. A.M. Dykhno with a Course of Continuing Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: igornoskov@mail.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-030X>

**Vladimir G. Filistovich** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Prof. A.M. Dykhno with a Course of Continuing Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: vfilistovich@bk.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-1659>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Cherdantsev D.V.

**Collection and processing of the material:** Noskov I.G., Filistovich V.G.

**Statistical processing:** Noskov I.G.

**Writing of the text:** Noskov I.G., Filistovich V.G.

**Editing:** Cherdantsev D.V.

**Proof checking and approval with authors:** Noskov I.G.

Поступила: 17.06.2025 Принята: 19.11.2025 Опубликована: 20.12.2025  
Submitted: 17.06.2025 Accepted: 19.11.2025 Published: 20.12.2025

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-50-59>  
UDC 616.37-002.4-022.1-072.1



# Endoscopic Necrosectomy for Infected Walled-off Pancreatic Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Dmitriy V. Cherdantsev, Igor G. Noskov\*, Vladimir G. Filistovich

*Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation*

**Aim:** to evaluate the clinical success and complication rates of endoscopic step-up necrosectomy in patients with infected walled-off pancreatic necrosis, based on an analysis of contemporary scientific publications.

**Material and methods.** A systematic review and meta-analysis of 15 studies (total of 869 patients) published since 2020 and conforming to current treatment standards was conducted. The inclusion criteria were peer-reviewed original articles in Russian or English focusing on endoscopic step-up necrosectomy via a transluminally placed metal stent with a diameter greater than 1 cm in patients with confirmed infected walled-off pancreatic necrosis. A random-effects model was used for meta-analysis.

**Results.** The weighted mean clinical success rate of endoscopic step-up necrosectomy was 89.5 % (95% confidence interval (CI): 87.5–92.1 %). Considerable variability in outcomes was observed between studies (range: 61 to 100%), with significant heterogeneity ( $I^2 = 89.2\%$ ). The mean complication rate was 18.8 % (95% CI: 12.5–25.1 %). The most frequent complications were stent migration (5.2 %), bleeding (3.9 %), and stent obstruction (2.1 %). The analysis revealed significant variability in the criteria used to define clinical success across the studies.

**Conclusions.** Endoscopic step-up necrosectomy is a highly effective treatment for infected walled-off pancreatic necrosis with an acceptable safety profile. However, the lack of unified, standardized criteria for clinical success and the high heterogeneity of the data complicate comparative analysis. To improve the quality of evidence, it is necessary to develop standardized definitions of success and complications, as well as to conduct randomized controlled trials.

**Keywords:** pancreatic necrosis, infected pancreatic necrosis, walled-off pancreatic necrosis, endoscopic necrosectomy

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

**For citation:** Cherdantsev D.V., Noskov I.G., Filistovich V.G. Endoscopic Necrosectomy for Infected Walled-off Pancreatic Necrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-50-59>

## Эндоскопическая некрсеквестрэктомия при инфицированном отграниченном панкреонекрозе (систематический обзор и метаанализ)

Д.В. Черданцев, И.Г. Носков\*, В.Г. Филистович

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

**Цель:** оценить клинический успех и частоту осложнений эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном отграниченном панкреонекрозе на основе анализа современных научных публикаций.

**Материал и методы.** Проведен систематический обзор и метаанализ 15 исследований (всего 869 пациентов), опубликованных с 2020 г., соответствующих современным стандартам лечения. Критерии включения: рецензируемые оригинальные статьи на русском или английском языках, посвященные эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии через транслюминально установленный металлический стент диаметром более 1 см у пациентов с подтвержденным инфицированным отграниченным панкреонекрозом. Использовалась модель случайных эффектов для метаанализа.

**Результаты исследования.** Средневзвешенный показатель клинического успеха эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии составил 89,5 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 87,5–92,1 %). При этом наблюдалась высокая вариабельность результатов между исследованиями (от 61 до 100 %) и значительная гетерогенность ( $I^2 = 89,2\%$ ). Средняя частота осложнений составила 18,8 % (95% ДИ: 12,5–25,1 %). Наиболее частыми осложнениями были: миграция стента (5,2 %), кровотечения (3,9 %) и обтурация стента (2,1 %). Анализ выявил значительную вариабельность в критериях определения клинического успеха в разных исследованиях.

**Выводы.** Эндоскопическая поэтапная некрсеквестрэктомия является высокоэффективным методом лечения инфицированного отграниченного панкреонекроза с приемлемым профилем безопасности. Однако отсутствие единых стандартизированных критериев клинического успеха и высокая гетерогенность данных

затрудняют сравнительный анализ. Для улучшения качества доказательной базы необходима разработка унифицированных определений успеха и осложнений, а также проведение рандомизированных контролируемых исследований.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, инфицированный панкреонекроз, отграниченный некроз поджелудочной железы, эндоскопическая некрэксвестрэктомия

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

**Для цитирования:** Черданцев Д.В., Носков И.Г., Филистович В.Г. Эндоскопическая некрэксвестрэктомия при инфицированном отграниченном панкреонекрозе (систематический обзор и метаанализ). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-50-59>

## Introduction

Acute pancreatitis remains one of the most challenging problems in modern emergency surgery. In 15–20 % of cases, the disease follows a severe course, characterized by the development of pancreatic necrosis and systemic complications [1]. Despite advances in diagnosis and treatment, pancreatic necrosis continues to pose a serious threat to patients' life, requiring a multidisciplinary approach and an individualized management strategy. Pancreatic necrosis is associated with multiple organ failure, sepsis, abscesses and other life-threatening conditions, the incidence of which reaches up to 40 % in the infected variant of the disease, making it one of the most severe conditions in abdominal surgery [2]. Despite the widespread adoption of minimally invasive treatment methods (endoscopic, percutaneous, and laparoscopic interventions) in recent years, a unified algorithm for the management of infected walled-off pancreatic necrosis still does not exist. This leads to variability in outcomes and necessitates further investigation into optimal strategies [3, 4].

**Aim:** to evaluate clinical success and complications associated with endoscopic step-up necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis, based on contemporary research.

The study results may be used to optimize the choice of management strategies for pancreatic necrosis, develop evidence-based clinical guidelines, and predict postoperative complications.

Thus, the investigation of treatment outcomes for pancreatic necrosis remains a relevant task, the resolution of which could significantly improve treatment results and patient quality of life.

## Material and methods

When conducting the systematic review, we included studies published from 2020 onward to analyze the most current data corresponding to modern standards of endoscopic treatment for pancreatic necrosis. This temporal selection is consistent with the PRISMA 2020 guidelines for rapidly evolving medical fields, as this period marks the introduction of new clinical protocols [5]. The exclusion of earlier studies was justified by their non-compliance

with current clinical practice, methodological heterogeneity, and the obsolescence of many conclusions due to technological progress in interventional endoscopy.

This systematic review and meta-analysis was registered in the international prospective register of systematic reviews PROSPERO under the number CRD42025107331.

To unify the analyzed data, the review included studies based on the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. This approach ensures the comparability of results and minimizes discrepancies in the interpretation of clinical cases. According to this classification, infected walled-off pancreatic necrosis (IWOPN) is defined as an encapsulated, heterogeneous collection that persists for more than 4 weeks and contains a fluid component with areas of necrosis and/or sequestra [6].

Studies published in the eLIBRARY.RU scientific electronic library adhere to the classification of the Russian national clinical guidelines [7]. Consequently, the data were interpreted according to the revised Atlanta classification. It should be noted that Russian-language publications were not included in the data synthesis, which did not affect the results of the statistical calculations.

The systematic review included studies focusing on the endoscopic treatment of patients with a confirmed diagnosis of IWOPN. The studies had to involve a step of transluminal placement of a metal stent with a diameter greater than 1 cm, followed by minimally invasive endoscopic step-up necrosectomy (ESN) via the established access. The analysis incorporated the following parameters: demographic characteristics (number of patients), intervention efficacy indicators (clinical success), and data on procedural complications.

Inclusion criteria:

- thematic relevance: studies directly addressing key aspects of the research problem were selected;
- scientific validity: only peer-reviewed original articles indexed in Scopus, Web of Science, PubMed, and eLibrary were considered;
- study design: both prospective and retrospective cohort studies (multicenter and single-center) were analyzed;

- data sufficiency: publications were required to contain comprehensive information for methodological quality assessment and inclusion in the meta-analysis;

- accessibility: only studies with full open-access text were considered;

- timeframe: studies published from 2020 onward were reviewed;

Exclusion criteria:

- individual case reports and descriptive studies;
- studies focusing on the cost-effectiveness of treatment;

- publications with restricted access to the full text;
- studies published before 2020.

Given the absence of randomized controlled trials on this topic, observational studies (without a control group) were included in the review. This approach is justified by several key factors: the need to analyze real-world data of clinical practice to assess the effectiveness of specialized procedures; and its compliance with contemporary methodological guidelines (PRISMA 2020, GRADE), which permit the synthesis of non-randomized data when studying specific interventions. To ensure the reliability of the results, we applied strict study selection criteria (e.g., the use of protocols, objective outcome and complication criteria), which minimized potential systematic biases while maintaining the relevance of the conclusions for clinical practice. The treatment protocols used in the included studies were based on the updated American Gastroenterological Association guidelines for the management of pancreatic necrosis and the consensus guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts and walled-off necrosis by a Chinese multidisciplinary expert group [1, 8].

During the literature screening, the identified systematic reviews and meta-analytic studies underwent a detailed methodological analysis (study design, data synthesis criteria, assessment of the primary studies' reliability, data presentation, and meta-analysis methods); however, they were not used for integration into the primary analysis.

The conducted assessment included three key areas: analysis of the study design's compliance with modern methodological standards, evaluation of the completeness and reliability of the presented information, and an expert analysis of the correctness of the results interpretation.

As part of this study, a comprehensive search for scientific publications was performed in the following leading international and Russian bibliographic databases:

- The Russian scientific electronic library eLIBRARY.RU;

- The PubMed database of medical publications (U.S. National Library of Medicine);

- International platforms — Scopus (Elsevier) and Web of Science (Clarivate Analytics).

The search for relevant publications was conducted in both Russian and English using specially developed search queries. These queries included key terms such as “infected pancreatic necrosis”, “walled-off necrosis”, “endoscopic necrosectomy”, and their Russian-language equivalents. To optimize the results, Boolean operators (AND, OR) were used in combination with additional terms (“transgastric drainage”, “minimally invasive approach”, “treatment outcomes”), allowing for the most comprehensive coverage of existing studies on the topic.

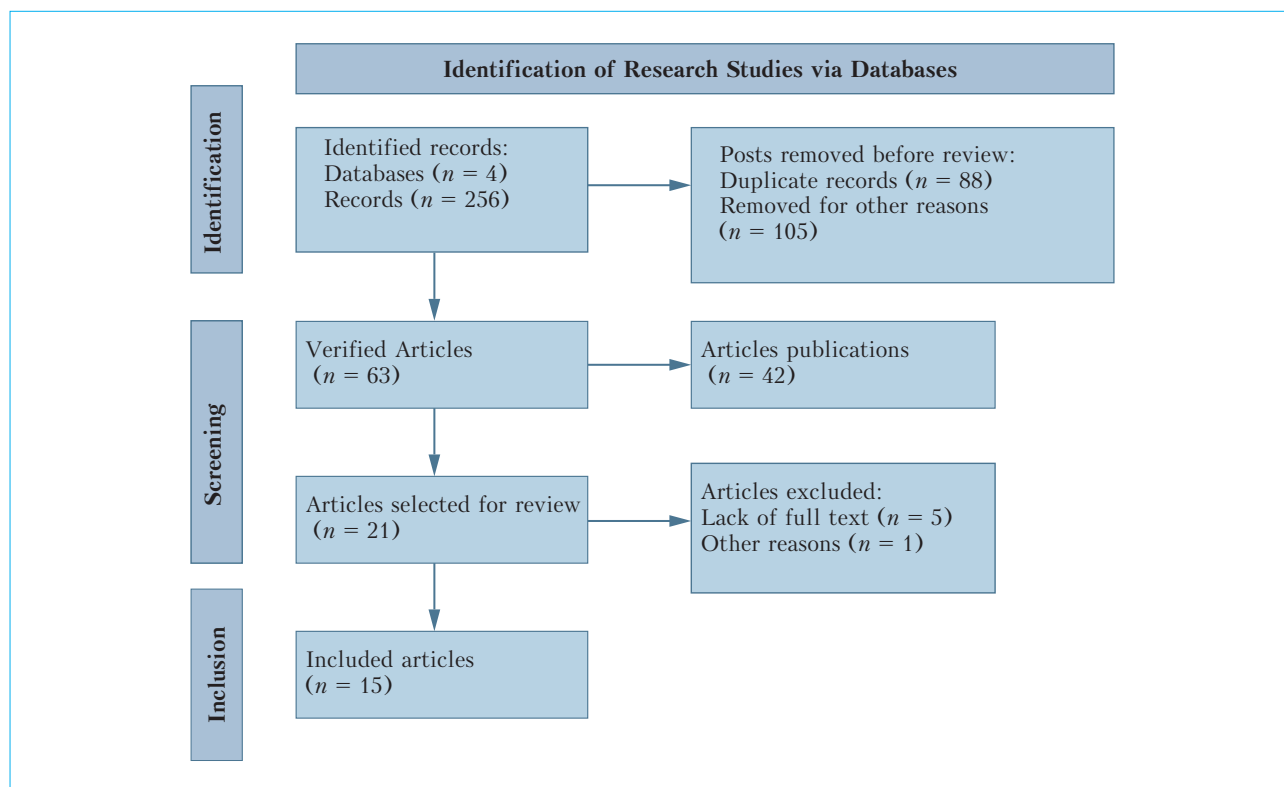
The initial screening of scientific databases identified 256 publications potentially relevant to the study. After removing duplicate records and sequentially applying the selection filters (according to the established criteria), 63 articles were selected for further analysis. The assessment procedure was conducted in two stages: first, the titles and metadata (including information about the authors, year of publication, and research centers) were analyzed, followed by a detailed review of the abstract content, study methodology, and presented results. Upon completion of this process, the final sample included 15 methodologically sound publications, which formed the basis for the meta-analysis (the complete selection process is illustrated in Figure 1). The remaining sources were used exclusively for comparative analysis and interpretation of the obtained data.

The systematic review included studies presented in Table 1.

Data accumulation (study database) and descriptive statistics were calculated using Microsoft Excel 2016.

The meta-analysis was conducted in accordance with the Cochrane Handbook and was based on a random-effects model. Cochran's  $Q$ -test ( $\chi^2$ ) was used to assess the statistical significance of heterogeneity; a  $p$ -value  $< 0.05$  was considered significant. Egger's test was performed to statistically evaluate bias. A  $Z$ -test was used to assess significance, with a  $p$ -value  $< 0.05$  indicating high statistical power of the results. While these meta-analysis parameters are not mandatory for non-randomized observational studies, they were calculated for the preliminary assessment of the results and for the standardized planning of future randomized trials.

Meta-analytical data processing was performed using the freely distributed software RevMan 5.4 (The Cochrane Collaboration) and the Python 3.9 programming environment with the StatsModels and Meta libraries. Both approaches yielded similar results, confirming the absence of significant discrepancies between them.



**Figure 1.** The method of filtering scientific publications used in this study

**Рисунок 1.** Методика фильтрации научных публикаций, примененная в данном исследовании

**Table 1.** Characteristics of studies included in the systematic review

**Таблица 1.** Характеристика исследований, включенных в систематический обзор

First author, year	Study design	Number of patients, <i>n</i>	Clinical success, %	Complications, %
Siddiqui A., 2021 [9]	Multicenter retrospective cohort	387	95.6	14.72
Moon J.H., 2024 [10]	Multicenter randomized prospective	25	92	40.0
Luangsukrerk T., 2022 [11]	Multicenter prospective cohort	31	100	6.45
Pattarapuntakul T., 2023 [12]	Single-center retrospective cohort	34	100	23.52
Pawa R., 2022 [13]	Single-center retrospective cohort	37	92	13.51
Kim Y.S., 2021 [14]	Multicenter retrospective cohort	60	85	45.0
Valentin C., 2024 [15]	Multicenter retrospective cohort	41	80.5	29.26
Mehta V., 2025 [16]	Single-center retrospective cohort	95	92.63	no dat
Xu N., 2024 [17]	Single-center retrospective cohort	22	90.5	13.63
Olsen G.A., 2024 [18]	Single-center retrospective cohort	20	90	35.0
Dhillon A., 2020 [19]	Single-center prospective cohort	41	80	2.43
Khodakaram K., 2024 [20]	Single-center retrospective cohort	36	61	8.3
Dorrell R., 2025 [21]	Single-center retrospective cohort	70	94	12.85
Mangiafico S., 2024 [22]	Single-center prospective cohort	18	100	27.7
Seicean A., 2020 [23]	Multicenter retrospective cohort	47	87	34.04

Graphical representations (forest plots, etc.) were generated in Python 3.9 using the statsmodels, meta, and metafor libraries.

Since aggregated data from publications were used, approval from an ethics committee was not required.

## Results

### Overall efficacy and heterogeneity

The study of ESN efficacy in IWOPN is an important area in modern pancreatology, as this method represents a minimally invasive alternative to open surgical interventions, which are associated with high trauma and postoperative mortality. The weighted mean clinical success rate was 89.5 % (95% CI: 87.5–92.1 %);  $Z$ -test: 12.45,  $p < 0.001$ . Heterogeneity analysis revealed considerable variation in clinical success rates across studies, ranging from 61 % (Khodakaram, 2024) to 100 % (Luangsukrer, 2022; Mangiafico, 2024). Quantitative assessment of heterogeneity yielded an  $I^2$  statistic of 89.2 % (high heterogeneity,  $p < 0.001$ ), indicating that 89.2 % of the variability is attributable to real differences between studies rather than random chance. Egger's test indicated

statistically non-significant asymmetry ( $t = 1.87$ ,  $p = 0.08$ ).

A forest plot was constructed for visual assessment of the clinical success rates across the studies (Fig. 2).

### Subgroup analysis

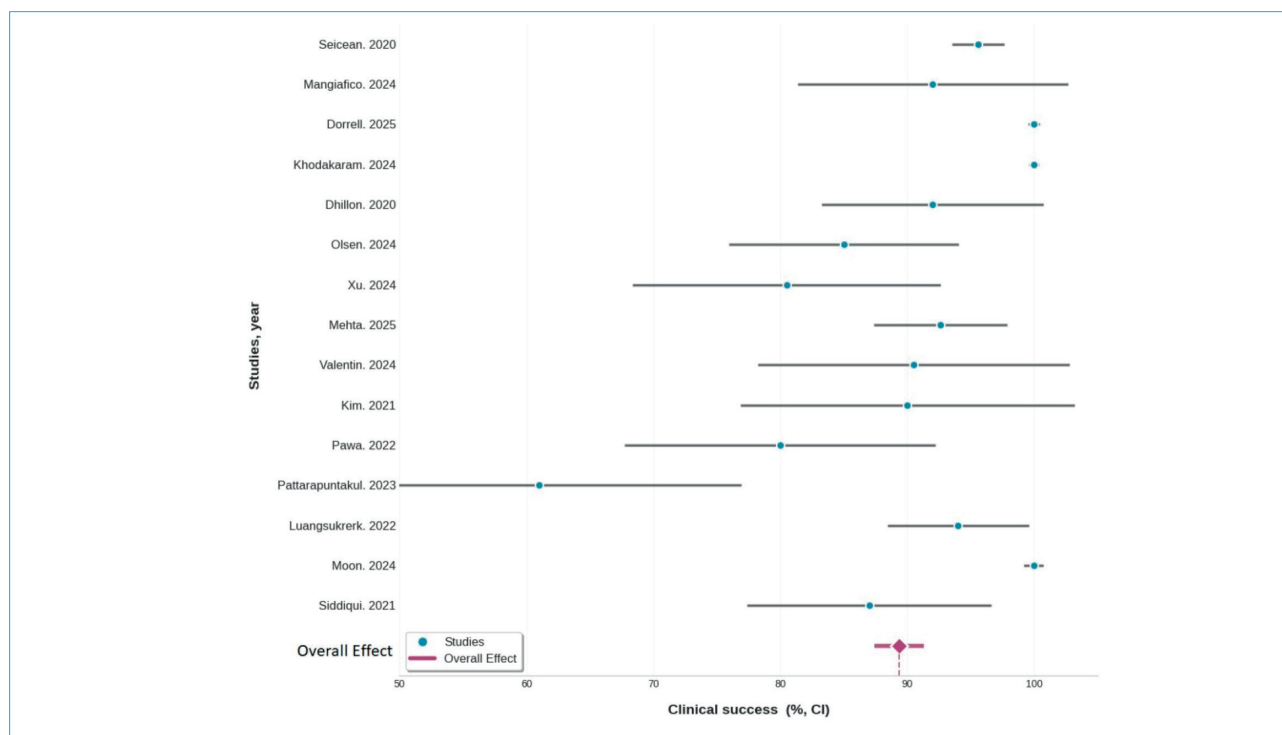
In light of the significant heterogeneity, we conducted a subgroup analysis, stratifying the studies by their design (Table 2).

Multicenter and prospective studies demonstrated slightly higher success rates. The best outcomes (>95 %) were observed in studies with rigorous patient selection (standardized protocols) and experienced specialists.

### Criteria for clinical success

The definition of clinical success is paramount for evaluating the efficacy of different treatments for IWOPN. Our analysis revealed substantial variability in the criteria used by different authors:

1. **Necrosis resolution criteria.** Most studies (Moon et al., 2024; Xu et al., 2024; Seicean et al., 2020) defined success as a  $\geq 50$  % reduction in necrosis size or reduction below a specific threshold (e.g., 2 cm – in Pawa et al., 2022 and Dorrell et al., 2025; less than 3 cm – in Seicean et al., 2020). Khodakaram et al. (2024) and Dhillon et al. (2020)



**Figure 2.** Meta-analysis of clinical success rates of endoscopic step-up necrosectomy in infected walled-off pancreatic necrosis across included studies: X-axis – clinical success rate (%); Y-axis – studies (first author)

**Рисунок 2.** Метаанализ клинического успеха применения эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном ограниченном панкреонекрозе в различных исследованиях: ось X (горизонтальная) – процент клинического успеха (%); ось Y (вертикальная) – список исследований (первый автор)

**Table 2.** Subgroup analysis of studies by type**Таблица 2.** Анализ в подгруппах в зависимости от типа исследования.

Subgroup	Number of studies	Mean success rate (%)
Multicenter studies	6	90.2
Prospective studies	5	90.5
Single-center studies	9	88.5
Retrospective studies	10	88.7

emphasized complete resolution of necrosis but used different timeframes (1 month vs. 3 months). Diagnostic methods also varied, including CT (Khodakaram et al., 2024) and ultrasound (Mehta et al., 2025).

2. **Clinical symptoms.** Resolution of symptoms was considered in nearly all studies, but with differing stringency. Moon et al. (2024) and Mehta et al. (2025) required complete resolution of symptoms, while Dorrell et al. (2025) and Seicean et al. (2020) accepted clinical improvement without strict quantitative assessment.

3. **Timeframe for assessment.** The follow-up duration varied significantly, from 4 weeks (Moon et al., 2024) to 6 months (Dorrell et al., 2025). A 3-month follow-up was most commonly used (Dhillon et al., 2020; Mehta et al., 2025).

4. **Additional success criteria.** Some studies included the absence of need for re-intervention (Xu et al., 2024; Seicean et al., 2020). Seicean et al. (2020) additionally considered the absence of fluid collection recurrence and postoperative complications.

#### *Structure and frequency of complications*

Analysis of the complication profile in the included studies is crucial for an objective assessment of the safety of ESN in IWOPN. Data from a total of 869 patients were used for this analysis.

The meta-analysis showed that the mean complication rate following ESN was 18.8 %, with a range of 2.4 to 45.0 %. The pooled effect ( $\mu$ ) was 18.8 % (95% CI: 12.5–25.1 %), indicating significant variability between the studies.

Figure 3 presents a funnel plot of the overall proportion of ESN complications in the analyzed studies. The plot demonstrates asymmetry, suggesting potential publication bias.

Due to the high heterogeneity in the overall complication data, we analyzed the studies by specific complication categories. Figure 4 presents a forest plot showing the distribution of procedure-related complications (directly associated with the endoscopic step-up necrosectomy technique) across the included publications, presented as percentages.

A total of 165 complications were recorded among 869 patients. The specific complication profile was as follows: bleeding – 3.9 % ( $n = 34$ ), stent migration – 5.2 % ( $n = 45$ ), stent obstruction – 2.1 % ( $n = 18$ ), perforation – 1.5 % ( $n = 13$ ), intestinal fistulae – 0.6 % ( $n = 5$ ), gastroduodenal artery

pseudoaneurysm – 0.2 % ( $n = 2$ ), and other complications – 5.5 % ( $n = 48$ ).

#### *Study-specific distribution of complications:*

1. **Bleeding:** the highest incidence was reported in the studies by Kim et al. (2021) – 9 cases, and Pattarapuntakul et al. (2023) – 7 cases.

2. **Perforation:** this complication was most frequently observed in the studies by Kim et al. (2021) – 3 cases, and Seicean et al. (2020) – 2 cases.

3. **Stent migration:** was prominent in the studies by Kim et al. (2021) – 8 cases, and Valentin et al. (2024) – 10 cases.

4. **Intestinal fistulae:** all registered cases ( $n = 5$ ) were reported in a single study – Kim et al. (2021).

5. **Stent obstruction:** predominated in the studies by Moon et al. (2024) – 8 cases, and Dorrell et al. (2025) – 4 cases.

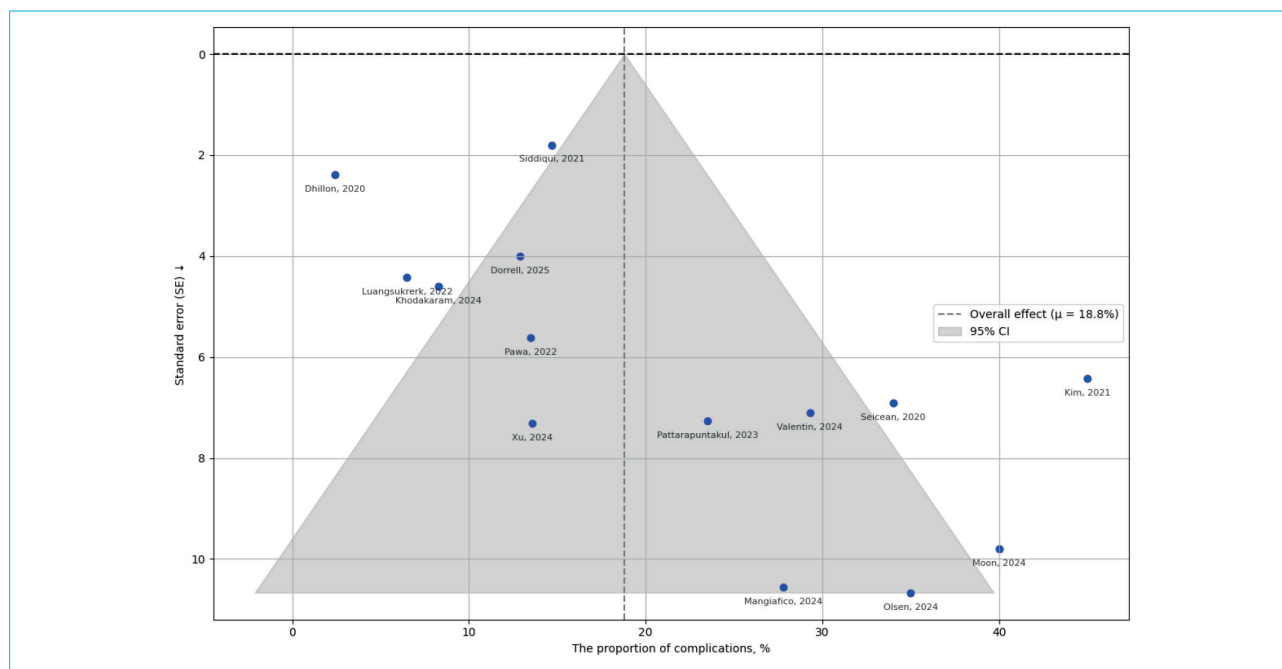
6. **Gastroduodenal artery pseudoaneurysm:** this rare complication was reported exclusively in the study by Seicean et al. (2020).

Only one study (Valentin et al., 2024) provided data on long-term complications beyond a 6-month follow-up period, including pancreatic endocrine and exocrine insufficiency, and portal hypertension. These long-term sequelae are not directly related to the endoscopic transluminal drainage and necrosectomy procedure itself but are rather consequences of the severe pancreatic necrosis (extent and location of necrotic tissue). Therefore, we deemed it inappropriate to include these specific long-term outcomes in the structured analysis of procedure-related complications for this systematic review.

## Discussion

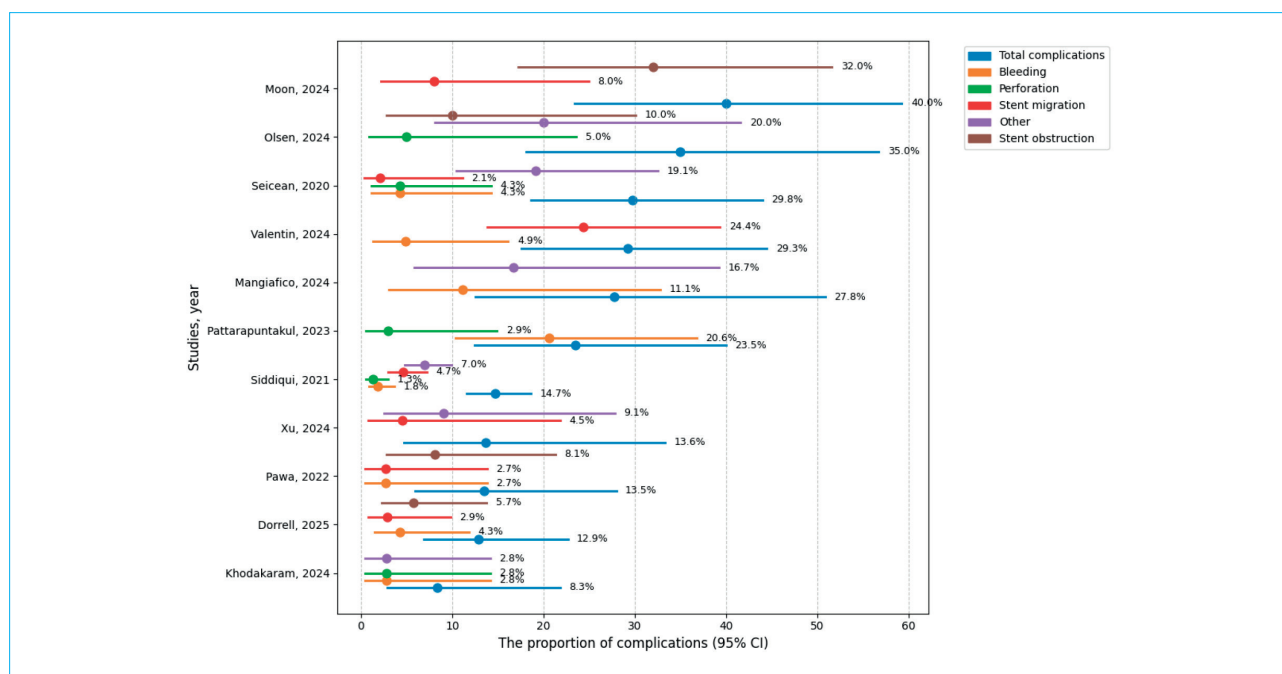
The findings presented should be interpreted in the context of potential biases. There is a risk of overestimating the overall clinical success rate due to the possible absence of small-scale studies with negative results, indicating potential publication bias. Furthermore, upon re-analysis, we identified several studies that reported superior outcomes for specific stents (naming manufacturers) over other seemingly comparable devices. In our opinion, the potential for conflicts of interest in such cases cannot be ruled out, which may have distorted the results and influenced the meta-analysis.

Multicenter and prospective studies demonstrated slightly higher success rates, likely attributable to more standardized patient management protocols



**Figure 3.** Funnel plot assessing publication bias of complication rates following endoscopic step-up necrosectomy in infected walled-off pancreatic necrosis: X-axis – complication rate (%), Y-axis – standard error (SE); the solid contour represents 95 % confidence intervals; the pooled effect ( $\mu = 18.8\%$ ) is shown as a vertical dashed line; blue dots represent individual studies (first author, year)

**Рисунок 3.** Воронкообразная диаграмма, оценивающая систематическую ошибку частоты осложнений после эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии при инфицированном отграниченном панкреонекрозе: по оси X – процент осложнений, по оси Y – стандартная ошибка (SE); сплошной контур обозначает 95% ДИ; общий эффект ( $\mu = 18,8\%$ ) показан вертикальной пунктирной линией; синие точки – исследования (первый автор, год)



**Figure 4.** Forest plot of complication rates (with 95 % confidential intervals) following endoscopic step-up necrosectomy across included studies

**Рисунок 4.** Лесной график доли осложнений эндоскопической поэтапной некрсеквестрэктомии с 95% ДИ в исследованиях

for IWOPN. While retrospective data showed comparable efficacy, their interpretation requires caution due to inherent risks of selection and reporting bias.

The considerable variability in the definitions of clinical success across studies significantly complicates direct comparison of outcomes. Key discrepancies pertained to quantitative parameters (e.g., residual necrosis size of 2 cm vs. 3 cm vs. a 50 % reduction), follow-up durations (ranging from 1 to 6 months), and the combination of clinical and radiological criteria. This heterogeneity underscores the critical need for standardized definitions to enable more accurate data synthesis in future research. Therefore, the systematization and analysis of existing approaches to defining clinical success is a vital task that will facilitate the development of unified standards and enhance the quality of clinical studies in this field.

Consequently, this analysis substantiates the necessity of revising the clinical success criteria for the treatment of IWOPN. The authors propose that the key efficacy parameters should be: achievement of minimal necrosis size (less than 2 cm) confirmed by CT imaging, and absence of complications directly related to the progression of pancreatitis and sepsis.

This approach focuses on the primary goal of the intervention – sanitation of the infectious focus and creating conditions for the resolution of IWOPN – while distinguishing it from the technical risks inherent to ESN.

An important aspect of this proposed framework is the interpretation of a recurrence within 6 months not as a treatment failure, but as a manifestation of ongoing necrosis, which aligns with the prolonged natural course of walled-off pancreatic necrosis.

Furthermore, it is proposed that only those complications which necessitate a radical change in treatment strategy – specifically, the performance of an open surgery (laparotomy) – should be classified as clinical failure. Technical complications, such as stent migration or obstruction (e.g., by detritus), that were successfully managed endoscopically (via placement of an additional stent, stent clearance, or placement of a stent with a larger diameter), should not be considered criteria for ineffectiveness. This is because they do not reflect failure of the drainage method itself but rather represent issues addressed during its optimization.

To standardize outcome assessment, we propose establishing a follow-up period of 4 to 6 months. In our opinion, this duration is sufficient to evaluate the effectiveness of the primary intervention. An increase in the size of the residual cavity or the appearance of new sequestra occurring after this period should be classified as recurrences.

The implementation of these unified criteria will enhance the consistency of results across different studies and enable a more objective comparative analysis of treatment efficacy for IWOPN.

ESN for IWOPN is accompanied by a range of complications, the most common being bleeding, stent migration, and stent obstruction. Bleeding and perforation are the most critical complications, requiring immediate intervention. It is important to note that in the analyzed studies, ESN was performed primarily using mechanical methods, most frequently with Dormia baskets and forceps. In some studies, cavity sanitation was performed using hydrogen peroxide. This variation in technique likely explains the reported differences in the frequencies of bleeding and perforation.

Stent migration is a frequent complication of ESN, which may be associated with technical aspects of stent placement or patient anatomy. In our view, it primarily depends on the endoscopist's experience. Most studies utilized LAMS (lumen-apposing metal stents) with a diameter greater than 1 cm. A rare complication such as gastroduodenal artery pseudoaneurysm underscores the necessity for careful patient monitoring after the intervention.

## Conclusion

The study of endoscopic step-up necrosectomy efficacy in infected walled-off pancreatic necrosis represents an important area of modern pancreatology. This method serves as a minimally invasive alternative to open surgical interventions, reducing trauma and postoperative mortality. However, the lack of a unified definition of clinical success, potential conflicts of interest in publications, and variability in assessment criteria complicate data generalization and meta-analysis.

The results underscore the importance of an individualized approach for each patient and the necessity for further research to optimize the technique and reduce risks. The funnel plot revealed asymmetry in the overall proportion of procedure-related complications, which may indicate publication bias. While most studies clustered within the 95 % confidence interval, some fell outside its boundaries, potentially due to differences in methodology, center experience, or patient selection.

Therefore, to enhance the clinical effectiveness of endoscopic step-up necrosectomy, it is imperative to standardize definitions of clinical success and develop unified standards for complication assessment. This will improve the quality of clinical research and optimize surgical strategy in the treatment of infected walled-off pancreatic necrosis.

## References / Литература

1. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association clinical practice update: Management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67–75. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064
2. Галлямов Э.А., Аганов М.А., Бусырев Ю.Б., Галлямов Э.Э., Какоткин В.В., Аллахвердиева А.Р. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:22–8. [Galliamov E.A., Aganov M.A., Busyrev Yu.B., Kakotkin V.V., Allahverdieva A.R. Comparison of minimal invasive technologies for treatment of infected pancreatic necrosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;3:22–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003122
3. Кузьмин А.М., Нузманова К.А., Ярцев П.А., Рогаль М.Л. Диапевтика осложнений хирургического лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2024;4:3–12. [Kuzmin A.M., Nugumanova K.A., Yartsev P.A., Rogal M.L. Diapetotics of complications of surgical treatment of patients with infected pancreatic necrosis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2024;4:3–12. (In Russ.)].
4. Дибиров М.Д., Свитина К.А., Ерин С.А., Шитиков Е.А., Ивлев В.П., Белянская Е.О. и др. Анализ эндоскопического лечения острого панкреатита в многопрофильном стационаре. *Инфекции в хирургии*. 2020;18(3–4):13–5. [Dibirov M.D., Svitina K.A., Erin S.A., Shitikov E.A., Ivlev V.P., Beljanskaja E.O., et al. Analysis of endoscopic treatment of acute pancreatitis in a multidisciplinary hospital. *Infektsii v khirurgii*. 2020;18(3–4):13–5. (In Russ.)].
5. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
6. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
7. Рубрикатор клинических рекомендаций. Острый панкреатит. [Clinical Guidelines Index. Acute pancreatitis. (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/903\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/903_1)
8. Zhu H., Du Y., Wang K., Li Z., Jin Z. Consensus guidelines on the diagnosis and treatment of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis from a Chinese multiple disciplinary team expert panel. *Endosc Ultrasound*. 2024;13(4):205–17. DOI: 10.1097/eus.0000000000000080
9. Siddiqui A., Naveed M., Basha J., Lakhtakia S., Nieto J., Shah J., et al. International, multicenter retrospective trial comparing the efficacy and safety of bi-flanged versus lumen-apposing metal stents for endoscopic drainage of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):273–81. DOI: 10.20524/aog.2021.0570
10. Moon J.H., Park S.W., Lee Y.N., Lee S.H., Kim S.H., Lee D.W., et al. A comparison of novel electrocautery-enhanced lumen-apposing metal stents and plastic stents in endoscopic ultrasound-guided drainage of infected walled-off necrosis: A multicenter randomized study. *Endoscopy*. 2024;56(12):926–37. DOI: 10.1055/a-2342-1140
11. Luangsukrerak T., Harinwan K., Khoo S., Kongkam P. Drainage of complex walled-off pancreatic fluid collections in LAMS era: A multicenter study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:9250370. DOI: 10.1155/2022/9250370
12. Pattarapuntakul T., Charoenrit T., Wong T., Netinatsunton N., Ovartlarnporn B., Yaowmaneerat T., et al. Clinical outcomes of the endoscopic step-up approach with or without radiology-guided percutaneous drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):569. DOI: 10.3390/medicina59030569
13. Pawa R., Dorrell R., Clark C., Russell G., Gilliam J., Pawa S. Delayed endoscopic necrosectomy improves hospital length of stay and reduces endoscopic interventions in patients with symptomatic walled-off necrosis. *DEN Open*. 2022;3(1):e162. DOI: 10.1002/deo2.162
14. Kim Y.S., Cho J.H., Cho D.H., Park S.W., Moon S.H., Park J.S., et al. Long-term outcomes of direct endoscopic necrosectomy for complicated or symptomatic walled-off necrosis: A Korean multicenter study. *Gut Liver*. 2021;15(6):930–9. DOI: 10.5009/gnl20304
15. Valentin C., Le Cosquer G., Tuyeras G., Culetto A., Barange K., Hervieu P.E., et al. Step-up approach for the treatment of infected necrotising pancreatitis: Real life data from a single-centre experience with long-term follow-up. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):213. DOI: 10.1186/s12876-024-03289-6
16. Mehta V., Gupta Y.K., Gupta A., Kumar Y., Khubber M., Sood A., et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound (EUS)-guided lumen-apposing metal stents (LAMS) as a primary treatment for walled-off pancreatic necrosis. *Cureus*. 2025;17(1):e78177. DOI: 10.7759/cureus.78177
17. Xu N., Li L., Su S., Zhao D., Xiang J., Wang P., et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: A retrospective study. *Endosc Ultrasound*. 2024;13(1):40–5. DOI: 10.1097/eus.0000000000000039
18. Olsen G.A., Schmidt P.N., Novovic S., Hansen E.F., Karstensen J.G. Novel powered 5.0-mm endoscopic debridement catheter for endoscopic transmural necrosectomy of pancreatic walled-off necrosis: A case series of consecutive patients from a tertiary referral center (with video). *Gastrointest Endosc*. 2024;99(2):267–70. DOI: 10.1016/j.gie.2023.10.044
19. Dhillon A., Li S., Sandha S., D'Souza P., Sandha G. Performance characteristics of a lumen-apposing metal stent for pancreatic fluid collections: A prospective cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;4(4):158–64. DOI: 10.1093/jcag/gwaa023
20. Khodakaram K., Bratlie S.O., Hedenström P., Sadik R. Equivalent efficacy and safety of plastic stents and lumen-apposing metal stents in the treatment of peripancreatic fluid collections: A prospective cohort study. *Ann Gastroenterol*. 2024;37(3):362–70. DOI: 10.20524/aog.2024.0873
21. Dorrell R., Cecil A., Pawa S., Russell G., Pawa R. Standardized approach to removal of lumen apposing metal stents following endoscopic necrosectomy: One size does not fit all. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025;18:17562848251320739. DOI: 10.1177/17562848251320739
22. Mangiafico S., Bertani H., Pigò F., Russo S., Lupo M., Cocca S., et al. A new step-up dual endoscopic approach for large-size infected pancreatic necrosis: Percutaneous endoscopic necrosectomy followed by transluminal endoscopic drainage/necrosectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2024;34(2):156–62. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001271
23. Seicean A., Pojoga C., Mostean O., Bolboaca S., Ilie M., Rimbas M., et al. What is the impact of the proportion of solid necrotic content on the number of necrosectomies during EUS-guided drainage using lumen-apposing metallic stents of pancreatic walled-off necrosis? *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(4):623–8. DOI: 10.15403/jglid-3128

### Information about the authors

**Dmitriy V. Cherdantsev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Rector, Head of the Department of Hospital Surgery named after Prof. A.M. Dykhno with a Course of Continuing Education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: gs7@mail.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-4565>

**Igor G. Noskov\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Prof. A.M. Dykhno with a Course of Continuing Education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: igornoskov@mail.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-030X>

**Vladimir G. Filistovich** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Prof. A.M. Dykhno with a Course of Continuing Education, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: vfilistovich@bk.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-1659>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Cherdantsev D.V.

**Collection and processing of the material:** Noskov I.G., Filistovich V.G.

**Statistical processing:** Noskov I.G.

**Writing of the text:** Noskov I.G., Filistovich V.G.

**Editing:** Cherdantsev D.V.

**Proof checking and approval with authors:** Noskov I.G.

### Сведения об авторах

**Черданцев Дмитрий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, и. о. ректора, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gs7@mail.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-4565>

**Носков Игорь Геннадьевич\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igornoskov@mail.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-030X>

**Филистович Владимир Георгиевич** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vfilistovich@bk.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9749-1659>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Черданцев Д.В.

**Сбор и обработка материала:** Носков И.Г., Филистович В.Г.

**Статистическая обработка данных:** Носков И.Г.

**Написание текста:** Носков И.Г., Филистович В.Г.

**Редактирование:** Черданцев Д.В.

**Проверка версии и ее согласование с авторским коллективом:** Носков И.Г.

Submitted: 17.06.2025 Accepted: 19.11.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 17.06.2025 Принята: 19.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206  
УДК 616.15:575.174.015.3 + 616.149-005.6



# Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены

М.Ю. Надинская\*, К.А. Гуляева, Э. Трашкун, Д. Дадунц, М.А. Привалов, В.Т. Ивашкин

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

**Цель:** изучить частоту полиморфизмов генов коагуляции, фолатного цикла, рецепторов тромбоцитов, ингибитора сериновой протеазы класса E, член 1 (*SERPINE1*, serine protease inhibitor clade E member 1), лиганда P-селектина (*SELPLG*, selectin P ligand) и янус-киназы 2 (*JAK2*, Janus kinase 2) у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены (ТБВ).

**Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование, в которое включен 31 пациент с детским дебютом нецирротического ТБВ. Все участники исследования были европейского происхождения. Методом полимеразной цепной реакции изучены полиморфизмы генов: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (fibrinogen beta chain, бета-цепь фибриногена) (rs1800790), *ITGA2* (integrin subunit alpha 2, интегрин альфа-2) (rs1126643), *ITGB3* (integrin subunit beta 3, интегрин бета-3) (rs5918), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза) (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493). У 12 (39 %) пациентов в анамнезе отмечались локальные факторы риска ТБВ в раннем неонатальном периоде: омфалит, пупочный сепсис, катетеризация пупочной вены.

**Результаты.** Мутация в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025) выявлена у двух пациентов. Аллель А гена *FGB* (rs1800790) встречался с частотой 21 %, аллель Т в гене *ITGA2* (rs1126643) — с частотой 37,1 %, аллель Т в гене *MTHFR* (rs1801133) — 32,3 %. Полиморфизм 4G в гене *SERPINE1* (rs1799889) оказался самым частым: у 18 (58 %) выявлен в гомозиготной форме, у 9 (29 %) — в гетерозиготной форме; частота встречаемости аллеля 4G составила 72,6 %. Соматическая мутация *JAK2* (rs77375493) не выявлена ни у одного из пациентов. Наличие мутации в генах *F2* и *F5* либо гомозиготные варианты полиморфизмов в других изученных генах выявлены у 24 (77 %) пациентов. У 15 (48 %) пациентов имелся один генетический фактор риска, у 6 (19 %) — два и у 3 (10 %) — три. Между пациентами с наличием и отсутствием локальных факторов различий по частоте отдельных полиморфизмов не установлено. Вместе с этим сочетание аллеля А гена *FGB* и аллеля С гена *ITGB3* отмечалось статистически значимо чаще у пациентов при наличии локальных факторов по сравнению с их отсутствием (33 % vs. 5 %;  $p = 0,039$ ).

**Выводы.** На небольшой выборке российской популяции пациентов с дебютом ТБВ в детском возрасте показано наличие как известных тромбофилических мутаций в генах *F2* и *F5*, так и полиморфизмы генов *SERPINE1*, *MTHFR*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* и *SELPLG*, потенциально повышающих риск тромбоза.

**Ключевые слова:** *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493)

**Конфликт интересов.** Ивашкин В.Т. — главный редактор журнала — не принимал участия в редакционном рассмотрении и принятии решения по данной статье. Все остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Надинская М.Ю., Гуляева К.А., Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Ивашкин В.Т. Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206>

## Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis

Maria Yu. Nadinskaia\*, Kseniya A. Gulyaeva, Evelina Trashkun, Diana Daduns, Maxim A. Privalov, Vladimir T. Ivashkin  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to investigate the frequency of gene polymorphisms related to coagulation, the folate cycle, platelet receptors, serine protease inhibitor clade E member 1 (*SERPINE1*), selectin P ligand (*SELPLG*), and Janus kinase 2 (*JAK2*) in patients with pediatric-onset portal vein thrombosis (PVT).

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted, including patients with pediatric-onset non-cirrhotic PVT ( $n = 31$ ), all of European ancestry. Polymerase chain reaction was used to genotype the following polymorphisms: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (fibrinogen beta chain) (rs1800790), *ITGA2* (integrin subunit alpha 2) (rs1126643), *ITGB3* (integrin subunit beta 3) (rs5918), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315), and *JAK2* (rs77375493). A history of local risk factors for PVT in the early neonatal period was noted in 12 (39 %) patients, including omphalitis, umbilical sepsis, and umbilical vein catheterization.

**Results.** Mutations in the *F2* (rs1799963) and *F5* (rs6025) genes were identified in two patients. The A allele of the *FGB* gene (rs1800790) was found with a frequency of 21 %, the T allele of the *ITGA2* gene (rs1126643) with a frequency of 37.1 %, and the T allele of the *MTHFR* gene (rs1801133) with a frequency of 32.3 %. The 4G polymorphism in the *SERPINE1* gene (rs1799889) was the most frequent: it was found in the homozygous form in 18 (58 %) patients and in the heterozygous form in 9 (29 %) patients; the frequency of the 4G allele was 72.6 %. The somatic *JAK2* mutation (rs77375493) was not detected in any of the patients. The presence of either a mutation in the *F2* or *F5* genes, or homozygous variants for the other studied polymorphisms, was identified in 24 (77 %) patients. A single genetic risk factor was present in 15 (48 %) patients, two factors — in 6 (19 %) patients, and three factors — in 3 (10 %) patients. No significant differences in the frequency of individual polymorphisms were found between patients with and without local risk factors. However, the combination of the A allele of the *FGB* gene and the C allele of the *ITGB3* gene was observed significantly more frequently in patients with local risk factors compared to those without (33 % vs. 5 %;  $p = 0.039$ ).

**Conclusion.** In a small Russian cohort of patients with pediatric-onset PVT, well-known thrombophilic mutations in the *F2* and *F5* genes were identified. Also, polymorphisms in *SERPINE1*, *MTHFR*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, and *SELPLG* genes were identified, which potentially contribute to an increased risk of thrombosis.

**Keywords:** *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493)

**Conflict of interest:** Vladimir T. Ivashkin is an Editor-in-chief, had no role in the editorial review and decision making for this article. All other authors declare no competing interests.

**For citation:** Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A., Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Ivashkin V.T. Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206>

## Введение

Тромбоз воротной вены (ТВВ) — редкое сосудистое заболевание печени, характеризующееся окклюзией ствола и/или долевых ветвей воротной вены [1]. Вокруг окклюзированного участка может сформироваться сеть коллатералей — кавернозная трансформация воротной вены [2].

У детей частота ТВВ точно не определена. По различным оценкам, она составляет от 3,6 до 8,4 на 1000 новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии [3, 4], и 1,1 на 100 000 живорожденных [5]. Заболеваемость в популяции оценивается как 0,72 на 1 000 000 [6], что позволяет отнести ТВВ у детей к орфанным заболеваниям.

Дебютируя в период новорожденности, ТВВ манифестирует симптомами портальной гипертензии, как правило, спустя несколько лет после тромбоза [6–9]. Считается, что от 9 до 76 % всех случаев портальной гипертензии у детей обусловлено ТВВ [10].

В основе развития ТВВ, как и любого венозного тромбоза, лежит триада Вирхова, включающая замедление кровотока, повреждение вены вследствие действия локальных факторов и изменение в балансе свертывающей и противосвертывающей систем крови. Во взрослой популяции наиболее частыми факторами риска ТВВ являются: цирроз печени, Rh-негативные миелопролиферативные

заболевания и локальные факторы [11, 12]. У детей факторы риска зависят от возрастной группы. Так, у новорожденных около половины случаев связывается с действием локальных факторов, к которым относятся: катетеризация пупочной вены [13–15], омфалит и пупочный сепсис [16]. У детей старшего возраста описана ассоциация ТВВ с миелопролиферативными заболеваниями [17].

Примерно в половине всех случаев ТВВ у детей факторы риска установить не удается [6, 18]. Проведены единичные исследования, которые показывают связь кавернозной трансформации воротной вены с тромбофилическими состояниями: антифосфолипидным синдромом, дефицитом протеинов С и S [6].

Ассоциация ТВВ с наиболее изученными мутациями в генах свертывания — Лейденской мутацией в гене пятого фактора свертывания крови (*F5*) (rs6025), мутацией G20210A в гене протромбина — второго фактора свертывания крови (*F2*) (rs1799963) и полиморфизмом C677T (rs1801133) в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, methylenetetrahydrofolate reductase) — показаны в больших популяциях взрослых пациентов [19]. Эти же мутации у детей с ТВВ изучены в нескольких небольших проспективных исследованиях, результаты которых значительно варьируются в зависимости от географической зоны. Так,

в исследованиях из Европы показана ассоциация с данными мутациями [5, 20], тогда как в работах из Индии и Турции сообщалось об отсутствии такой ассоциации [21, 22].

Проведены единичные исследования у детей с ТВВ по изучению полиморфизма в регуляторной области гена ингибитора сериновой протеазы класса E, член 1 (*SERPINE1*, serine protease inhibitor clade E member 1) (rs1799889), кодирующего белок-ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), их результаты тоже оказались противоречивыми [22, 23].

В литературе не удалось найти исследований у детей с ТВВ по изучению полиморфизмов генов системы гемостаза — бета-цепи фибриногена (*FGB*, fibrinogen beta chain), интегрин альфа-2 (*ITGA2*, integrin subunit alpha 2) —  $\alpha$ -субъединицы рецептора тромбоцитов к коллагену, интегрин бета-3 — (*ITGB3*, integrin subunit beta 3) —  $\beta$ -субъединицы рецептора тромбоцитов к фибриногену, лиганда Р-селектина (*SELPLG*, selectin P ligand), который кодирует белок PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, лиганд Р-селектина гликопротеиновый-1) — основной лиганд рецептора Р-селектина. Однако участие этих полиморфизмов в развитии тромбоза обсуждается у взрослых пациентов с венозной тромбоэмболией.

**Цель исследования:** оценить частоту полиморфизмов генов коагуляции, фолатного цикла, рецепторов тромбоцитов, гена системы фибринолиза (*SERPINE1*), генов *SELPLG* и *JAK2* (Janus kinase 2, янус-киназа 2) у пациентов с ТВВ, развившемся в детском возрасте.

## Материалы и методы

Проведено одномоментное (перекрестное) исследование [24]. Исследование одобрено локальным комитетом по этике (Протокол № 05–13 заседания от 15.05.2013). Включение пациентов осуществлялось методом сплошного набора из лиц, проходивших обследование и лечение в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 (Сеченовский Университет) с 01.06.2013 по 31.01.2025.

В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом подпеченочной портальной гипертензии, обусловленной ТВВ.

Критерии включения:

- возраст на момент исследования 18 лет и старше;
- европейское происхождение;
- возраст дебюта подпеченочной портальной гипертензии, обусловленной ТВВ, до 18 лет;
- признаки ТВВ (тромбоз ствола, долевых ветвей воротной вены или кавернозная трансформация воротной вены) по данным ультразвукового исследования портальной системы с доплерографией и мультиспиральной компьютерной томографией с контрастированием на момент исследования;

• подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие установленного диагноза «цирроз печени» по данным биопсии печени;
- показатель жесткости печени 10 кПа и более по данным эластографии печени;
- наличие в анамнезе трансплантации печени, гемопоэтических стволовых клеток.

Эластография печени проводилась на аппарате «FibroScan» («Echosens», Франция). Исследование выполняли согласно рекомендациям Европейской федерации обществ по ультразвуковой диагностике в медицине и биологии (EFSUMB, the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology): натощак (минимум 6 ч голодания) и после УЗИ органов брюшной полости. Во время проведения эластографии печени пациент находился в положении лежа на спине, правая рука заведена за голову, тело максимально изогнуто влево. Трансдюсер датчика устанавливали в шестом-восьмом межреберье по *linea medioclavicularis dextra* в проекции правой доли печени на участке, свободном от сосудистых структур. Зона фокусировки датчика — 25–65 мм от поверхности кожи. Выполняли десять достоверных замеров, по результатам которых с помощью программы вычисляли результирующую величину эластичности печени, выраженную в килопаскалях (кПа). Диапазон измерений аппарата — от 0 до 75 кПа. Допустимый интерквартильный размах — не более 1/4 показателя эластичности [25].

Всего для участия в исследовании оценено 38 пациентов, у двух из них показатели жесткости печени составили 14,2 и 17,8 кПа, пять пациентов отказались от участия в исследовании. В исследование включен 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин); медиана возраста составила 27 лет (интерквартильный размах: 24–30 лет).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на использование псевдонимизированных медицинских данных об их состоянии здоровья, результатов обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики для осуществления научно-исследовательской деятельности, в том числе создания электронных баз обезличенных медицинских данных и публикации исследований, проводимых с использованием этих баз.

### Исследование полиморфизмов генов

Полиморфизм генов изучен в образцах венозной крови, стабилизированной ЭДТА методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с флуоресцентной детекцией. Все исследования проведены в лаборатории «ЛИТЕХ» (Россия). Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием коммерческих наборов («ДНК-Экспресс-кровь», НПО «ЛИТЕХ», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали

спектрофотометрически (отношение A260/A280 — 1,7–2,0).

Для определения точечных замен и инсерционно-делеционных вариантов применяли наборы реагентов серии SNP-экспресс-РВ (НПО «ЛИТЕХ», Россия), обеспечивающие аллель-специфичное выявление вариантов в двух параллельных реакциях (на дикий и минорный аллель) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I.

Аmplификацию проводили с использованием прибора CFX96 Touch с ПЦП в реальном времени (Bio-Rad, США), представляющего собой термоджиклер с оптическим модулем для детекции флуоресценции. Реакционная смесь включала 5 мкл Master-Mix (содержит буфер, MgCl<sub>2</sub>, dNTP и Taq-полимеразу), 0,25 мкМ каждого праймера и 50–100 нг матричной-ДНК; общий объем — 25 мкл.

Протокол амплификации включал начальную денатурацию (95 °С, 5 мин), затем 40 циклов: денатурация при 95 °С — 15 с, отжиг/элонгация при 60 °С — 60 с. Пороговый цикл и форма амплификационных кривых оценивались автоматически в программном обеспечении прибора. Генотип определяли по наличию или отсутствию амплификации в каждой из аллель-специфичных реакций.

Были проанализированы полиморфизмы генов, регулирующих гемостаз, фолатный обмен и тромбоцитарную адгезию, а также ген *SELPLG* и соматическая мутация V617F в гене *JAK2* (табл. 1).

Для каждого варианта полиморфизма использовались соответствующие положительные контроли (гомозиготы и гетерозиготы), отрицательный контроль и (для *JAK2* V617F) стандартная калибровочная серия для оценки доли мутантного аллеля. Температурно-временные параметры, состав реакций и критерии интерпретации соответствовали паспортам наборов производителя. Повторное тестирование проводили при наличии атипичных амплификационных кривых или при различии пороговых циклов между

дубликатами > 0,5. Результаты генотипирования представляли в виде комбинаций аллелей (например, F2 G20210A: GA) с указанием нуклеотидной замены и соответствующего аминокислотного эффекта, если применимо. Для мутации в гене *JAK2* V617F результат представляли качественно: “обнаружена” или “не обнаружена”.

#### Статистическая обработка данных

Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Для их сравнения использован критерий Манна — Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютного числа пациентов с признаком и доли (%) от общей численности группы. Сравнение частот генотипов и аллелей проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для статистического расчета использована программа IBM SPSS Statistics v. 23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

## Результаты

### Характеристики группы с детским дебютом тромбоза воротной вены

Портальная гипертензия, обусловленная ТВВ, дебютировала в возрасте 5 (3; 11) лет, а длительность портальной гипертензии к моменту исследования составила 19 (14,5; 25) лет. На момент первичной диагностики ТВВ все пациенты были консультированы гематологом для исключения первичных гематологических заболеваний; однако данные об исследовании мутаций и полиморфизмов генов, представленных в данном исследовании, в медицинской документации всех включенных пациентов отсутствовали.

На момент включения в исследование по данным ультразвукового исследования с доплерографией и мультиспиральной компьютерной томографии

**Таблица 1.** Исследованные полиморфизмы генов

Ген	Полиморфизм	
	Нуклеотидная замена	Идентификатор в базе данных dbSNP
<i>F2</i> (фактор II, протромбин)	G20210A	rs1799963
<i>F5</i> (фактор V, Лейденская мутация)	G1691A	rs6025
<i>FGB</i>	G-455A	rs1800790
<i>ITGA2</i>	C807T	rs1126643
<i>ITGB3</i>	T1565C	rs5918
<i>MTHFR</i>	C677T	rs1801133
<i>SERPINE1</i>	5G(-675)4G	rs1799889
<i>SELPLG</i>	G62A	rs2228315
<i>JAK2</i>	V617F	rs77375493

**Примечание:** *FGB* (fibrinogen beta chain) — бета-цепь фибриногена; *ITGA2* (integrin subunit alpha 2) — интегрин альфа-2; *ITGB3* (integrin subunit beta 3) — интегрин бета-3; *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза; *SELPLG* (selectin P ligand) — лиганд P-селектина; *SERPINE1* (serine protease inhibitor clade E member 1) — ингибитор сериновой протеазы класса E, член 1; *JAK2* (Janus kinase 2) — янус-киназа 2.

с контрастированием у всех пациентов выявлена кавернозная трансформация воротной вены; по данным эластографии печени жесткость печени составила 6 (5; 8) кПа.

Наиболее частыми симптомами дебюта подпеченочной портальной гипертензии служили кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода — у 16 (52 %) пациентов и гиперспленизм (спленомегалия с тромбоцитопенией и лейкопенией) — у 15 (48 %) пациентов.

Большинству включенных пациентов ( $n = 22$ ; 71 %) в детском возрасте были оперативно наложены портокавальные анастомозы (мезентерикокавальный или дистальный спленоренальный); девяти (29 %) пациентам по поводу цитопений произведена спленэктомия.

Среди изученных локальных факторов на основании данных анамнеза и представленной медицинской документации в раннем неонатальном периоде у девяти (29 %) пациентов имелись указания на наличие омфалита (у семи из них — в сочетании с пупочным сепсисом), еще у трех (10 %) пациентов проводилась катетеризация пупочной вены.

#### Частоты генотипов и аллелей

Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга (Hardy — Weinberg equilibrium) за исключением *JAK2* (rs77375493), где вычислить значение критерия хи-квадрат не представлялось возможным из-за отсутствия мутации у всех участников.

Результаты исследования частот генотипов и аллелей представлены в таблице 2.

Мутация в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025) выявлена у двух пациентов. Полиморфизм гена *FGB* (rs1800790) обнаружен у 9 (29 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 2 (6 %) — в гомозиготной. Полиморфизм гена рецептора тромбоцитов *ITGA2* (rs1126643) установлен у 15 (48 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 4 (13 %) — в гомозиготной; полиморфизм *ITGB3* (rs5918) — у 8 (26 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 3 (10 %) — в гомозиготной. Чуть более половины пациентов — 18 (58 %) — имели полиморфизм в гене *SERPINE1* (rs1799889) в гомозиготной форме, еще 9 (29 %) — в гетерозиготной. В гене *MTHFR* полиморфизм rs1801133 выявлен у 10 (32 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 5 (16 %) — в гомозиготной. Полиморфизм *SELPLG* (rs2228315) оказался самым редким в изученной группе: он был отмечен у 4 (13 %) пациентов в гетерозиготной форме и у 1 (3 %) — в гомозиготной. Соматическая мутация *JAK2* (rs77375493) не выявлена ни у одного из пациентов.

Наличие хотя бы одной мутации (в генах *F2* и *F5*) или гомозиготного полиморфизма в других изученных генах отмечено у 24 (77 %) пациентов. При этом у 15 (48 %) пациентов имелся один генетический фактор риска, у 6 (19 %) — два и у 3 (10 %) — три.

В исследуемой группе у 12 (39 %) пациентов в анамнезе отмечались локальные факторы риска ТБВ в раннем неонатальном периоде. Сравнительный

анализ показал, что между пациентами с наличием и отсутствием этих факторов не наблюдалось статистически значимых различий по полу, возрасту или общему числу наследственных тромбофилических факторов (табл. 3). Доля мальчиков среди пациентов с наличием локальных факторов составила 58 %, без них — 32 % ( $p > 0,05$ ). Средний возраст на момент диагностики ТБВ в подгруппе с локальными факторами составил 5 (3; 5,5) лет, без локальных факторов — 7 (3,5; 13,5) лет, значимых различий не выявлено.

Частота встречаемости одного генетического фактора риска была сходной в обеих подгруппах — 74–83 %. При этом наличие двух и более факторов риска отмечалось у 25 % пациентов в подгруппе с локальными факторами и у 32 % пациентов без таковых ( $p > 0,05$ ).

По отдельным полиморфизмам генов гемостаза значимых различий между подгруппами также не выявлено. Мутации в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025), а также генотип *FGB* (rs1800790) AA встречались только у пациентов без локальных факторов (по одному случаю). Частоты генотипов *ITGA2* (rs1126643) ТТ, *ITGB3* (rs5918) СС, *SERPINE1* (rs1799889) 4G/4G и *MTHFR* (rs1801133) ТТ не различались между подгруппами. Наличие хотя бы одного аллеля А в гене *SELPLG* (rs2228315) отмечено у 2 (17 %) пациентов в подгруппе с локальными факторами.

Сочетание наличия хотя бы одного аллеля А в гене фибриногена (*FGB*) и аллеля С в гене его рецептора на тромбоцитах (*ITGB3*) наблюдалось статистически значимо чаще в подгруппе с наличием локальных факторов — у 4 (33 %) пациентов vs. 1 (5 %) без локальных факторов ( $p = 0,039$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании представлены пациенты с орфанным заболеванием. Численность группы сопоставима с зарубежными исследованиями, в которых число участников в европейских когортах составляет от 12 до 31 пациента [20, 23]. Аналогичных исследований, опубликованных в РФ, найти не удалось.

Среди изученных пациентов у двух обнаружены мутации в генах свертывающей системы крови — мутация *F5* (rs6025) и мутация *F2* (rs1799963). Первая обуславливает резистентность фактора V к инактивации активированным протеином С, вторая вызывает повышение синтеза протромбина, что способствует развитию гиперкоагуляции. Это две наиболее изученные и распространенные наследственные причины тромбофилии в Европе. В исследованиях из Германии [5], Италии [20], Болгарии [23] и Египта [18] обнаружена ассоциация этих мутаций с ТБВ у детей, а в исследовании из Индии сообщалось об отсутствии такой связи [21]. В двух исследованиях из Турции получены противоречивые результаты: в одном обнаружена

**Таблица 2.** Частоты генотипов и аллелей у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены

Ген, полиморфизм	Генотип, аллель	Тромбоз воротной вены (n = 31)
F2 (rs1799963)	GG	30 (97 %)
	GA	1 (3 %)
	G	0,984
	A	0,016
F5 (rs6025)	GG	30 (97 %)
	GA	1 (3 %)
	G	0,984
	A	0,016
FGB (rs1800790)	GG	20 (65 %)
	GA	9 (29 %)
	AA	2 (6 %)
	G	0,790
	A	0,210
ITGA2 (rs1126643)	CC	12 (39 %)
	CT	15 (48 %)
	TT	4 (13 %)
	C	0,629
	T	0,371
ITGB3 (rs5918)	TT	20 (64 %)
	TC	8 (26 %)
	CC	3 (10 %)
	T	0,774
	C	0,226
SERPINE1 (rs1799889)	5G/5G	4 (13 %)
	5G/4G	9 (29 %)
	4G/4G	18 (58 %)
	5G	0,274
	4G	0,726
MTHFR (rs1801133)	CC	16 (52 %)
	CT	10 (32 %)
	TT	5 (16 %)
	C	0,677
	T	0,323
SELPLG (rs2228315)	GG	26 (84 %)
	GA	4 (13 %)
	AA	1 (3 %)
	G	0,903
	A	0,097
JAK2 (rs77375493)	GG	31 (100 %)
	G	1
	T	0

**Примечание:** данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа, n (%), для генотипов либо в виде частот для аллелей; FGB (*fibrinogen beta chain*) – бета-цепь фибриногена; ITGA2 (*integrin subunit alpha 2*) – интегрин альфа-2; ITGB3 (*integrin subunit beta 3*) – интегрин бета-3; MTHFR (*methylenetetrahydrofolate reductase*) – метилентетрагидрофолатредуктаза; SELPLG (*selectin P ligand*) – лиганд P-селектина; SERPINE1 (*serine protease inhibitor clade E member 1*) – ингибитор сериновой протеазы класса E, член 1; JAK2 (*Janus kinase 2*) – янус-киназа 2.

**Таблица 3.** Факторы риска у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены в подгруппах в зависимости от наличия локальных факторов в раннем неонатальном периоде

Переменная	Локальные факторы в раннем неонатальном периоде		p
	Есть (n = 12)	Нет (n = 19)	
Мужчины	7 (58 %)	6 (32 %)	n.s.
Женщины	5 (42 %)	14 (68 %)	
Возраст, годы	5 (3; 5,5)	7 (3,5; 13,5)	n.s.
≥1 фактора риска	10 (83 %)	14 (74 %)	n.s.
≥2 факторов риска	3 (25 %)	6 (32 %)	n.s.
F2 (rs1799963) GA	0	1 (5 %)	n.s.
F5 (rs6025) GA	0	1 (5 %)	n.s.
FGB (rs1800790) AA	0	2 (11 %)	n.s.
ITGA2 (rs1126643) TT	2 (17 %)	2 (11 %)	n.s.
ITGB3 (rs5918) CC	2 (17 %)	1 (5 %)	n.s.
FGB A + ITGB3 C	4 (33 %)	1 (5 %)	0,039
SERPINE1 (rs1799889) 4G/4G	8 (67 %)	10 (53 %)	n.s.
MTHFR (rs1801133) TT	1 (8 %)	4 (21 %)	n.s.
SELPLG (rs2228315) AA	1 (8 %)	0 (0 %)	n.s.

**Примечание:** данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа, n (%), либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25-й, 75-й процентили); n.s. (not significant) – не значимо; FGB (fibrinogen beta chain) – бета-цепь фибриногена; ITGA2 (integrin subunit alpha 2) – интегрин альфа-2; ITGB3 (integrin subunit beta 3) – интегрин бета-3; MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) – метилентетрагидрофолатредуктаза; SELPLG – selectin P ligand, лиганд P-селектина; SERPINE1 (serine protease inhibitor clade E member 1) – ингибитор сериновой протеазы класса E, член 1.

ассоциация ТВВ с Лейденской мутацией фактора V [26], а в другом – не установлено связи этой мутации и мутации в гене протромбина с развитием ТВВ [22].

Такие расхождения результатов можно объяснить этническими различиями между европеоидами и представителями южноазиатского (индийского) происхождения. В частности, мутация фактора II (rs1799963) и мутация фактора V (rs6025) встречаются гораздо реже у пациентов из Индии с венозной тромбоэмболией по сравнению с кавказоидами; в этой популяции превалирует дефицит антипротромбина, протеинов С и S [27].

Полиморфизм гена *MTHFR* (rs1801133) снижает активность одноименного фермента, что приводит к гипергомоцистеинемии и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции, повышая риск венозного тромбоза. Этот полиморфизм выявлен у 15 (48 %) пациентов в нашем исследовании: у 10 (32 %) – в гетерозиготной форме, у 5 (16 %) – в гомозиготной; частота встречаемости аллеля Т составила 32,3 %. Эти результаты согласуются с исследованием из Италии, в котором полиморфизм гена *MTHFR* (rs1801133) обнаружен у 16 (68 %) из 31 пациента с ТВВ, 4 (13 %) были гомозиготны; для наличия хотя бы одного аллеля С677Т отношение шансов составило 7,00 (95 % доверительный интервал: 2,15–22,85) [20]. Вместе с этим в исследованиях по ТВВ из Израиля

и Турции полиморфизм *MTHFR* (rs1801133) был выявлен лишь у одного пациента в каждом [6, 22]. Полиморфизм rs1801133 имеет значимые межпопуляционные различия: для европеоидов частота аллеля Т составляет в среднем 36,5 % [28], что соответствует частоте, выявленной среди наших пациентов с ТВВ.

Частота аллеля 4G полиморфизма *SERPINE1* (rs1799889) в нашей когорте составила 72,6 %, что выше, чем в европейской популяции: 54,2 % (95 % доверительный интервал: 51,9–56,6 %) [29]. PAI-1 является основным физиологическим ингибитором фибринолиза: он связывает и необратимо инактивирует *t-PA* (tissue-type plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена) и *u-PA* (urokinase-type plasminogen activator, урокиназный активатор плазминогена). Это блокирует превращение плазминогена в плазмин, снижает разрушение фибрина и в итоге препятствует лизису тромба [30, 31]. Аллель 4G характеризуется более высокой экспрессией гена и повышенным уровнем PAI-1 в крови.

В тканях плаценты *SERPINE1* экспрессируется преимущественно в фетальных клетках – экстравиллезных трофобластах и эндотелии сосудов ворсинчатого хориона [32, 33], в материнских децидуальных клетках такая экспрессия практически не обнаружена, поэтому новорожденные с генотипом 4G/4G, по-видимому, имеют более высокую концентрацию

PAI-1. Кроме того, PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, жировой тканью, содержится в альфа-гранулах тромбоцитов. У новорожденного концентрация PAI-1 дополнительно может повышаться за счет активации эндотелия при сепсисе, гипоксии, внутриутробных инфекциях, катетеризации пупочной вены [34].

У 8 (67 %) пациентов с локальными факторами риска в раннем неонатальном периоде (омфалит, пупочный сепсис, катетеризация пупочной вены) имелся полиморфизм 4G/4G, что, вероятно, приводило к наиболее высоким концентрациям PAI-1 и служило фактором риска ТБВ. Этот результат согласуется с данными ряда исследований, показавших участие нарушений фибринолиза в патогенезе ТБВ у детей [35, 36]. В частности, исследования, проведенные в Болгарии и Турции, также указывают на повышенную частоту полиморфизма *SERPINE1* у детей с катетер-ассоциированным ТБВ [22, 23].

Частота встречаемости полиморфизмов в гене *FGB* (rs1800790) и рецепторов тромбоцитов: *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918) и в гене *SELPLG* (rs2228315) у пациентов с детским дебютом ТБВ определены впервые.

Транскрипционная активность гена *FGB* и концентрация фибриногена в плазме у лиц с полиморфизмом *FGB* (rs1800790) повышены, что способствует гиперкоагуляции. Ассоциация *FGB* (rs1800790) и тромбоза глубоких вен ног, в особенности в сочетании с другими наследственными тромбофилиями, установлена в недавно опубликованном исследовании [37]: частота аллеля А в группе контроля составила 14 %, в группе с тромбозом — 14,6 %. Еще в одном исследовании установлена ассоциация *FGB* (rs1800790) с легочной тромбоэмболией; частота аллеля А составила 17 % [38]. Среди участников нашего исследования частота аллеля А в гене *FGB* (rs1800790) была выше и составила 21 %.

Полиморфизм гена *ITGA2* (rs1126643) приводит к конформационному изменению  $\alpha 2$ -субъединицы тромбоцитарного рецептора коллагена — интегрин  $\alpha 2\beta 1$  (гликопротеин Ia/IIa), что вызывает повышенную экспрессию рецептора на поверхности тромбоцитов и усиливает их адгезию к коллагену. Частота аллеля Т в *ITGA2* (rs1126643) в нашей группе пациентов с ТБВ составила 37,1 %, что сопоставимо с частотой в европейской популяции — 27,6–44,4 % [39].

В исследовании изучен полиморфизм еще одного рецептора на тромбоцитах — rs5918 гена *ITGB3*, кодирующего  $\beta$ -субъединицу тромбоцитарного рецептора фибриногена — интегрин  $\alpha IIb\beta 3$  (гликопротеин IIb/IIIa). Этот полиморфизм приводит к изменению конформации рецептора, повышая его аффинность к фибриногену, что способствует усиленной агрегации тромбоцитов. Частота аллеля С в гене *ITGB3* (rs5918) в нашем исследовании составила 22,6 %, что выше, чем в европейской популяции (около 15 %) [40] и у жителей Сибири (14,7–15,0 %) [41].

Полиморфизмы *FGB* (rs1800790) и рецепторов тромбоцитов — *ITGA2* (rs1126643) и *ITGB3*

(rs5918) — в отличие от мутации в генах *F2* и *F5*, не установлены как самостоятельные факторы риска тромбоза, но они могут вносить вклад в повышение риска тромбоза при сочетании с другими протромботическими факторами. Так, у пациентов с церебральным венозным тромбозом, не имеющих классических мутаций факторов V и II, с помощью секвенирования нового поколения выявлены редкие и комбинированные протромботические варианты (включая полиморфизм rs5918), что указывает на их возможный вклад в генетическую предрасположенность к тромбозу [42]. Аналогичные данные получены при изучении четырех детей с тромбозом центральной вены сетчатки: для них описана ассоциация тромбоза с полиморфизмами *ITGA2* (rs1126643) и *ITGB3* (rs5918) [43].

Генетический полиморфизм rs2228315 в гене *SELPLG*, кодирующем основной лиганд Р-селектина, усиливает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию. Частота аллеля А rs2228315 в представленном исследовании была 9,7 %, что несколько выше, чем в европейской популяции — 6,7 % [44]. У новорожденных наблюдается сниженная адгезия нейтрофилов к Р-селектину, связанная с уменьшенной экспрессией и функциональной активностью лиганда PSGL-1, а также с измененным сиалилированием его гликопротеиновой структуры. Эти особенности ведут к снижению воспалительных и тромботических реакций [45]. В подгруппе пациентов с локальными факторами у одного пациента выявлен полиморфизм в гене *SELPLG* в гомозиготном состоянии и еще у двух — в гетерозиготном, что могло потенциально модифицировать воспалительный ответ и являться фактором риска ТБВ. Это является осторожным предположением: прямых исследований полиморфизма rs2228315 у новорожденных с инфекционными осложнениями или катетеризацией воротной вены найти не удалось, различий по частоте этого полиморфизма между подгруппами с наличием и отсутствием локальных факторов в нашем исследовании не выявлено.

В подгруппе с наличием локальных факторов в раннем неонатальном периоде по сравнению с лицами без таковых факторов в целом не наблюдалось более высокой частоты носительства исследованных полиморфизмов или совокупных генетических факторов риска ТБВ. Исключением является сочетание полиморфизмов гена фибриногена и его рецептора на тромбоцитах — *FGB* (rs1800790) и *ITGB3* (rs5918), которое наблюдалось чаще в подгруппе с локальными факторами. Такое сочетание обнаружено при исследовании женщин с синдромом привычной потери беременности [46].

У всех обследованных нами пациентов не выявлен наиболее частый маркер миелолипролиферативных заболеваний — мутация *JAK2* (rs77375493). У взрослых пациентов с ТБВ и миелолипролиферативными заболеваниями данная мутация встречается

часто [47], в педиатрической популяции также описана ассоциация ТВВ с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией, причем у части из этих пациентов обнаружена мутация в 14-м экзоне *JAK2* [17].

**Ограничения исследования:** небольшая выборка пациентов, что обусловлено редкостью данной патологии; одномоментный дизайн исследования; отсутствие возможности построения модели развития ТВВ с учетом всех факторов, включая локальные, учитывая риск ошибок памяти на события в неонатальном периоде и потери медицинской документации. Принимая во внимание, что фенотип по изученным полиморфизмам соответствовал таковому при рождении и сохранялся неизменным на протяжении всей жизни (в исследование не включались пациенты после трансплантации печени и гемопоэтических стволовых клеток), результаты исследования можно транспонировать на время дебюта ТВВ.

#### Направления для дальнейших исследований

Дальнейшие проспективные исследования могут быть направлены на изучение полиморфизмов генов системы гемостаза на более крупных выборках, а также на оценку межгенных взаимодействий

в сочетании с локальными факторами, способными повышать риск ТВВ у детей.

## Заключение

Впервые представлены данные по РФ о генетических полиморфизмах пациентов с дебютом ТВВ в детском возрасте. Выявлены как известные мутации в генах *F5* (rs6025) и *F2* G20210A (rs1799963), так и полиморфизмы, которые могут влиять на свертывание крови и воспалительный ответ: в гене *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918) и *SELPLG* (rs2228315). Частота мутаций в генах *F5* (rs6025) и *F2* G20210A (rs1799963) была сопоставима с европейскими данными, аллель 4G полиморфизма гена *SERPINE1* (rs1799889) встречался чаще, что потенциально может способствовать повышенному уровню PAI-1 и снижению способности к фибринолизу у новорожденных, особенно при омфалите, пупочном сепсисе или катетеризации пупочной вены. Полиморфизмы *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* и *SELPLG* потенциально могут усиливать риск ТВВ в сочетании с другими наследственными и внешними факторами.

## Литература / References

1. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maïwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(3):129–38. DOI: 10.4103/1319-3767.157550
2. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal treatment for patients with cavernous transformation of the portal vein. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138
3. Morag I., Epelman M., Daneman A., Moineddin R., Parvez B., Shechter T., et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(6):735–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.01.051
4. Bhatt M.D., Patel V., Butt M.L., Chan A.K.C., Paes B.; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Outcomes following neonatal portal vein thrombosis: A descriptive, single-center study and review of anticoagulant therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(4):e27572. DOI: 10.1002/pbc.27572
5. Heller C., Schobess R., Kurnik K., Junker R., Günther G., Kreuz W., et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: Role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol.* 2000;111(2):534–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02349.x
6. Weiss B., Shteyer E., Vivante A., Berkowitz D., Reif S., Weizman Z., et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4968–72. DOI: 10.3748/wjg.v16.i39.4968
7. Алхасов А.Б., Разумовский А.Ю., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Яцык С.П., Гусев А.А. и др. Хирургические аспекты лечения портальной гипертензии у детей. *Детская хирургия.* 2021;25(S1):13. [Alkhasov A.B., Razumovskiy A.Yu., Fisenko A.P., Dyakonova E.Yu., Yatsyk S.P., Gusev A.A., et al. Surgical aspects of the treatment of portal hypertension in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2021;25(S1):13. (In Russ.)].
8. Ferri P.M., Ferreira A.R., Fagundes E.D., Liu S.M., Roquete M.L., Penna F.J. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(1):69–76. DOI: 10.1590/s0004-28032012000100012
9. Заполянский А.В., Аверин В.И., Колесников Э.М., Коростелев О.Ю. Клинические особенности внепеченочной портальной гипертензии у детей. *Новости хирургии.* 2012;20(4):52–6. [Zapalyanskiy A.V., Averin V.I., Kolesnikov E.M., Korostelev O.Yu. Clinical peculiarities of the extrahepatic portal hypertension in children. *Novosti Khirurgii.* 2012;20(4):52–6. (In Russ.)].
10. Flores-Calderón J., Morán-Villota S., Rouassant S.H., Nares-Cisneros J., Zárate-Mondragón F., González-Ortiz B., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol.* 2013;12 Suppl 1:S3–S24. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31403-6
11. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Привалов М.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):45–59. [Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.E., Koroleva D.I., Privalov M.A., et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different Child-Pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):45–59. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
12. Willington A.J., Tripathi D. Current concepts in the management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis. *World J Hepatol.* 2024;16(5):751–65. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.751
13. Di Giorgio A., De Angelis P., Cheli M., Vajro P., Iorio R., Cananzi M., et al. Etiology, presenting features and outcome of children with non-cirrhotic portal vein thrombosis: A multicentre national study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(8):1179–84. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.014
14. Williams S., Chan A.K. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):329–39. DOI: 10.1016/j.siny.2011.08.005

15. Kumar R., Kerlin B.A. Thrombosis of the abdominal veins in childhood. *Front Pediatr.* 2017;5:188. DOI: 10.3389/fped.2017.00188
16. Jain M., Jain J., Passi G.R., Jain K., Jain S. Profile of extrahepatic portal venous obstruction among children in Central India. *Clin Exp Hepatol.* 2017;3(4):209–11. DOI: 10.5114/ceh.2017.71446
17. Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Lauermanova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica.* 2019;104(8):1580–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832
18. El-Karaksy H., El-Koofy N., El-Hawary M., Mostafa A., Aziz M., El-Shabrawi M., et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: Results of a single-center case-control study. *Ann Hematol.* 2004;83(11):712–5. DOI: 10.1007/s00277-004-0921-4
19. Dentali F., Galli M., Gianni M., Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(4):675–82. DOI: 10.1160/TH07-08-0526
20. Pietrobattista A., Luciani M., Abraldes J.G., Candusso M., Pancotti S., Soldati M., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6123–7. DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6123
21. Sharma S., Kumar S.I., Poddar U., Yachha S.K., Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(5):236–9.
22. Çakır S.Ç., Özkan H., Dorum B.A., Köksal N., Kudretoglu P., Baytan B., et al. The danger awaiting premature babies: Portal vein thrombosis. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):257–62. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.65289
23. Yankov I., Shentova-Eneva R., Mumdzhiiev H., Petleshkova P., Krasteva M., Chatalbashev D., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in childhood: Risk factors, clinical manifestations, and management. *Med Princ Pract.* 2022;31(6):524–31. DOI: 10.1159/000527247
24. Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., Nekliudov N.A., Butnaru D.V., Kodzoeva Kh.B., et al. Studies and research design in medicine. *Sechenov Medical Journal.* 2021;12(1):4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17
25. Надинская М.Ю., Люцина Е.О., Павлов Ч.С. Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):62–70. [Nadinskaia M.Yu., Liusina Ye.O., Pavlov Ch.S. Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):62–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-62-70
26. Egesel T., Büyükasik Y., Dündar S.V., Gürgey A., Kirazlı S., Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(1):66–71. DOI: 10.1097/00004836-200001000-00013
27. Satyarathi P., Ray D., Kumar V., Hans C., Senee H.K., Ahluwalia J., et al. Pro-thrombin G20210A mutation is rare but not absent among North Indian patients with thromboembolic events. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40(3):522–6. DOI: 10.1007/s12288-024-01741-x
28. Yang H.C., Chen C.W., Lin Y.T., Chu S.K. Genetic ancestry plays a central role in population pharmacogenomics. *Commun Biol.* 2021;4(1):171. DOI: 10.1038/s42003-021-01681-6
29. Zhao L., Bracken M.B., Dewan A.T., Chen S. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(3):136–43. DOI: 10.1093/molehr/gas056
30. Van De Craen B., Declerck P.J., Gils A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thromb Res.* 2012;130(4):576–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.023
31. Sillen M., Declerck P.J. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: To target or not to target? *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2721. DOI: 10.3390/ijms22052721
32. Floridon C., Nielsen O., Holund B., Sweep F., Sunde L., Thomsen S.G., et al. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. *Placenta.* 2000;21(8):754–62. DOI: 10.1053/plac.2000.0573
33. Ye Y., Vattai A., Zhang X., Zhu J., Thaler C.J., Mahner S., et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1651. DOI: 10.3390/ijms18081651
34. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007
35. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S33–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30364-0
36. Ignjatovic V., Pelkmans L., Kelchtermans H., Al Dieri R., Hemker C., Kremers R., et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res.* 2015;136(6):1303–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.034
37. Niu L.L., Fan H.L., Cao J., Du Q.X., Jin Q.Q., Wang Y.Y., et al. The impact of cardiovascular disease gene polymorphism and interaction with homocysteine on deep vein thrombosis. *ACS Omega.* 2024;9(38):39836–45. DOI: 10.1021/acsomega.4c05204
38. Klajmon A., Chmiel J., Ząbczyk M., Pociask E., Wypasek E., Malinowski K.P., et al. Fibrinogen  $\beta$  chain and FXIII polymorphisms affect fibrin clot properties in acute pulmonary embolism. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(4):e13718. DOI: 10.1111/eci.13718
39. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Vaiopoulos G., Travlou A. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):189–96. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.06.047
40. Xiang Q., Ji S.D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y.M. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5675084. DOI: 10.1155/2016/5675084
41. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И., Маркова В.В., Кулиш Е.В., Makeeva O.A. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Arg гена ITGB3 у жителей Сибирского региона. *Генетика.* 2013;49(8):1008–12. [Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minaycheva L.I., Markova V.V., Kulish E.V., Makeeva O.A., et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33Pro and Leu66Arg gene ITGB3 among inhabitants of Siberia. *Russ J Genet.* 2013;49(8):877–80. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795413070053
42. Kramer R.A., Zimmermann R., Strobel J., Achenbach S., Strobel A.M., Hackstein H., et al. An exploratory study using next-generation sequencing to identify prothrombotic variants in patients with cerebral vein thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7976. DOI: 10.3390/ijms24097976
43. Bremond-Gignac D., Daruich A., Gallet M., Menoud P.A., Nowomiejska K., Rejdak R., et al. Central retinal vein occlusion in otherwise healthy children and adolescents: Association with multigenetic variants of thrombophilia. *Retina.* 2020;40(7):1339–43. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002563
44. Bime C., Pouladi N., Sammani S., Batai K., Casanova N., Zhou T., et al. Genome-wide association study in African Americans with acute respiratory distress syndrome identifies the selectin P ligand gene as a risk fac-

- tor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1421–32. DOI: 10.1164/rccm.201705-0961OC
45. *Tcharmtchi M.H., Smith C.W., Mariscalco M.M.* Neonatal neutrophil interaction with P-selectin: Contribution of P-selectin glycoprotein ligand-1 and sialic acid. *J Leukoc Biol.* 2000;67(1):73–80. DOI: 10.1002/jlb.67.1.73
46. *Karami F., Askari M., Modarressi M.H.* Investigating association of rs5918 human platelets antigen 1 and rs1800790 fibrinogen  $\beta$  chain as critical players with recurrent pregnancy loss. *Med Sci (Basel).* 2018;6(4):98. DOI: 10.3390/medsci6040098
47. *Rabie H., Othman W., Elsabaawy D.M., Elshemy E.E., Abdelmageed N., Khalaf F.A., et al.* Janus kinase-2 mutation associated portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(1):267–75. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.1.267

### Сведения об авторах

**Надинская Мария Юрьевна\*** — 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: nadinskaya\_m\_yu@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Гуляева Ксения Александровна** — ассистент 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: gulyaeva\_k\_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

**Трашкун Эвелина** — студентка Института международного образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: trashkun02@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-592X>

**Дадунц Диана** — студентка Института международного образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dadunsdiana2002@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0156-7668>

**Привалов Максим Александрович** — ординатор, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: makspr24@gmail.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

**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

### Information about the authors

**Maria Yu. Nadinskaia\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nadinskaya\_m\_yu@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Kseniya A. Gulyaeva** — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: gulyaeva\_k\_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

**Evelina Trashkun** — Student, Institute of International Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: trashkun02@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-592X>

**Diana Daduns** — Student, Institute of International Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dadunsdiana2002@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0156-7668>

**Maxim A. Privalov** — Resident, Postgraduate at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: makspr24@gmail.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Director of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Надинская М.Ю., Ивашкин В.Т.

**Сбор и обработка материалов:** Надинская М.Ю., Гуляева К.А.

**Статистическая обработка:** Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Надинская М.Ю.

**Написание текста:** Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А.

**Редактирование:** Надинская М.Ю., Гуляева К.А.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Надинская М.Ю.

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Nadinskaia M.Yu., Ivashkin V.T.

**Collection and processing of the material:** Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A.

**Statistical processing:** Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Nadinskaia M.Yu.

**Writing of the text:** Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A.

**Editing:** Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A.

**Proof checking and approval with authors:** Nadinskaia M.Yu.

Поступила: 06.08.2025 Принята: 24.10.2025 Опубликована: 20.12.2025  
Submitted: 06.08.2025 Accepted: 24.10.2025 Published: 20.12.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206  
UDC 616.15:575.174.015.3 + 616.149-005.6



# Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis

Maria Yu. Nadinskaia\*, Kseniya A. Gulyaeva, Evelina Trashkun, Diana Daduns, Maxim A. Privalov, Vladimir T. Ivashkin

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

**Aim:** to investigate the frequency of gene polymorphisms related to coagulation, the folate cycle, platelet receptors, serine protease inhibitor clade E member 1 (*SERPINE1*), selectin P ligand (*SELPLG*), and Janus kinase 2 (*JAK2*) in patients with pediatric-onset portal vein thrombosis (PVT).

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted, including patients with pediatric-onset non-cirrhotic PVT ( $n = 31$ ), all of European ancestry. Polymerase chain reaction was used to genotype the following polymorphisms: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (fibrinogen beta chain) (rs1800790), *ITGA2* (integrin subunit alpha 2) (rs1126643), *ITGB3* (integrin subunit beta 3) (rs5918), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315), and *JAK2* (rs77375493). A history of local risk factors for PVT in the early neonatal period was noted in 12 (39 %) patients, including omphalitis, umbilical sepsis, and umbilical vein catheterization.

**Results.** Mutations in the *F2* (rs1799963) and *F5* (rs6025) genes were identified in two patients. The A allele of the *FGB* gene (rs1800790) was found with a frequency of 21 %, the T allele of the *ITGA2* gene (rs1126643) with a frequency of 37.1 %, and the T allele of the *MTHFR* gene (rs1801133) with a frequency of 32.3 %. The 4G polymorphism in the *SERPINE1* gene (rs1799889) was the most frequent: it was found in the homozygous form in 18 (58 %) patients and in the heterozygous form in 9 (29 %) patients; the frequency of the 4G allele was 72.6 %. The somatic *JAK2* mutation (rs77375493) was not detected in any of the patients. The presence of either a mutation in the *F2* or *F5* genes, or homozygous variants for the other studied polymorphisms, was identified in 24 (77 %) patients. A single genetic risk factor was present in 15 (48 %) patients, two factors — in 6 (19 %) patients, and three factors — in 3 (10 %) patients. No significant differences in the frequency of individual polymorphisms were found between patients with and without local risk factors. However, the combination of the A allele of the *FGB* gene and the C allele of the *ITGB3* gene was observed significantly more frequently in patients with local risk factors compared to those without (33 % vs. 5 %;  $p = 0.039$ ).

**Conclusion.** In a small Russian cohort of patients with pediatric-onset PVT, well-known thrombophilic mutations in the *F2* and *F5* genes were identified. Also, polymorphisms in *SERPINE1*, *MTHFR*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, and *SELPLG* genes were identified, which potentially contribute to an increased risk of thrombosis.

**Keywords:** *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) and *JAK2* (rs77375493)

**Conflict of interest:** Vladimir T. Ivashkin is an Editor-in-chief, had no role in the editorial review and decision making for this article. All other authors declare no competing interests.

**For citation:** Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A., Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Ivashkin V.T. Coagulation Gene Polymorphisms in Patients with Pediatric-Onset Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206>

## Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены

М.Ю. Надинская\*, К.А. Гуляева, Э. Трашкун, Д. Дадунц, М.А. Привалов, В.Т. Ивашкин  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель:** изучить частоту полиморфизмов генов коагуляции, фолатного цикла, рецепторов тромбоцитов, ингибитора сериновой протеазы класса E, член 1 (*SERPINE1*, serine protease inhibitor clade E member 1), лиганда P-селектина (*SELPLG*, selectin P ligand) и янус-киназы 2 (*JAK2*, Janus kinase 2) у пациентов с детским дебютом тромбоза воротной вены (ТВВ).

**Материалы и методы.** Проведено поперечное исследование, в которое включен 31 пациент с детским дебютом нецирротического ТБВ. Все участники исследования были европейского происхождения. Методом полимеразной цепной реакции изучены полиморфизмы генов: *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (fibrinogen beta chain, бета-цепь фибриногена) (rs1800790), *ITGA2* (integrin subunit alpha 2, интегрин альфа-2) (rs1126643), *ITGB3* (integrin subunit beta 3, интегрин бета-3) (rs5918), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase, метилентетрагидрофолатредуктаза) (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493). У 12 (39 %) пациентов в анамнезе отмечались локальные факторы риска ТБВ в раннем неонатальном периоде: омфалит, пупочный сепсис, катетеризация пупочной вены.

**Результаты.** Мутация в генах *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025) выявлена у двух пациентов. Аллель А гена *FGB* (rs1800790) встречался с частотой 21 %, аллель Т в гене *ITGA2* (rs1126643) — с частотой 37,1 %, аллель Т в гене *MTHFR* (rs1801133) — 32,3 %. Полиморфизм 4G в гене *SERPINE1* (rs1799889) оказался самым частым: у 18 (58 %) выявлен в гомозиготной форме, у 9 (29 %) — в гетерозиготной форме; частота встречаемости аллеля 4G составила 72,6 %. Соматическая мутация *JAK2* (rs77375493) не выявлена ни у одного из пациентов. Наличие мутации в генах *F2* и *F5* либо гомозиготные варианты полиморфизмов в других изученных генах выявлены у 24 (77 %) пациентов. У 15 (48 %) пациентов имелся один генетический фактор риска, у 6 (19 %) — два и у 3 (10 %) — три. Между пациентами с наличием и отсутствием локальных факторов различий по частоте отдельных полиморфизмов не установлено. Вместе с этим сочетание аллеля А гена *FGB* и аллеля С гена *ITGB3* отмечалось статистически значимо чаще у пациентов при наличии локальных факторов по сравнению с их отсутствием (33 % vs. 5 %;  $p = 0,039$ ).

**Выводы.** На небольшой выборке российской популяции пациентов с дебютом ТБВ в детском возрасте показано наличие как известных тромбофилических мутаций в генах *F2* и *F5*, так и полиморфизмы генов *SERPINE1*, *MTHFR*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3* и *SELPLG*, потенциально повышающих риск тромбоза.

**Ключевые слова:** *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3* (rs5918), *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *SELPLG* (rs2228315) и *JAK2* (rs77375493)

**Конфликт интересов.** Ивашкин В.Т. — главный редактор журнала — не принимал участия в редакционном рассмотрении и принятии решения по данной статье. Все остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Надинская М.Ю., Гуляева К.А., Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Ивашкин В.Т. Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1829-5206>

## Introduction

Portal vein thrombosis (PVT) is a rare vascular liver disorder characterized by the occlusion of the main portal vein and/or its branches [1]. A network of tortuous collateral veins may develop around the thrombosed segment in response to obstruction. These veins are known as cavernous transformations of the portal vein [2].

The incidence of PVT in children is unclear. Estimates range from 3.6 to 8.4 per 1000 neonates in intensive care [3, 4], to approximately 1.1 per 100,000 live births [5]. The incidence in the general population is even lower, at 0.72 per 1,000,000 [6], which classifies pediatric PVT as an orphan disease.

Although thrombotic events usually occur in the neonatal period, clinical manifestations typically appear several years later. These manifestations are most often signs of portal hypertension [6–9]. PVT is thought to account for 9–76 % of all cases of portal hypertension in children [10].

Like any venous thrombosis, the pathogenesis of PVT is based on Virchow's triad, encompassing stasis of blood flow, venous injury due to local factors, and an imbalance in the coagulation system. The most common risk factors for PVT in adults are liver cirrhosis, Ph-negative myeloproliferative

neoplasms, and local factors [11, 12]. In children, risk factors vary by age group. Among neonates, approximately half of cases are associated with local factors, such as umbilical vein catheterization [13–15], omphalitis, and umbilical sepsis [16]. In older children, PVT may be linked to myeloproliferative neoplasms [17].

In approximately half of all pediatric PVT cases, no identifiable risk factor is found [6, 18]. Only a few studies have suggested an association between cavernous transformations of the portal vein and thrombophilic states, such as antiphospholipid syndrome and deficiencies in proteins C and S [6].

There is strong evidence in adult populations supporting the association between PVT and the most common causes of heritable thrombophilia. These include the factor V Leiden mutation (*F5*, rs6025), the prothrombin G20210A mutation (*F2*, rs1799963) and the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene (rs1801133) [19]. Several small cohort studies have examined these variants in children with PVT, with highly variable results depending on the geographical region: European studies reported a significant association [5, 20], whereas those from India and Turkey did not [21, 22].

Only a limited number of studies have examined the polymorphism in the promoter region of the serine protease inhibitor clade E member 1 (*SERPINE1*) gene (rs1799889), which encodes plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), in pediatric PVT, with conflicting findings reported [22, 23].

A literature search revealed no studies investigating polymorphisms in several other hemostasis-related genes in pediatric PVT, including the fibrinogen beta chain (*FGB*), the integrin subunit alpha 2 (*ITGA2*) – the alpha subunit of the platelet collagen receptor, the integrin subunit beta 3 (*ITGB3*) – the beta subunit of the platelet fibrinogen receptor, and the selectin P ligand (*SELPLG*), which encodes P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) – the primary ligand for the P-selectin receptor. However, the potential contribution of these polymorphisms to thrombotic risk has been discussed in studies of venous thromboembolism in adults.

**The aim of the study** was to assess the frequency of polymorphisms in the genes of coagulation, folate cycle, platelet receptors, the fibrinolysis system (*SERPINE1*), as well as the *SELPLG* and *JAK2* (Janus kinase 2) genes, in patients with pediatric-onset PVT.

## Materials and methods

A cross-sectional study was conducted [24]. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University (protocol No. 05–13, May 15, 2013). Patients were enrolled through consecutive sampling from among all individuals undergoing examination and treatment at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology at the University Clinical Hospital No. 2 (Sechenov University), between June 1, 2013, and January 31, 2025.

The study included patients with a confirmed diagnosis of prehepatic portal hypertension due to PVT.

Inclusion criteria:

- age  $\geq 18$  years at the time of enrollment;
- European ancestry;
- onset of PVT-induced prehepatic portal hypertension before 18 years of age;
  - radiological confirmation of PVT (thrombosis of the main trunk or branches of the portal vein, or cavernous transformations of the portal vein) by Doppler ultrasonography and/or contrast-enhanced multispiral computed tomography of the portal system at the time of the study;
- provision of written informed consent for participation.

Non-inclusion criteria:

- histologically confirmed liver cirrhosis;
- liver stiffness  $\geq 10$  kPa on elastography;

- history of liver transplantation or hematopoietic stem cell transplantation.

Liver elastography was performed using a FibroScan® device (Echosens, France), in line with guidelines from the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). Examinations were conducted after a fast of at least 6 hours and following an abdominal ultrasound. Patients were positioned supine with their right arm abducted behind their head and their torso slightly rotated to the left. The transducer probe was placed between the sixth and eighth intercostal spaces along the right midclavicular line to target the right hepatic lobe, avoiding large vascular structures. The focal zone of the probe was set at a depth of 25–65 mm from the skin surface. Ten valid measurements were obtained in total, and the device software automatically calculated the median liver stiffness value, expressed in kilopascals (kPa). The device's measurement range was 0–75 kPa. An interquartile range to median ratio of  $\leq 25$  % was considered acceptable for ensuring reliable data [25].

A total of 38 patients were assessed for eligibility. Two patients were excluded due to elevated liver stiffness values (14.2 and 17.8 kPa) and five declined to participate. Consequently, 31 patients (13 men and 18 women) with a median age of 27 years (interquartile range: 24–30 years) were enrolled in the study.

All participants provided written informed consent for the use of their pseudonymized medical data, including health status, examination results, treatment records and other clinical information, for research purposes. This consent explicitly covered the creation of electronic databases containing anonymized medical data, as well as the publication of research findings derived from these data.

### **Analysis of gene polymorphisms**

Gene polymorphisms were analyzed using real-time polymerase chain reaction (PCR) with fluorescent detection in EDTA-anticoagulated venous blood samples. All laboratory analyses were performed at the LITECH laboratory (Russia). Genomic DNA was extracted from the leukocyte fraction using a commercial kit (DNA-Express-Blood, NPO LITECH, Russia), following the manufacturer's instructions. The concentration and purity of the DNA were evaluated spectrophotometrically, with an A260/A280 ratio of 1.7–2.0 being considered acceptable.

Genotyping for point substitutions and insertion-deletion variants was performed using “SNP-express-RV” reagent kits (NPO LITECH, Russia). These kits employ an allele-specific detection method, using the intercalating dye SYBR Green I in parallel reactions to distinguish wild-type and minor alleles.

Amplification reactions were conducted on a CFX96 Touch Real-Time PCR System (Bio-Rad, USA), which is a thermal cycler equipped with an optical fluorescence detection module. Each reaction was performed in a total volume of 25  $\mu$ L containing 5  $\mu$ L of Master Mix (buffer, MgCl<sub>2</sub>, dNTPs, and Taq polymerase), 0.25  $\mu$ M of each primer, and 50–100 ng of template DNA.

The amplification protocol consisted of an initial denaturation step at 95 °C for 5 min, followed by 40 cycles of denaturation at 95 °C for 15 s and combined annealing/extension at 60 °C for 60 s. Threshold cycle values and amplification curve profiles were automatically analyzed by the instrument software. Genotypes were determined based on the presence or absence of amplification in each allele-specific reaction.

Polymorphisms in genes that regulate hemostasis, folate metabolism and platelet adhesion were analyzed, as were the *SELPLG* gene and the somatic V617F mutation in the *JAK2* gene (Table 1).

For each polymorphism, appropriate positive controls (homozygous and heterozygous genotypes) and negative controls were included. For the *JAK2* V617F mutation, a standard calibration curve for quantification of the mutant allele burden was additionally employed. Reaction conditions and interpretation criteria were in line with the manufacturer's specifications. Any sample exhibiting atypical amplification curves or a threshold cycle difference > 0.5 between replicates was subjected to repeat testing. Genotyping results were reported as allele combinations (e.g. *F2* G20210A: GA), indicating the corresponding nucleotide change and amino acid substitution where applicable. For the *JAK2* V617F mutation, results were reported qualitatively as either “detected” or “not detected”.

#### Statistical analysis

Quantitative data are presented as the median and the interquartile range (25th–75th percentiles).

The Mann – Whitney U test was used to compare them. Qualitative characteristics are presented as absolute numbers and percentages. Genotype and allele frequencies were compared using either Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

Statistical analysis was performed using IBM SPSS v. 23.0 (SPSS: an IBM company, USA).

## Results

### Characteristics of the cohort with pediatric-onset portal vein thrombosis

The median age at presentation of portal hypertension due to PVT was 5 (3; 11) years, with a median duration of 19 (14.5; 25) years at the time of the study. At the initial diagnosis of PVT, all patients underwent hematological evaluation to rule out primary hematological disorders. However, the medical documentation of none of the patients contained any records of prior genetic testing for the mutations and polymorphisms analyzed in the present study.

All patients had cavernous transformations of the portal vein confirmed by Doppler ultrasonography and contrast-enhanced multispiral computed tomography. Liver stiffness, as evaluated by elastography, was 6 (5; 8) kPa.

The most common symptoms of prehepatic portal hypertension were bleeding from esophageal varices in 16 (52 %) patients and hypersplenism (splenomegaly with thrombocytopenia and leukopenia) in 15 (48 %) patients.

The majority of patients ( $n = 22$ ; 71 %) underwent portosystemic shunt surgery (mesocaval or distal splenorenal) during childhood. Nine patients (29 %) underwent splenectomy for cytopenias.

Analysis of local risk factors, based on medical history and available records, revealed a history of

**Table 1.** Studied gene polymorphisms

Gene	Polymorphism	
	Nucleotide substitution	ID in the dbSNP database
<i>F2</i> (factor II, prothrombin)	G20210A	rs1799963
<i>F5</i> (factor V, Leiden mutation)	G1691A	rs6025
<i>FGB</i>	G-455A	rs1800790
<i>ITGA2</i>	C807T	rs1126643
<i>ITGB3</i>	T1565C	rs5918
<i>MTHFR</i>	C677T	rs1801133
<i>SERPINE1</i>	5G(-675)4G	rs1799889
<i>SELPLG</i>	G62A	rs2228315
<i>JAK2</i>	V617F	rs77375493

**Note:** *FGB* – fibrinogen beta chain; *ITGA2* – integrin subunit alpha 2; *ITGB3* – integrin subunit beta 3; *MTHFR* – methylenetetrahydrofolate reductase; *SELPLG* – selectin P ligand; *SERPINE1* – serine protease inhibitor clade E member 1; *JAK2* – Janus kinase 2.

omphalitis in the early neonatal period in nine patients (29 %), seven of whom developed umbilical sepsis. Umbilical vein catheterization had been performed in three other patients (10 %).

### Genotype and allele frequencies

The genotype frequency distributions were in Hardy – Weinberg equilibrium for all loci except *JAK2* V617F (rs77375493). Calculation of the chi-squared statistics was not possible for this locus due to the absence of the mutation in all study participants.

The genotype and allele frequencies are presented in Table 2.

Two patients were found to have mutations in the *F2* (rs1799963) and *F5* (rs6025) genes. The *FGB* polymorphism (rs1800790) was detected in 9 (29 %) patients in a heterozygous state and in 2 (6 %) patients in a homozygous state. The *ITGA2* platelet receptor gene variant (rs1126643) was found in 15 (48 %) patients in the heterozygous state and in 4 (13 %) patients in the homozygous state. The *ITGB3* polymorphism (rs5918) was present in 8 (26 %) patients in the heterozygous state and in 3 (10 %) patients in the homozygous state. More than half of the patients ( $n = 18$ ; 58 %) were homozygous for the *SERPINE1* polymorphism (rs1799889), while 9 (29 %) patients were heterozygous carriers. The *MTHFR* variant (rs1801133) was present in 10 (32 %) patients in the heterozygous state and in 5 (16 %) patients in the homozygous state. The *SELPLG* polymorphism (rs2228315) was the least frequent, being observed in 4 (13 %) patients in the heterozygous state and in 1 (3 %) patient in the homozygous state. The somatic *JAK2* mutation (rs77375493) was not detected in any patients.

At least one mutation (in the *F2* or *F5* genes) or a homozygous polymorphism in the other genes under study was observed in 24 (77 %) patients. Of these patients, 15 (48 %) had one genetic risk factor, 6 (19 %) had two, and 3 (10 %) had three.

Of the study group, 12 (39 %) patients had a history of local PVT risk factors during the early neonatal period. Comparative analysis revealed no statistically significant differences in sex, age, or the total number of inherited thrombophilic factors between patients with and without these risk factors (Table 3). The proportion of males among patients with local risk factors was 58 %, compared to 32 % among those without ( $p > 0.05$ ). The median age at diagnosis of PVT was 5 (3; 5.5) years in the subgroup with local factors and 7 (3.5; 13.5) years in the subgroup without local factors; no significant differences were found.

The frequency of a single genetic risk factor was similar in both subgroups, ranging from 74 to 83 %. The presence of two or more risk factors was observed in 25 % of patients in the subgroup with

local risk factors, compared to 32 % of patients without those ( $p > 0.05$ ).

No significant differences were found between the subgroups for individual hemostatic gene polymorphisms. Mutations in the *F2* (rs1799963) and *F5* (rs6025) genes, as well as the *FGB* (rs1800790) AA genotype, were only identified in patients without local risk factors (one case each). The frequencies of the *ITGA2* (rs1126643) TT, *ITGB3* (rs5918) CC, *SERPINE1* (rs1799889) 4G/4G, and *MTHFR* (rs1801133) TT genotypes did not differ between subgroups. The presence of at least one A allele in the *SELPLG* gene (rs2228315) was observed in 2 (17 %) patients in the subgroup with local risk factors.

A combination of at least one A allele in the fibrinogen gene (*FGB*) and one C allele in the platelet receptor gene (*ITGB3*) was significantly more prevalent in the subgroup with local risk factors, occurring in 4 (33 %) patients vs. 1 (5 %) patient in the subgroup without local factors ( $p = 0.039$ ).

## Discussion

Our study describes a cohort of patients with an orphan disease. The size of our cohort is comparable to that in international studies, where European cohorts range from 12 to 31 participants [20, 23]. No analogous studies published in the Russian Federation were identified.

Two patients had gene mutations involved in coagulation: *F5* (rs6025) and *F2* (rs1799963). The former confers resistance to Factor V being inactivated by activated protein C, while the latter leads to increased prothrombin synthesis, both of which contribute to a hypercoagulable state. These variants are the two most extensively studied and prevalent inherited causes of thrombophilia in Europe. Studies from Germany [5], Italy [20], Bulgaria [23], and Egypt [18] have demonstrated an association between these mutations and pediatric PVT, whereas a report from India found no such relationship [21]. Findings from Turkey are inconsistent: one study identified an association between PVT and the Factor V Leiden mutation [26], while another found no correlation with either *F5* or *F2* mutations [22].

These discrepancies in findings may be attributed to ethnic differences between Caucasians and individuals of South Asian (Indian) descent. Specifically, Factor II (rs1799963) and Factor V (rs6025) mutations are significantly less prevalent in Indian patients with venous thromboembolism than in Caucasians. Deficiencies of antithrombin, protein C and protein S are also more common in the Indian population [27].

The *MTHFR* gene polymorphism (rs1801133) reduces the activity of the enzyme, which can lead

**Table 2.** Genotype and allele frequencies in patients with childhood-onset portal vein thrombosis

Gene, polymorphism	Genotype, allele	Portal vein thrombosis (n = 31)
F2 (rs1799963)	GG	30 (97 %)
	GA	1 (3 %)
	G	0.984
	A	0.016
F5 (rs6025)	GG	30 (97 %)
	GA	1 (3 %)
	G	0.984
	A	0.016
FGB (rs1800790)	GG	20 (65 %)
	GA	9 (29 %)
	AA	2 (6 %)
	G	0.790
	A	0.210
ITGA2 (rs1126643)	CC	12 (39 %)
	CT	15 (48 %)
	TT	4 (13 %)
	C	0.629
	T	0.371
ITGB3 (rs5918)	TT	20 (64 %)
	TC	8 (26 %)
	CC	3 (10 %)
	T	0.774
	C	0.226
SERPINE1 (rs1799889)	5G/5G	4 (13 %)
	5G/4G	9 (29 %)
	4G/4G	18 (58 %)
	5G	0.274
	4G	0.726
MTHFR (rs1801133)	CC	16 (52 %)
	CT	10 (32 %)
	TT	5 (16 %)
	C	0.677
	T	0.323
SELPLG (rs2228315)	GG	26 (84 %)
	GA	4 (13 %)
	AA	1 (3 %)
	G	0.903
	A	0.097
JAK2 (rs77375493)	GG	31 (100 %)
	G	1
	T	0

**Note:** data are presented as the absolute number of patients and the proportion of the total number, n (%), for genotypes or as frequencies for alleles; FGB – fibrinogen beta chain; ITGA2 – integrin subunit alpha 2; ITGB3 – integrin subunit beta 3; MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase; SELPLG – selectin P ligand; SERPINE1 – serine protease inhibitor clade E member 1; JAK2 – Janus kinase 2.

**Table 3.** Risk factors in patients with childhood-onset portal vein thrombosis in subgroups depending on the presence of local factors in the early neonatal period

Variable	Local factors in the early neonatal period		p
	Yes (n = 12)	No (n = 19)	
Males	7 (58 %)	6 (32 %)	n.s.
Females	5 (42 %)	14 (68 %)	
Age, years	5 (3; 5.5)	7 (3.5; 13.5)	n.s.
≥1 risk factor	10 (83 %)	14 (74 %)	n.s.
≥2 risk factors	3 (25 %)	6 (32 %)	n.s.
F2 (rs1799963) GA	0	1 (5 %)	n.s.
F5 (rs6025) GA	0	1 (5 %)	n.s.
FGB (rs1800790) AA	0	2 (11 %)	n.s.
ITGA2 (rs1126643) TT	2 (17 %)	2 (11 %)	n.s.
ITGB3 (rs5918) CC	2 (17 %)	1 (5 %)	n.s.
FGB A + ITGB3 C	4 (33 %)	1 (5 %)	0,039
SERPINE1 (rs1799889) 4G/4G	8 (67 %)	10 (53 %)	n.s.
MTHFR (rs1801133) TT	1 (8 %)	4 (21 %)	n.s.
SELPLG (rs2228315) AA	1 (8 %)	0 (0 %)	n.s.

**Note:** data are presented as the absolute number of patients and proportion of the total number, n (%), or as the median and interquartile range Me (25th, 75th percentiles); n.s. – not significant; FGB – fibrinogen beta chain; ITGA2 – integrin subunit alpha 2; ITGB3 – integrin subunit beta 3; MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase; SELPLG – selectin P ligand; SERPINE1 – serine protease inhibitor clade E member 1; JAK2 – Janus kinase 2.

to hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction, and possibly increase the risk of blood clots. This polymorphism was identified in 15 (48 %) patients in our study: 10 (32 %) were heterozygous and 5 (16 %) were homozygous; the T allele frequency was 32.3 %. These results are consistent with an Italian study in which the *MTHFR* gene polymorphism was found in 16 out of 31 PVT patients (68 %), four of whom were homozygous. The odds ratio for carrying at least one C677T allele was found to be 7.00 (95 % confidence interval: 2.15–22.85) [20]. In contrast, studies on PVT in Israel and Turkey identified the *MTHFR* (rs1801133) polymorphism in only one patient each [6, 22]. The rs1801133 polymorphism exhibits significant differences between populations: in Caucasian populations, the average T allele frequency is 36.5 % [28], which aligns with the frequency observed in our PVT patients.

In our cohort, the frequency of the 4G allele of the *SERPINE1* polymorphism (rs1799889) was 72.6 %, which is higher than the 54.2 % (95 % confidence interval: 51.9–56.6 %) reported in the European population [29]. PAI-1 is the primary physiological inhibitor of fibrinolysis, binding to and irreversibly inactivating both t-PA (tissue-type plasminogen activator) and u-PA (urokinase-type plasminogen activator). This blocks the conversion of plasminogen to plasmin, reduces fibrin degradation and ultimately prevents thrombus dissolution

[30, 31]. The 4G allele is associated with higher gene expression and increased plasma levels of PAI-1.

In placental tissue, *SERPINE1* is predominantly expressed in fetal cells, such as extravillous trophoblasts and endothelial cells of the chorionic villi, with minimal expression observed in maternal decidual cells [32, 33]. Consequently, newborns with the 4G/4G genotype are presumed to have higher concentrations of PAI-1. Furthermore, PAI-1 is synthesized by endothelial cells and adipose tissue and stored in platelet alpha-granules. Newborns may exhibit heightened PAI-1 levels due to endothelial activation in various conditions, including sepsis, hypoxia, intrauterine infections, and umbilical vein catheterisation [34].

The 4G/4G polymorphism was present in eight patients (67 %) who had local risk factors during the early neonatal period, such as omphalitis, umbilical sepsis and umbilical vein catheterisation. This genotype likely resulted in the highest PAI-1 concentrations, serving as a risk factor for PVT. This finding is consistent with several studies that have demonstrated the role of impaired fibrinolysis in the pathogenesis of pediatric PVT [35, 36]. Specifically, studies from Bulgaria and Turkey have also reported an increased frequency of the *SERPINE1* polymorphism in children with catheter-associated PVT [22, 23].

The frequencies of polymorphisms in the following genes are reported here for the first time in

patients with pediatric-onset PVT: *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643) and *ITGB3* (rs5918), and the *SELPLG* (rs2228315).

The transcriptional activity of the *FGB* gene and the concentration of plasma fibrinogen are both elevated in individuals with the *FGB* (rs1800790) polymorphism, which promotes hypercoagulability. A recently published study [37] established an association between *FGB* (rs1800790) and deep vein thrombosis of the lower extremities, particularly in combination with other inherited thrombophilias: the frequency of the A allele was 14 % in the control group vs. 14.6 % in the thrombosis group. Another study identified an association between *FGB* (rs1800790) and pulmonary thromboembolism, with an A allele frequency of 17 % [38]. In our study cohort, the frequency of the A allele was even higher, at 21 %.

The *ITGA2* gene polymorphism (rs1126643) causes a conformational change in the  $\alpha 2$  subunit of the platelet collagen receptor, integrin  $\alpha 2\beta 1$  (glycoprotein Ia/IIa). This results in increased receptor expression on the platelet surface, enhancing platelet adhesion to collagen. In our PVT cohort, the frequency of the T allele of *ITGA2* (rs1126643) was 37.1 %, which is comparable to its frequency in the European population (27.6–44.4 %) [39].

We also investigated the rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene, which encodes the  $\beta$  subunit of the platelet fibrinogen receptor, integrin  $\alpha IIb\beta 3$  (glycoprotein IIb/IIIa). This polymorphism alters the conformation of the receptor, thereby increasing its affinity for fibrinogen and promoting enhanced platelet aggregation. In our study, the frequency of the C allele of *ITGB3* (rs5918) was 22.6 %, which is higher than the figures reported for European populations (approximately 15 %) [40] and inhabitants of Siberia (14.7–15.0 %) [41].

Unlike mutations in the *F2* and *F5* genes, polymorphisms in the *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), and *ITGB3* (rs5918) genes are not recognized as independent risk factors for thrombosis. However, they may contribute to an increased thrombotic risk when combined with other prothrombotic factors. For example, next-generation sequencing has revealed rare and combined prothrombotic variants, including the *ITGB3* (rs5918) polymorphism, in patients with cerebral venous thrombosis who lack classical Factor V and Factor II mutations, suggesting their potential role in genetic predisposition to thrombosis [42]. Similar findings were reported in a study of four children with retinal central vein thrombosis which found an association between thrombosis and the *ITGA2* (rs1126643) and *ITGB3* (rs5918) polymorphisms [43].

The rs2228315 genetic polymorphism in the *SELPLG* gene, which encodes PSGL-1, enhances the adhesion of leukocytes and platelets to the

endothelium. In our study, the frequency of the A allele of rs2228315 was 9.7 %, which is higher than the 6.7 % reported in the European population [44]. Neonates exhibit reduced neutrophil adhesion to P-selectin, which is associated with decreased PSGL-1 ligand expression and functional activity, as well as altered sialylation of its glycoprotein structure. These characteristics lead to diminished inflammatory and thrombotic responses [45]. In the subgroup of patients with local risk factors, one patient was homozygous and two were heterozygous for the *SELPLG* polymorphism. This could potentially have modified the inflammatory response and served as a risk factor for PVT. However, this remains a cautious hypothesis as no direct studies on the rs2228315 polymorphism in newborns with infectious complications or portal vein catheterization were found. Furthermore, our study did not reveal any differences in the frequency of this polymorphism between subgroups with and without local risk factors.

Overall, the subgroup with local risk factors in the early neonatal period did not exhibit a higher prevalence of the examined polymorphisms or a greater combined genetic risk for PVT compared to those without such factors. However, an exception was the combination of polymorphisms in the fibrinogen gene and its platelet receptor (*FGB*: rs1800790 and *ITGB3*: rs5918), which was observed more frequently in the subgroup with local risk factors. A similar combination has been reported in studies of women with recurrent pregnancy loss [46].

The most common marker of myeloproliferative neoplasms — the *JAK2* mutation (rs77375493) — was not detected in any of the patients examined. Although this mutation is frequently identified in adult PVT patients with myeloproliferative neoplasms [47], PVT has also been associated with essential thrombocythemia or polycythemia vera in pediatric cases. Notably, some of these pediatric patients were found to harbor a mutation in exon 14 of the *JAK2* gene [17].

**The study's limitations** stem from the small patient group, which is due to the rarity of the condition; the cross-sectional study design; and the inability to develop a comprehensive model of PVT development accounting for all factors, including local ones, given the potential for recall bias regarding neonatal events and loss of medical records. However, as the genotype for the studied polymorphisms was present at birth and remained unchanged throughout life (patients who had undergone liver or hematopoietic stem cell transplantation were excluded from the study), the results can be extrapolated to the time of PVT onset.

#### **Future research directions**

Further prospective studies should focus on analyzing hemostatic gene polymorphisms in larger

cohorts, as well as evaluating gene-gene interactions in combination with local factors that may increase the risk of PVT in children.

## Conclusion

This study presents the first data from the Russian Federation on genetic polymorphisms in patients with pediatric-onset PVT. Both known mutations in the *F5* (rs6025) and *F2* G20210A (rs1799963) genes were identified, as well as polymorphisms in the *MTHFR* (rs1801133), *SERPINE1* (rs1799889), *FGB* (rs1800790), *ITGA2* (rs1126643), *ITGB3*

(rs5918), and *SELPLG* (rs2228315) genes that may affect blood coagulation and the inflammatory response. The frequency of the *F5* (rs6025) and *F2* G20210A (rs1799963) mutations was comparable to that observed in Europeans, whereas the 4G *SERPINE1* (rs1799889) polymorphism allele was more prevalent. This could potentially result in elevated PAI-1 levels and reduced fibrinolysis capacity in newborns, particularly in cases of omphalitis, umbilical sepsis, or umbilical vein catheterisation. Polymorphisms in the *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, and *SELPLG* genes may enhance the risk of PVT when combined with other inherited and external factors.

## References / Литература

- Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: Need for a new classification. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(3):129–38. DOI: 10.4103/1319-3767.157550
- Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal treatment for patients with cavernous transformation of the portal vein. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138
- Morag I., Epelman M., Daneman A., Moineddin R., Parvez B., Shechter T., et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(6):735–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.01.051
- Bhatt M.D., Patel V., Butt M.L., Chan A.K.C., Paes B.; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Outcomes following neonatal portal vein thrombosis: A descriptive, single-center study and review of anticoagulant therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(4):e27572. DOI: 10.1002/pbc.27572
- Heller C., Schobess R., Kurnik K., Junker R., Günther G., Kreuz W., et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: Role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol.* 2000;111(2):534–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02349.x
- Weiss B., Shteyer E., Vivante A., Berkowitz D., Reif S., Weizman Z., et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4968–72. DOI: 10.3748/wjg.v16.i39.4968
- Алхасов А.Б., Разумовский А.Ю., Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Яцык С.П., Гусев А.А. и др. Хирургические аспекты лечения портальной гипертензии у детей. *Детская хирургия.* 2021;25(S1):13. [Alkhasov A.B., Razumovsky A.Yu., Fisenko A.P., Dyakonova E.Yu., Yatsyk S.P., Gusev A.A., et al. Surgical aspects of the treatment of portal hypertension in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2021;25(S1):13. (In Russ.)].
- Ferri P.M., Ferreira A.R., Fagundes E.D., Liu S.M., Roquete M.L., Penna F.J. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(1):69–76. DOI: 10.1590/s0004-28032012000100012
- Заполянский А.В., Аверин В.И., Колесников Э.М., Коростелев О.Ю. Клинические особенности внепеченочной портальной гипертензии у детей. *Новости хирургии.* 2012;20(4):52–6. [Zapalianski A.V., Averin V.I., Kolesnikov E.M., Korostelev O.Yu. Clinical peculiarities of the extrahepatic portal hypertension in children. *Novosti Khirurgii.* 2012;20(4):52–6. (In Russ.)].
- Flores-Calderón J., Morán-Villota S., Rouassant S.H., Nares-Cisneros J., Zárate-Mondragón F., González-Ortiz B., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol.* 2013;12 Suppl 1:S3–S24. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31403-6
- Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Привалов М.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):45–59. [Nadinskaya M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.E., Koroleva D.I., Privalov M.A., et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different Child-Pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):45–59. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
- Willington A.J., Tripathi D. Current concepts in the management of non-cirrhotic non-malignant portal vein thrombosis. *World J Hepatol.* 2024;16(5):751–65. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.751
- Di Giorgio A., De Angelis P., Cheli M., Vajro P., Iorio R., Cananzi M., et al. Etiology, presenting features and outcome of children with non-cirrhotic portal vein thrombosis: A multicentre national study. *Dig Liver Dis.* 2019;51(8):1179–84. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.014
- Williams S., Chan A.K. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):329–39. DOI: 10.1016/j.siny.2011.08.005
- Kumar R., Kerlin B.A. Thrombosis of the abdominal veins in childhood. *Front Pediatr.* 2017;5:188. DOI: 10.3389/fped.2017.00188
- Jain M., Jain J., Passi G.R., Jain K., Jain S. Profile of extrahepatic portal venous obstruction among children in Central India. *Clin Exp Hepatol.* 2017;3(4):209–11. DOI: 10.5114/ceh.2017.71446
- Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Laueranova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica.* 2019;104(8):1580–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832
- El-Karaksy H., El-Koofy N., El-Hawary M., Mostafa A., Aziz M., El-Shabrawi M., et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: Results of a single-center case-control study. *Ann Hematol.* 2004;83(11):712–5. DOI: 10.1007/s00277-004-0921-4
- Dentali F., Galli M., Gianni M., Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008;99(4):675–82. DOI: 10.1160/TH07-08-0526
- Pietrobbattista A., Luciani M., Abraldes J.G., Candusso M., Pancotti S., Soldati M., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6123–7. DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6123

21. Sharma S., Kumar S.I., Poddar U., Yachha S.K., Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(5):236–9.
22. Çakır S.Ç., Özkan H., Dorum B.A., Köksal N., Kudretoglu P., Baytan B., et al. The danger awaiting premature babies: Portal vein thrombosis. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):257–62. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.65289
23. Yankov I., Shentova-Eneva R., Mumdzhev H., Petleshkova P., Krasteva M., Chatalbashev D., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in childhood: Risk factors, clinical manifestations, and management. *Med Princ Pract.* 2022;31(6):524–31. DOI: 10.1159/000527247
24. Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., Nekliudov N.A., Butnaru D.V., Kodzoeva Kh.B., et al. Studies and research design in medicine. *Sechenov Medical Journal.* 2021;12(1):4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17
25. Надицкая М.Ю., Люцина Е.О., Павлов Ч.С. Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):62–70. [Nadinskaya M.Yu., Liusina Ye.O., Pavlov Ch.S. Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):62–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-62-70
26. Egesel T., Büyüksakik Y., DüNDAR S.V., Gürgey A., Kırzılı S., Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(1):66–71. DOI: 10.1097/00004836-200001000-00013
27. Satyarthi P., Ray D., Kumar V., Hans C., Senee H.K., Ahluwalia J., et al. Pro-thrombin G20210A mutation is rare but not absent among North Indian patients with thromboembolic events. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40(3):522–6. DOI: 10.1007/s12288-024-01741-x
28. Yang H.C., Chen C.W., Lin Y.T., Chu S.K. Genetic ancestry plays a central role in population pharmacogenomics. *Commun Biol.* 2021;4(1):171. DOI: 10.1038/s42003-021-01681-6
29. Zhao L., Bracken M.B., Dewan A.T., Chen S. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(3):136–43. DOI: 10.1093/molehr/gas056
30. Van De Craen B., Declerck P.J., Gils A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thromb Res.* 2012;130(4):576–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.023
31. Sillen M., Declerck P.J. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: To target or not to target? *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2721. DOI: 10.3390/ijms22052721
32. Floridon C., Nielsen O., Hølund B., Sweep F., Sunde L., Thomsen S.G., et al. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. *Placenta.* 2000;21(8):754–62. DOI: 10.1053/plac.2000.0573
33. Ye Y., Vattai A., Zhang X., Zhu J., Thaler C.J., Mahner S., et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1651. DOI: 10.3390/ijms18081651
34. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007
35. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S33–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30364-0
36. Ignjatovic V., Pelkmans L., Kelchtermans H., Al Dieri R., Hemker C., Kremers R., et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res.* 2015;136(6):1303–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.034
37. Niu L.L., Fan H.L., Cao J., Du Q.X., Jin Q.Q., Wang Y.Y., et al. The impact of cardiovascular disease gene polymorphism and interaction with homocysteine on deep vein thrombosis. *ACS Omega.* 2024;9(38):39836–45. DOI: 10.1021/acsomega.4c05204
38. Klajmon A., Chmiel J., Ząbczyk M., Pociask E., Wypasek E., Malinowski K.P., et al. Fibrinogen  $\beta$  chain and FXIII polymorphisms affect fibrin clot properties in acute pulmonary embolism. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(4):e13718. DOI: 10.1111/eci.13718
39. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Vaiopoulos G., Travlou A. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):189–96. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.06.047
40. Xiang Q., Ji S.D., Zhang Z., Zhao X., Cui Y.M. Identification of ITGA2B and ITGB3 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the platelet function. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5675084. DOI: 10.1155/2016/5675084
41. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И., Маркова В.В., Кулиш Е.В., Makeeva O.A. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Arg гена ITGB3 у жителей Сибирского региона. *Генетика.* 2013;49(8):1008–12. [Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minaycheva L.I., Markova V.V., Kulish E.V., Makeeva O.A., et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33Pro and Leu66Arg gene ITGB3 among inhabitants of Siberia. *Russ J Genet.* 2013;49(8):877–80. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1022795413070053
42. Kramer R.A., Zimmermann R., Strobel J., Achenbach S., Ströbel A.M., Hackstein H., et al. An exploratory study using next-generation sequencing to identify prothrombotic variants in patients with cerebral vein thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7976. DOI: 10.3390/ijms24097976
43. Bremond-Gignac D., Daruich A., Gallet M., Menoud P.A., Nowomiejska K., Rejda R., et al. Central retinal vein occlusion in otherwise healthy children and adolescents: Association with multigenetic variants of thrombophilia. *Retina.* 2020;40(7):1339–43. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002563
44. Bime C., Pouladi N., Sammani S., Batai K., Casanova N., Zhou T., et al. Genome-wide association study in African Americans with acute respiratory distress syndrome identifies the selectin P ligand gene as a risk factor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1421–32. DOI: 10.1164/rccm.201705-0961OC
45. Tcharmtchi M.H., Smith C.W., Mariscalco M.M. Neonatal neutrophil interaction with P-selectin: Contribution of P-selectin glycoprotein ligand-1 and sialic acid. *J Leukoc Biol.* 2000;67(1):73–80. DOI: 10.1002/jlb.67.1.73
46. Karami F., Askari M., Modarressi M.H. Investigating association of rs5918 human platelets antigen 1 and rs1800790 fibrinogen  $\beta$  chain as critical players with recurrent pregnancy loss. *Med Sci (Basel).* 2018;6(4):98. DOI: 10.3390/medsci6040098
47. Rabie H., Othman W., Elsabaawy D.M., Elshemy E.E., Abdelmageed N., Khalaf F.A., et al. Janus kinase-2 mutation associated portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(1):267–75. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.1.267

**Information about the authors**

**Maria Yu. Nadinskaia\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nadinskaya\_m\_yu@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Kseniya A. Gulyaeva** — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: gulyaeva\_k\_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

**Evelina Trashkun** — Student, Institute of International Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: trashkun02@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-592X>

**Diana Daduns** — Student, Institute of International Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dadunsdiana2002@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0156-7668>

**Maxim A. Privalov** — Resident, Postgraduate at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: makspr24@gmail.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Director of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Сведения об авторах**

**Надинская Мария Юрьевна\*** — 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: nadinskaya\_m\_yu@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Гуляева Ксения Александровна** — ассистент 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: gulyaeva\_k\_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

**Трашкун Эвелина** — студентка Института международного образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: trashkun02@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4570-592X>

**Дадунц Диана** — студентка Института международного образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dadunsdiana2002@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0156-7668>

**Привалов Максим Александрович** — ординатор, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: makspr24@gmail.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

**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; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Nadinskaia M.Yu., Ivashkin V.T.

**Collection and processing of the material:** Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A.

**Statistical processing:** Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A., Nadinskaia M.Yu.

**Writing of the text:** Trashkun E., Daduns D., Privalov M.A.

**Editing:** Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A.

**Proof checking and approval with authors:** Nadinskaia M.Yu.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Надинская М.Ю., Ивашкин В.Т.

**Сбор и обработка материалов:** Надинская М.Ю., Гуляева К.А.  
**Статистическая обработка:** Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А., Надинская М.Ю.

**Написание текста:** Трашкун Э., Дадунц Д., Привалов М.А.

**Редактирование:** Надинская М.Ю., Гуляева К.А.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Надинская М.Ю.

Submitted: 06.08.2025 Accepted: 24.10.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 06.08.2025 Принята: 24.10.2025 Опубликовано: 20.12.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1856-5180>  
УДК 616.34-002-053.2 + 616.71-008.9-053.2



# Снижение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

М.И. Ерохина<sup>1\*</sup>, Н.Д. Одинаева<sup>1,2</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>1,3</sup>, А.И. Хавкин<sup>1,4</sup>,  
Е.А. Яблокова<sup>1,5</sup>, Е.К. Жекайте<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Мытищи, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель:** изучение состояния минеральной плотности кости (МПК) и факторов, влияющих на ее формирование, у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

**Материалы и методы.** В исследование включены 113 пациентов с ВЗК (58 с болезнью Крона и 55 с язвенным колитом) и 61 здоровый ребенок (контрольная группа). Всем участникам проведена комплексная оценка МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), уровня витамина D, биохимических маркеров костного метаболизма, уровня потребления кальция с пищей и физической активности.

**Результаты.** Снижение МПК различной степени выявлено у 39,8 % пациентов с ВЗК, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ). Установлены значимые предикторы снижения МПК: длительность заболевания более 3 лет, высокая клиничко-эндоскопическая активность, низкое потребление кальция (Me) 300 мг/сут против 550 мг/сут в контроле ( $p < 0,001$ ) и дозозависимое влияние глюкокортикостероидной терапии.

**Выводы.** Формирование низкой костной массы у детей с ВЗК является мультифакторным процессом, ассоциированным с активностью и длительностью заболевания, диетическими ограничениями и характером терапии, что обосновывает необходимость мультидисциплинарного мониторинга состояния костной ткани в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, дети, остеопороз, язвенный колит

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

Статья написана в рамках научно-исследовательской работы «Повышение эффективности генно-инженерной иммунобиологической терапии инфликсимабом и адалимумабом у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», номер государственной регистрации – 122040600137-2.

**Для цитирования:** Ерохина М.И., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К. Снижение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1856-5180>

## Decreased Bone Mineralization in Children with Inflammatory Bowel Diseases

Maria I. Erokхина<sup>1\*</sup>, Niso D. Odinaeva<sup>1,2</sup>, Elena I. Kondratieva<sup>1,3</sup>, Anatoli I. Khavkin<sup>1,4</sup>,  
Ekaterina A. Yablokova<sup>1,5</sup>, Elena K. Zhekaite<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to assess bone mineral density (BMD) in children with inflammatory bowel diseases (IBD) and analyse the factors influencing it.

**Materials and methods.** The study included 113 patients with IBD (58 with Crohn's disease and 55 with ulcerative colitis) and 61 healthy children (control group). All the participants had a comprehensive assessment of BMD by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), as well as measurement of vitamin D levels, biochemical markers of bone metabolism, dietary calcium intake, and physical activity.

**Results.** Decreased BMD of varying degrees was identified in 39.8 % of patients with IBD, which is substantially more frequent than in the control group ( $p = 0.001$ ). Significant predictors of decreased BMD were established: disease duration exceeding 3 years, high clinical and endoscopic activity, low calcium intake ( $Me$ ) 300 mg/day vs 550 mg/day in the control group ( $p < 0.001$ ), and dose-dependent effect of glucocorticoid therapy.

**Conclusion.** Low bone mass build-up in children with IBD is a multifactorial process associated with disease activity and duration, dietary restrictions, and treatment modalities, underscoring the need for multidisciplinary monitoring of bone tissue status in this patient group.

**Keywords:** Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, children, osteoporosis, ulcerative colitis

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

The article was written as part of the research project "Increasing the effectiveness of genetically engineered immunobiological therapy with infliximab and adalimumab in children with inflammatory bowel diseases", state registration number — 122040600137-2.

**For citation:** Erokhina M.I., Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K. Decreased Bone Mineralization in Children with Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1856-5180>

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), объединяющие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), а также недифференцированный колит и ряд моногенных заболеваний ЖКТ, представляют собой группу хронических тяжелых иммуноопосредованных заболеваний с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющих как общие, так и отличительные клинические особенности [1].

Значительный рост заболеваемости ВЗК, отмеченный во всех возрастных группах, особенно затрагивает детей: в 25 % случаев заболевание дебютирует в детском и подростковом возрасте, что ассоциировано с более серьезным прогнозом, высоким риском осложнений и хирургических вмешательств, а также задержкой роста и развития [1, 2]. Длительная системная воспалительная активность, обусловленная текущим патологическим процессом в ЖКТ и дисбиозом, является ключевым механизмом развития полиорганных проявлений у пациентов с ВЗК. В частности, для этой категории больных также характерно нарушение оси «кишка — кость», что ведет к снижению минеральной плотности кости и повышает риск переломов. Распространенность снижения минеральной плотности кости среди пациентов с ВЗК варьируется в зависимости от региона и достигает 40 % у взрослых и 36 % — у детей [3, 4]. По данным разных авторов, сниженные показатели МПК имеют 38–43 % российских детей в возрасте 5–18 лет без сопутствующей соматической патологии (мальабсорбция, гепатит, тиреотоксикоз, сахарный диабет и др.) [5].

Активность заболевания, приводящая к ограничительным диетам, снижение физической активности, исключение инсоляции, побочные действия лекарственных препаратов, в том числе кортикостероидов, а также наличие сопутствующих заболеваний и внекишечных проявлений являются основными патофизиологическими факторами, способствующими развитию остеопороза.

В соответствии с мировой практикой минеральный состав кости оценивают с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Данное исследование особенно показано детям с тяжелым течением ВЗК, получающим длительные или повторные курсы кортикостероидов; при выявлении отклонений терапия дополняется препаратами кальция и витамина D.

**Цель исследования:** изучить состояние и ремоделирование костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, проживающих в Московской области, в зависимости от нозологической формы, пола, возраста и проводимого лечения.

## Материалы и методы

В исследование были включены 174 ребенка, проживающих в Московской области, в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 месяцев 30 дней и проходивших обследование в гастроэнтерологическом и консультативно-диагностическом отделениях ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области» (директор — профессор, д.м.н. Н.Д. Одинаева) с марта 2022 по февраль 2023 года. Основную группу составили 113 детей с ВЗК. Группа сравнения состояла из 61 здорового ребенка. Диагноз ВЗК формулировался на основании комплексного анализа клинических проявлений, данных анамнеза, лабораторных и эндоскопических исследований в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Для оценки клинической активности заболевания использовались педиатрические индексы с градацией по баллам в соответствии с общепринятыми критериями: PCDAI (БК: <10 — ремиссия, 10–30 — легкая/среднетяжелая, 30–100 — тяжелая активность) и PUCAI (ЯК: 10–35 — минимальная, 36–65 — среднетяжелая, 65–85 — тяжелая активность). Для определения эндоскопической активности применялись индексы SES-CD (БК) и UCEIS

(ЯК), где баллы отражали степень тяжести: SES-CD (>15 – тяжелая, 7–14 – среднетяжелая, 3–6 – легкая, <2 баллов – эндоскопическая ремиссия) и UCEIS (7–8 – высокая, 5–6 – умеренная, 2–4 – минимальная, 0–1 – ремиссия). Все пациенты получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Основная группа состояла из 113 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (58 детей с БК и 55 с ЯК; 59 мальчиков (52,2 %) и 54 девочки (47,8 %)). Контрольная группа включала 61 здорового ребенка: 37 (60,7 %) мальчиков и 24 (39,3 %) девочки (табл. 1). Критерии включения в группу контроля: отсутствие острых, хронических соматических и инфекционных заболеваний, влияющих на рост и развитие ребенка; подписание информированного согласия. В группе детей с ВЗК медиана (*Me*) возраста составила 14,5 года, тогда как в группе здоровых детей *Me* – 11 лет.

Гендерный анализ показал преобладание мужского пола в контрольной группе и среди пациентов с БК, в то время как в группе с ЯК преобладали девочки. Пациенты с ВЗК и здоровые дети были разделены по полу и возрасту на две группы: 1-я группа – 6–11 лет, 2-я группа – 12–18 лет. Среди пациентов с ВЗК чаще встречались подростки, тогда как в контрольной группе основную часть составили дети 6–11 лет (табл. 1).

Дизайн исследования: одномоментное интервенционное проспективное нерандомизированное исследование.

Участие всех детей в исследовании было подтверждено добровольным информированным согласием. Исследование было одобрено на заседании этического комитета ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области» (протокол № 2 от 22.12.2021).

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и детей группы сравнения, *n* (%)

**Table 1.** General characteristics of the examined patients with inflammatory bowel diseases and children from the comparison group, *n* (%)

Диагноз / <i>Diagnosis</i>	ВЗК / <i>IBD</i>	БК / <i>CD</i>	ЯК / <i>UC</i>	Контроль / <i>Control</i>
Группы / <i>Groups</i>	113 (64,9)	58 (51,3)	55 (48,7)	61 (35,1)
Мальчики / <i>Boys</i>	59 (33,9)	37 (21,3)	22 (12,6)	37 (21,6)
Девочки / <i>Girls</i>	54 (31,6)	21 (11,9)	33 (19)	24 (13,8)
Возраст, годы / <i>Age, years, Me (Q1; Q3)</i>	14,5 (6,0; 17,8)	15,1 (12,8; 17,1)	13,3 (9,8; 16,3)	11,0 (9,3; 15,1)
Возрастные группы / <i>Age groups:</i>				
1-я группа (6–11 лет) / <i>Group 1 (6–11 years)</i>	33 (29,2)	11 (19)	22 (40)	33 (54,1)
2-я группа (12–18 лет) / <i>Group 2 (12–18 years)</i>	80 (70,8)	47 (81)	33 (60)	28 (45,9)

**Примечание:** ВЗК – воспалительные заболевания кишечника. БК – болезнь Крона. ЯК – язвенный колит.

**Note:** IBD – inflammatory bowel diseases. CD – Crohn's disease. UC – ulcerative colitis.

Всем детям проводилась оценка физического развития по данным антропометрии с помощью базы WHO Anthro (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>). Физическое развитие детей оценивалось с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м<sup>2</sup>)) с использованием систем перцентилей (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>). За нормальные величины были приняты значения в интервале от 25-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль.

Оценка минеральной плотности кости (МПК) проводилась методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии (DEXA) в одной точке – поясничный отдел позвоночника (L<sub>I</sub>–L<sub>IV</sub>) – на аппарате DEXXUM 3 Osteo Sys (Южная Корея). Согласно критериям Международного общества клинической денситометрии (ISCD) [6], снижение минеральной плотности кости (BMD) у детей определяют по Z-критерию (Z-score) для содержания минеральных веществ в кости (BMC) или площадной плотности кости (Areal BMD) ≤ –2,0 стандартного отклонения (SD). Для диагностики остеопороза также учитывают клиническую картину и историю переломов. Z-критерий представляет собой отклонение индивидуального значения от средневозрастной нормы у детей соответствующего пола и возраста. Значение Z-критерия выше –1,0 SD считается нормой, от –1,0 до –2,0 SD – снижением минеральной плотности кости.

Остеопороз диагностируют при BMD Z-score ≤ –2,0 в сочетании с клинически значимым анамнезом переломов, который включает: 1) два и более

перелома длинных костей к 10 годам; 2) три и более перелома длинных костей до 19 лет. Наличие одного или более компрессионного перелома позвоночника также указывает на остеопороз при отсутствии других причин [5, 7]. При проведении денситометрии оценивали показатели минеральной плотности кости (BMD, Bone mineral density,  $g/cm^2$ ), содержание минерала в кости (BMC, Bone mineral content, g).

Для оценки состояния обеспеченности витамином D проводилось определение содержания в крови его промежуточного метаболита — кальцидиола 25(OH)D методом иммуноферментного анализа.

Биохимическая оценка костного метаболизма включала определение в сыворотке крови уровней общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ), паратгормона, кальцитонина, остеокальцина и С-концевых телопептидов методом иммуноферментного анализа в лаборатории CMD.

Потребление кальция оценивали с помощью анкетирования, фиксируя суточную дозу препаратов кальция и рассчитывая его поступление с пищей по данным 3-дневного пищевого дневника.

Уровень физической активности оценивался с помощью анкетирования родителей. На основании полученных данных о продолжительности и частоте двигательной активности в течение суток все испытуемые были распределены на три группы в соответствии с рекомендациями ВОЗ для детей 5–17 лет: низкая — <60 мин. в день, <3 дней в неделю; умеренная —  $\geq 60$  мин. в день, 3–6 дней в неделю; высокая —  $\geq 60$  мин. в день средней и высокой интенсивности ежедневно) [8–10].

Статистический анализ проводился с применением специальных программ (IBM SPSS Statistics 13.3, BioStat, MedCalc и Microsoft Excel). В качестве мер для описания исходной выборки использовали медиану (*Me*), а также нижний и верхний квартили: Q1 (25 %) и Q3 (75 %). При сравнении медиан применялся критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney *U*-test). Применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса (попарное сравнение с критерием Манна — Уитни). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Согласно данным анамнеза и результатов антропометрии, медиана длительности ВЗК на момент исследования составила 1,5 года. Внекишечные проявления были зафиксированы у 23 % пациентов: наиболее часто встречалось поражение суставов (42,3 %), реже — слизистых оболочек (26,9 %), кожи и гепатобилиарной системы — в 11,5 %, при этом их частота была сопоставима в группах БК и ЯК. Осложненное течение заболевания было диагностировано у 16,8 % пациентов, при этом его распространенность была достоверно выше в группе БК по сравнению с группой ЯК (27,6 и 5,5 %

соответственно;  $p < 0,01$ ). Анализ физического развития по стандартизированным Z-показателям индекса массы тела (ИМТ SDS) выявил различия: дефицит массы тела значимо чаще регистрировался среди пациентов с БК (34,5 % против 20 % в группе ЯК;  $p = 0,04$ ). Рост пациентов с ЯК имел меньшее значение — (*Me*) 158 см, чем пациентов с БК — (*Me*) 163 см,  $p = 0,015$ . Различие в росте объясняется разницей в возрасте детей в группах.

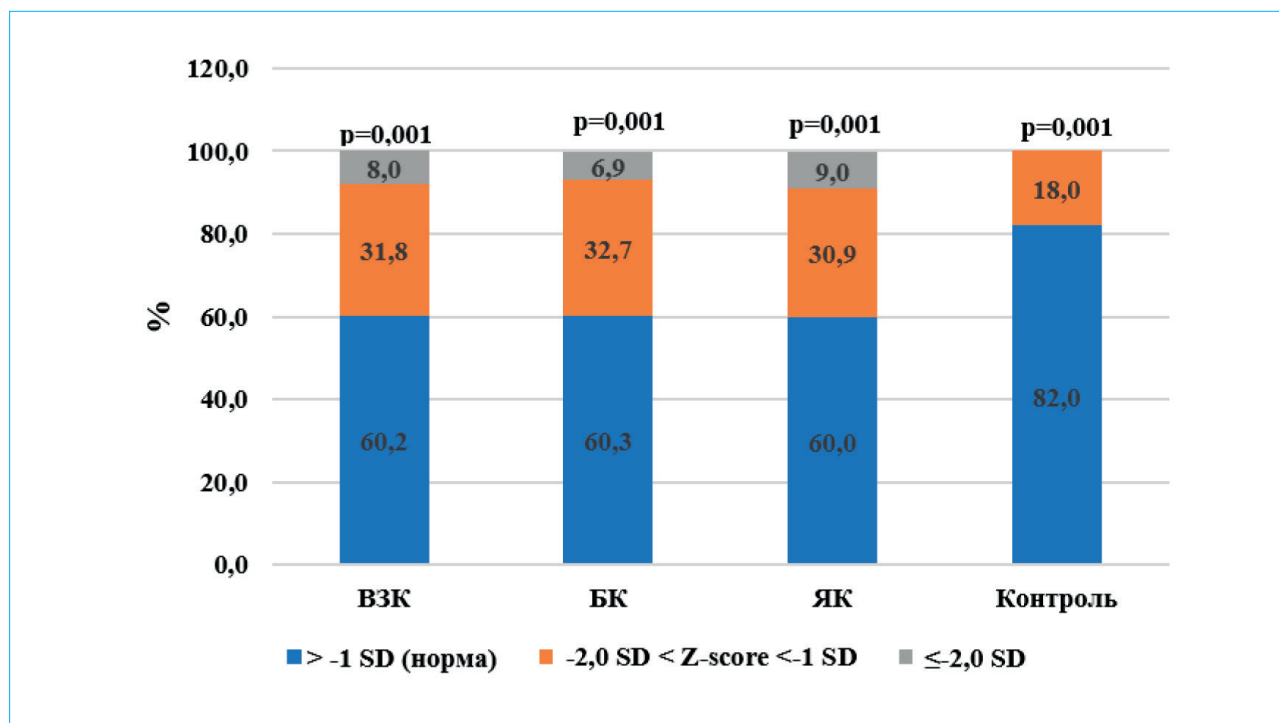
Клиническая характеристика в локализации поражения демонстрировала различия между нозологическими формами ВЗК. Среди пациентов с БК ( $n = 58$ ) наиболее частым фенотипом было илеоколитическое поражение (L3) — 62,1 % случаев, изолированный колит (L2) встречался в 13,8 %, терминальный илеит (L1) в 10,3 %, протяженное поражение — илеоколит + верхние отделы (L3 + L4) — у 13,8 %. Среди пациентов с ЯК ( $n = 55$ ) наиболее распространенной формой заболевания был тяжелый панколит (E4), выявленный у 61,8 % больных. Распространенное поражение (E3) диагностировано у 12,8 % пациентов, левостороннее — у 21,8 %, а проктит — у 3,6 %.

Согласно клиническим индексам PCDAI/PUCAI, у большинства пациентов (74,3 %) была отмечена минимальная активность заболевания, в то время как у 25,7 % — умеренная. Случаев тяжелой активности не выявлено. Эндоскопическое исследование подтвердило наличие воспаления у 74,3 % обследованных (легкая — 33,6 %, средне-тяжелая — 34,5 %, тяжелая — 6,2 %). Ответ на применение стероидов продемонстрировал формирование стероидозависимости у 44,2 % и стероидорезистентность в 11,5 %.

Хороший ответ на глюкокортикостероиды (ГКС) в анамнезе присутствовал у 23 %, у 21,2 % пациентов ГКС не применялись. Лекарственная терапия включала следующие препараты: месалазин (90,9 % пациентов с ЯК и 36,2 % с БК), тиопурины 75,2 % всех пациентов с ВЗК (77,6 % при БК и 72,7 % при ЯК) и ГКС — 78,7 % (69 % при БК и 89 % при ЯК). Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) была назначена 79,6 % пациентов с ВЗК, при этом ее частота применения была выше в группе БК (87,9 %), чем при ЯК (70,9 %). В арсенале ГИБТ использовались ингибиторы ФНО- $\alpha$  (МНН: инфликсимаб, адалимумаб), антагонисты интегрин  $\alpha 4\beta 7$ , МНН: ведолизумаб антитела к IL-12/IL-23 МНН: устекинумаб.

## Минеральная плотность кости у обследованных детей

При сравнении уровня Z-score МПК поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ) между здоровыми детьми и пациентами с ВЗК (как в общей группе, так и у нозологических форм БК и ЯК) установлено, что среди пациентов с ВЗК нормальная МПК ( $> -1$  Z-score) регистрировалась у 68 (60,2 %) детей, снижение МПК ( $-2,0$  SD  $<$  Z-score  $<$   $-1$  SD) — у 36 (31,8 %) детей, значительное



**Рисунок 1.** Показатели МПК у обследованных детей

**Примечание:** ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит.

**Figure 1.** BMD indicators in the examined children

**Note:** IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn’s disease, UC – ulcerative colitis.

снижение ( $\leq -2,0$  SD) – у 9 (8 %) пациентов ( $p = 0,001$ ). Нормальная МПК ( $> -1$  Z-score) среди здоровых детей была установлена у 50 (82 %) детей ( $p = 0,001$ ). Снижение уровня МПК ( $-2,0$  SD  $< Z\text{-score} < -1$  SD) в группе детей с ВЗК (31,8 %) значимо ( $p = 0,03$ ) преобладало в сравнении с детьми из контрольной группы (рис. 1). Значительное снижение показателя МПК Z-score менее  $-2,0$

SD отмечалось только у детей основной группы и отсутствовало в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Пациенты с разными формами ВЗК не отличались между собой по частоте и степени снижения МПК, но значимо отличались от группы здоровых детей по этим показателям (рис. 1).

При сравнительном анализе данных денситометрии на уровне поясничного отдела позвоночника

**Таблица 2.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score, BMD, г/см<sup>2</sup>, ВМС, г) в группе детей с ВЗК (в целом и по нозологическим формам) и в группе контроля, Me (Q1; Q3)

**Table 2.** Bone mineral density indicators (BMD, Z-score, BMD, g/cm<sup>2</sup>, ВМС, g) in the group of children with IBD (in the entire group and by nosological entities) and in the control group, Me (Q1; Q3)

Показатель / Indicator	ВЗК <sub>(1)</sub> / IBD <sub>(1)</sub> n = 113	БК <sub>(2)</sub> / CD <sub>(2)</sub> n = 58	ЯК <sub>(3)</sub> / UC <sub>(3)</sub> n = 55	Контроль <sub>(4)</sub> / Control <sub>(4)</sub> n = 61	p
BMD, Z-score	-0,5 (-1,4; -0,1)	-0,5 (-1,4; -0,4)	-0,5 (-1,5; 0,4)	-0,2 (-0,6; 0,75)	$p_{1-4} = 0,031$ $p_{2-4} = 0,028$ $p_{3-4} = 0,028$
BMD, г/см <sup>2</sup> / g/cm <sup>2</sup>	0,70 (0,86; 1,10)	0,70 (0,83; 1,00)	0,70 (0,85; 1,10)	0,90 (0,70; 1,10)	$p_{2-4} < 0,180$ $p_{3-4} < 0,169$
ВМС, г / g	35,4 (42,0; 61,0)	35,4 (43,1; 60,9)	35,4 (42,0; 59,1)	39,4 (41,3; 57,4)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,690$ $p_{3-4} < 0,890$

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn’s disease, UC – ulcerative colitis.

( $L_I - L_{IV}$ ) между здоровыми детьми и пациентами с ВЗК (как в общей группе, так и у нозологических форм БК и ЯК) выявлено следующее: BMD, Z-score и ВМС, г достоверно ниже в общей группе ВЗК по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,031$  и  $p < 0,001$ ). Дети контрольной группы имели значимо более высокие значения ВМС. BMD, г/см<sup>2</sup> достоверно не отличался между общей группой ВЗК и контролем. Различий в значениях

BMD, Z-score, ВМС, г и BMD, г/см<sup>2</sup> между пациентами с БК и ЯК не выявлено. Снижение МПК значимо чаще встречалась во всех группах пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Для корректной оценки Z-score, учитывающего возраст и пол, участники были разделены на две возрастные группы: 6–11 и 12–18 лет. У детей с ВЗК в возрасте 6–11 лет показатели BMD, г/см<sup>2</sup>

**Таблица 3.** BMD, г/см<sup>2</sup>, ВМС, г/см и BMD, Z-score у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и группы контроля, Me (Q1; Q3)

**Table 3.** BMD, g/cm<sup>2</sup>, ВМС, g/cm, and BMD, Z-score in children with inflammatory bowel diseases and in the control group, Me (Q1; Q3)

Показатель / Indicator	6–11 лет / years		12–18 лет / years		p
	ВЗК <sub>(1)</sub> / IBD <sub>(1)</sub>	Контроль <sub>(2)</sub> / Control <sub>(2)</sub>	ВЗК <sub>(3)</sub> / IBD <sub>(3)</sub>	Контроль <sub>(4)</sub> / Control <sub>(4)</sub>	
BMD, г/см <sup>2</sup> / g/cm <sup>2</sup>	0,4 (–0,7; 0,9)	0,9 (0,6; 0,8)	0,7 (0,86; 1,1)	1,0 (0,9; 1,4)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,762$
ВМС, г / g	30,2 (13,2; 28,6)	36,8 (18,7; 30,7)	35,4 (42,0; 61,0)	41,6 (40,1; 58,2)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{3-4} = 0,049$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
BMD, Z-score	–0,5 (1,5; –0,4)	–0,1 (–0,7; 0,9)	–0,5 (–1,4; –0,1)	–0,1 (–0,5; 0,5)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,195$ $p_{2-4} = 0,214$

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases.

**Таблица 4.** Показатели физического развития пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от минеральной плотности кости (Z-score), Me (Q1; Q3)

**Table 4.** Physical development indicators for patients with inflammatory bowel diseases depending on bone mineral density (Z-score), Me (Q1; Q3)

Показатель / Indicator	≤–1 Z-score	>–1 Z-score (норма / normal)	p
ВЗК / IBD			
ИМТ / BMI, z-score	–0,80 (–1,25; 0,25)	–0,16 (–1,02; 0,68)	0,036
Рост / Height, z-score	–0,27 (–0,74; 0,25)	0,15 (–0,53; 0,87)	0,032
БК / CD			
ИМТ, процентиля / BMI, percentiles	14,96 (3,29; 27,09)	62,16 (17,62; 77,04)	0,020
ИМТ SDS / BMI SDS, z-score	–1,06 (–1,84; –0,61)	–0,55 (–1,13; 0,37)	0,029
Рост, см / Height, cm	161,00 (152,50; 174,25)	167,00 (161,00; 173,00)	0,044
Рост / Height, z-score	37,84 (28,43; 59,87)	59,64 (33,36; 84,85)	0,035
ЯК / UC			
ИМТ, процентиля / BMI, percentiles	57,93 (30,85; 66,28)	62,16 (17,62; 77,04)	0,000
ИМТ / BMI, z-score	–0,20 (–0,50; 0,42)	0,31 (–0,93; 0,74)	0,048
Рост, см / Height, cm	142,00 (132,00; 162,00)	160,50 (143,00; 169,50)	0,044
Рост / Height, z-score	–0,15 (–1,33; 0,15)	0,25 (–0,43; 1,03)	0,035

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ИМТ – индекс массы тела, ИМТ SDS – индекс массы тела (стандартное отклонение).

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn's disease, UC – ulcerative colitis, BMI – body mass index, BMI SDS z-score – body mass index (standard score, z-score).

у девочек были достоверно выше (медиана (*Me*) составила 0,71 г/см<sup>2</sup>), чем у мальчиков той же возрастной группы (*Me* – 0,58 г/см<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе МПК у здоровых детей не было выявлено значимых различий между возрастными и половыми группами.

При сравнении показателей минеральной плотности костной ткани (BMD, г/см<sup>2</sup>), содержания минеральных веществ в кости (BMC, г) и Z-score у здоровых детей и пациентов с ВЗК в разных возрастных группах были получены достоверные различия. Значения BMD, г/см<sup>2</sup>, BMC, г/см и BMD, Z-score были выше у здоровых детей (табл. 3).

При оценке показателей физического развития у пациентов с ВЗК была выявлена зависимость от показателей МПК. В группе детей с нормальной МПК (Z-score  $> -1,0$ ) значения Z-score индекса массы тела (ИМТ) и роста были достоверно выше, чем у пациентов со сниженной МПК (Z-score  $\leq -1,0$ ) (табл. 4). Данная закономерность

была одинаково характерна как для БК, так и ЯК: в обеих нозологических подгруппах более высокие показатели физического развития регистрировались в группе с сохранной минеральной плотностью кости.

Снижение уровня физической активности у пациентов с ВЗК и в контрольной группе (табл. 5) сопровождалось снижением показателя BMD, Z-score ( $p < 0,05$ ).

Анализ выявил несколько достоверных факторов, влияющих на снижение минеральной плотности кости (BMD, Z-score). При сравнении BMD, Z-score пациентов с длительным анамнезом заболевания ( $>3$  лет) показатель BMD, Z-score был равен  $-0,90$  ( $-1,15; -0,40$ ), в то время как у пациентов с анамнезом заболевания менее 3 лет он составил  $-0,40$  ( $-1,02; 0,12$ ),  $p = 0,048$ . Выявлена зависимость между клинической тяжестью и эндоскопической активностью заболевания и показателями минеральной плотности кости (BMD, Z-score). Пациенты с минимальной активностью

**Таблица 5.** Уровень физической активности пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и детей контрольной группы в зависимости от минеральной плотности кости (BMD, Z-score), *Me* (Q1; Q3)

**Table 5.** Physical activity levels in patients with inflammatory bowel diseases and children from the control group, depending on bone mineral density (BMD, Z-score), *Me* (Q1; Q3)

Показатель физической активности / <i>Physical activity indicator</i>	ВЗК / <i>IBD</i>		Контроль / <i>Control group</i>	
	<i>n</i> (%)	BMD, Z-score	<i>n</i> (%)	BMD, Z-score
Низкая <sub>(1)</sub> / <i>Low</i> <sub>(1)</sub>	55 (48,7)	-1,4 (-1,8; -1)	27 (44,3)	-0,2 (-0,8; 0,7)
Умеренная <sub>(2)</sub> / <i>Moderate</i> <sub>(2)</sub>	35 (31)	-0,5 (-0,7; 0,3)	24 (39,3)	-0,15 (-0,7; 0,5)
Высокая <sub>(3)</sub> / <i>High</i> <sub>(3)</sub>	23 (20,3)	-0,2 (-0,6; 0,9)	10 (16,4)	0,05 (-0,6; 1,0)
<i>p</i>	$p_{(1-2)} < 0,001$ $p_{(2-3)} = 0,048$ $p_{(1-3)} = 0,034$		$p_{(1-2)} = 0,501$ $p_{(2-3)} = 0,012$ $p_{(1-3)} = 0,027$	

**Примечание:** применялся критерий Манна — Уитни; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

**Note:** Mann — Whitney U-test was applied; IBD — inflammatory bowel diseases.

**Таблица 6.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score) в зависимости от клинической и эндоскопической активности заболевания

**Table 6.** Bone mineral density values (BMD, Z-score) depending on clinical and endoscopic activity of the disease

Активность / <i>Activity</i>	<i>n</i> (%)	BMD, Z-score, <i>Me</i> (Q1; Q3)	<i>p</i>
Клиническая / <i>Clinical</i>			
Минимальная / <i>Minimal</i>	84 (74,3)	-0,40 (-1,35; 0,50)	0,022
Умеренная / <i>Moderate</i>	29 (25,7)	-0,70 (-1,50; -0,25)	
Тяжелая / <i>Severe</i>	0		
Эндоскопическая / <i>Endoscopic</i>			
Ремиссия/легкая / <i>Remission/mild</i>	67 (59,3)	-0,50 (-1,37; 0,40)	0,037
Среднетяжелая/тяжелая / <i>Moderately severe/severe</i>	46 (40,7)	-0,80 (-1,40; -0,27)	

**Примечание:** применялся критерий Манна — Уитни.

**Note:** Mann — Whitney U-test was applied.

**Таблица 7.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score) в зависимости от локализации воспалительного процесса

**Table 7.** Bone mineral density values (BMD, Z-score) depending on inflammatory process localisation

Распространенность поражения / <i>Extent of lesion</i>	n (%)	BMD, Z-score, Me (Q1; Q3)	p
БК / CD			
Терминальный илеит – L1 + Изолированный колит – L2 / <i>Terminal ileitis – L1 + Isolated colitis – L2</i>	14 (24,1)	–0,8 (–1,2; –0,2)	0,071
Илеит и колит – L3 + Илеоколит + верхние отделы – L3 + L4 / <i>Ileitis and colitis – L3 + Ileocolitis + upper sections – L3 + L4</i>	44 (75,9)	–0,7 (–1,4; –0,4)	
ЯК / UC			
Панколит – E4 + Распространенный – E3 / <i>Pancolitis – E4 + Extensive – E3</i>	41 (74,6)	–0,9 (–1,5; 0,3)	0,001
Левосторонний – E2 + Проктит – E1 / <i>Leftsided – E2 + Proctitis – E1</i>	14 (25,4)	–0,3 (–1,2; 0,45)	

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит.

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; CD – Crohn's disease, UC – ulcerative colitis.

заболевания и незначительными эндоскопически изменениями имели более высокие значения BMD, Z-score (Me составляла –0,4 и –0,5 соответственно) по сравнению с пациентами, имеющими умеренную клиническую активность ВЗК и более выраженные эндоскопические изменения (Me –0,7 и –0,8),  $p < 0,05$  (табл. 6).

Была также обнаружена зависимость между распространенностью поражения и показателями МПК ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ЯК: большие объемы поражения сопровождались более низкой костной плотностью. При этом у пациентов с БК статистически значимой связи между распространенностью поражения и МПК выявлено не было. (табл. 7).

Оценивалось влияние терапии на МПК, а именно применение ГИБТ и ГКС. Анализ показал, что применение ГКС было ассоциировано с достоверным снижением МПК у детей с ВЗК. В то же время статистически значимой связи между применением ГИБТ и показателями МПК выявлено не было (табл. 8).

**Таблица 8.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score) в зависимости от использования в схемах лечения ГИБТ и ГКС

**Table 8.** Bone mineral density values (BMD, Z-score) depending on the use of GEBT and GCS in treatment schemes

Протокол лечения с использованием / <i>Treatment protocol with the use of</i>	n (%)	BMD, Z-score, Me (Q1; Q3)	p
ГКС / GCS			
Применялось / <i>Used</i>	89 (78,8)	–0,9 (–1,2; 0,2)	0,001
Не применялось / <i>Not used</i>	24 (21,2)	–0,5 (–1,0; –0,1)	
ГИБТ / GEBT			
Применялось / <i>Used</i>	90 (79,6)	–0,7 (–1,45; –0,15)	0,069
Не применялось / <i>Not used</i>	23 (20,4)	–0,6 (–1,3; –0,1)	

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ГКС – глюкокортикостероиды, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; GCS – glucocorticoids, GEBT – genetically engineered biologic therapy.

**Таблица 9.** Биохимические маркеры пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей в общей группе, *Me* (Q1; Q3)\*

**Table 9.** Biochemical markers of patients with inflammatory bowel diseases and healthy children in the entire group, *Me* (Q1; Q3)\*

Показатель / <i>Indicator</i>	ВЗК / <i>IBD</i>	Контроль / <i>Control</i>	<i>p</i>
25(ОН)D, нг/мл / <i>ng/mL</i> (N 30–70)	22,60 (17,77; 31,30)	21,90 (14,50; 27,60)	0,111
Кальцитонин, пг/л / <i>Calcitonin, pg/L</i> (N 0–79)	10,2 (2,3; 10,2)	11,0 (11,0; 11,0)	<0,001
Остеокальцин, нг/мл** / <i>Osteocalcin, ng/mL**</i>	93,0 (61,0; 136,0)	85,0 (67,0; 113,0)	0,401
С-концевые телопептиды, нг/мл** / <i>C-terminal telopeptides, ng/mL**</i>	1,59 (1,14; 2,32)	1,64 (1,24; 1,99)	0,514
Паратиреоидный гормон, пмоль/л / <i>Parathyroid hormone, pmol/L</i> (N 1,72–6,68)	4,86 (3,30; 6,73)	3,60 (2,50; 4,80)	<0,001
Ca общий, ммоль/л / <i>Total Ca, mmol/L</i> (N 2,2–2,7)	2,40 (2,31; 2,52)	2,40 (2,36; 2,43)	0,655
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л / <i>Ca<sup>2+</sup>, mmol/L</i> (N 1,22–1,37)	1,26 (1,27; 1,31)	1,31 (1,29; 1,35)	0,036
Щелочная фосфатаза, Ед/л / <i>Alkaline phosphatase, U/L</i> (N 97–361)	180 (105; 246)	203 (128; 242)	0,631
Креатинин, мкмоль/л / <i>Creatinine, umol/L</i> (N 27–62)	58,5 (52,5; 64,8)	54,2 (50,2; 65,1)	0,384

**Примечание:** Применялся критерий Манна – Уитни; N – нормальные значения, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника. \* Использовали референсные значения производителя. \*\* Для показателей остеокальцина и С-концевых телопептидов референсные значения отсутствуют.

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; N – normal values, IBD – inflammatory bowel diseases. \* The manufacturer's reference values were used. \*\* Reference values for osteocalcin and C-terminal telopeptides are not available.

Анализ биохимических маркеров костного метаболизма выявил следующие возрастные особенности у пациентов с ВЗК (табл. 10). Зафиксировано значимое увеличение уровня паратгормона ( $p = 0,004$ ) и снижение ионизированного кальция ( $p = 0,036$ ) у пациентов старшей возрастной группы с ВЗК по сравнению с контрольной группой. Уровень кальцитонина был достоверно снижен у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми детьми в обеих возрастных группах ( $p < 0,001$ ). Показатели костного обмена, характеризующие остеогенез (остеокальцин, щелочная фосфатаза и С-концевые телопептиды), были достоверно выше в младшей возрастной группе как у пациентов с ВЗК, так и в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Уровень кальцидиола фиксировался выше у пациентов с ВЗК в возрастной группе 6–11 лет ( $p = 0,001$ ).

Проведен анализ взаимосвязи показателей МПК с уровнем потребления кальция у 113 пациентов с ВЗК и 61 здорового ребенка (контроль). На основании данных анкетирования было рассчитано среднесуточное потребление кальция с пищей. Было установлено, что значение потребления кальция в контрольной группе было выше, чем у пациентов с ВЗК: 300 (200; 400) мг/сут против 550 (300; 800) ( $p < 0,001$ ). Вероятной причиной этого служит ограничение употребления молочных продуктов в рационе пациентов с ВЗК.

Низкое потребление кальция оказало прямое влияние на состояние минеральной плотности кости: у пациентов со снижением МПК ( $Z$ -score  $\leq -1,0$ ) было зафиксировано достоверно более низкое потребление кальция по сравнению с пациентами

с нормальной костной массой ( $Z$ -score  $> -1SD$ ) и контрольной группой ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

## Обсуждение

Проведенный анализ минеральной плотности кости и маркеров ее ремоделирования у пациентов с ВЗК и детей контрольной группы, проживающих в Московской области, выявил ряд особенностей клинического течения заболевания в данной когорте. В частности, была установлена высокая распространенность снижения МПК у детей с ВЗК, что подтверждает гипотезу о негативном влиянии тяжелого кишечного воспаления на костный метаболизм. Выявленная частота снижения МПК (40 %) соответствует показателям, описанным в литературе для взрослых пациентов [9–12, 17]. Результаты денситометрии свидетельствуют о достоверном снижении показателей минеральной плотности кости у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми детьми. У пациентов с ВЗК зафиксированы достоверно более низкие значения ВМД,  $Z$ -score ( $p = 0,031$ ) и ВМС ( $p < 0,001$ ). При сравнении с контрольной группой, где показатели ВМД, ВМС и  $Z$ -score были достоверно выше ( $p < 0,05$ ), подтверждается негативное влияние ВЗК на костный метаболизм, указывающее на нарушение процессов костного ремоделирования. Важно отметить, что выявленные нарушения не демонстрировали статистически значимых различий между нозологическими формами ВЗК (болезнью Крона и язвенным колитом) и возрастными группами. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов [17–20].

**Таблица 10.** Биохимические маркеры пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей в зависимости от возраста, *Me* (Q1; Q3)

**Table 10.** Biochemical markers in patients with inflammatory bowel diseases and healthy children, depending on age, *Me* (Q1; Q3)

Показатель / <i>Indicator</i>	6–11 лет / <i>years</i>		12–18 лет / <i>years</i>		<i>p</i>
	ВЗК <sub>(1)</sub> / <i>IBD</i> <sub>(1)</sub>	Контроль <sup>(2)</sup> / <i>Control</i> <sub>(2)</sub>	ВЗК <sub>(3)</sub> / <i>IBD</i> <sub>(3)</sub>	Контроль <sup>(4)</sup> / <i>Control</i> <sub>(4)</sub>	
25(OH)D, нг/мл / <i>ng/mL</i>	29,60 (23,80; 46,71)	21,9 (14,5; 27,6)	21,50 (16,76; 28,93)	22,2 (13,7; 28,3)	$p_{(1-2)} = 0,001$ $p_{(1-3)} = 0,001$ $p_{(2-4)} = 0,885$ $p_{(3-4)} = 0,685$
Кальцитонин, пг/л / <i>Calcitonin, pg/L</i>	10,2 (7,4; 10,2)	11,0 (11,0; 11,0)	10,2 (1,9; 10,2)	11,0 (11,0; 11,0)	$p_{(1-2)} < 0,001$ $p_{(1-3)} = 0,363$ $p_{(2-4)} = 0,422$ $p_{(3-4)} < 0,001$
Остеокальцин, нг/мл / <i>Osteocalcin, ng/mL</i>	118,0 (99,0; 148,0)	97,0 (75,0; 119,0)	86,0 (55,00; 130,00)	70,5 (35,0; 107,0)	$p_{(1-2)} = 0,069$ $p_{(1-3)} = 0,003$ $p_{(2-4)} = 0,015$ $p_{(3-4)} = 0,155$
С-концевые телопептиды, нг/мл / <i>C-terminal telopeptides,</i> <i>ng/mL</i>	2,13 (1,46; 2,58)	1,79 (1,50; 2,03)	1,55 (0,99; 2,22)	1,25 (0,91; 1,74)	$p_{(1-2)} = 0,171$ $p_{(1-3)} = 0,012$ $p_{(2-4)} = 0,004$ $p_{(3-4)} = 0,185$
Паратиреоидный гормон, пмоль/л / <i>Parathyroid hormone,</i> <i>pmol/L</i>	3,55 (2,76; 5,00)	2,90 (2,40; 4,80)	5,40 (3,74; 7,21)	4,41 (3,30; 4,80)	$p_{(1-2)} = 0,154$ $p_{(1-3)} = 0,008$ $p_{(2-4)} = 0,075$ $p_{(3-4)} = 0,004$
Са общий, ммоль/л / <i>Total Ca, mmol/L</i>	2,42 (2,34; 2,52)	2,39 (2,36; 2,42)	2,39 (2,30; 2,53)	2,40 (2,36; 2,44)	$p_{(1-2)} = 0,186$ $p_{(1-3)} = 0,375$ $p_{(2-4)} = 0,641$ $p_{(3-4)} = 0,856$
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л / <i>mmol/L</i>	1,30 (1,27; 1,36)	1,31 (1,29; 1,36)	1,28 (1,29; 1,35)	1,32 (1,29; 1,34)	$p_{(1-2)} = 0,797$ $p_{(1-3)} = 0,027$ $p_{(2-4)} = 0,891$ $p_{(3-4)} = 0,036$
Щелочная фосфатаза, Ед/л / <i>Alkaline</i> <i>phosphatase, U/L</i>	234 (199; 306)	215 (199; 280)	127 (95; 224)	120 (66; 217)	$p_{(1-2)} = 0,378$ $p_{(1-3)} < 0,001$ $p_{(2-4)} < 0,001$ $p_{(3-4)} = 0,155$
Креатинин, мкмоль/л / <i>Creatinine, μmol/L</i>	51,10 (47,50; 54,90)	51,3 (49,1; 54,2)	61,10 (55,60; 67,60)	65,20 (59; 72,20)	$p_{(1-2)} = 0,369$ $p_{(1-3)} < 0,001$ $p_{(2-4)} < 0,001$ $p_{(3-4)} = 0,076$

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

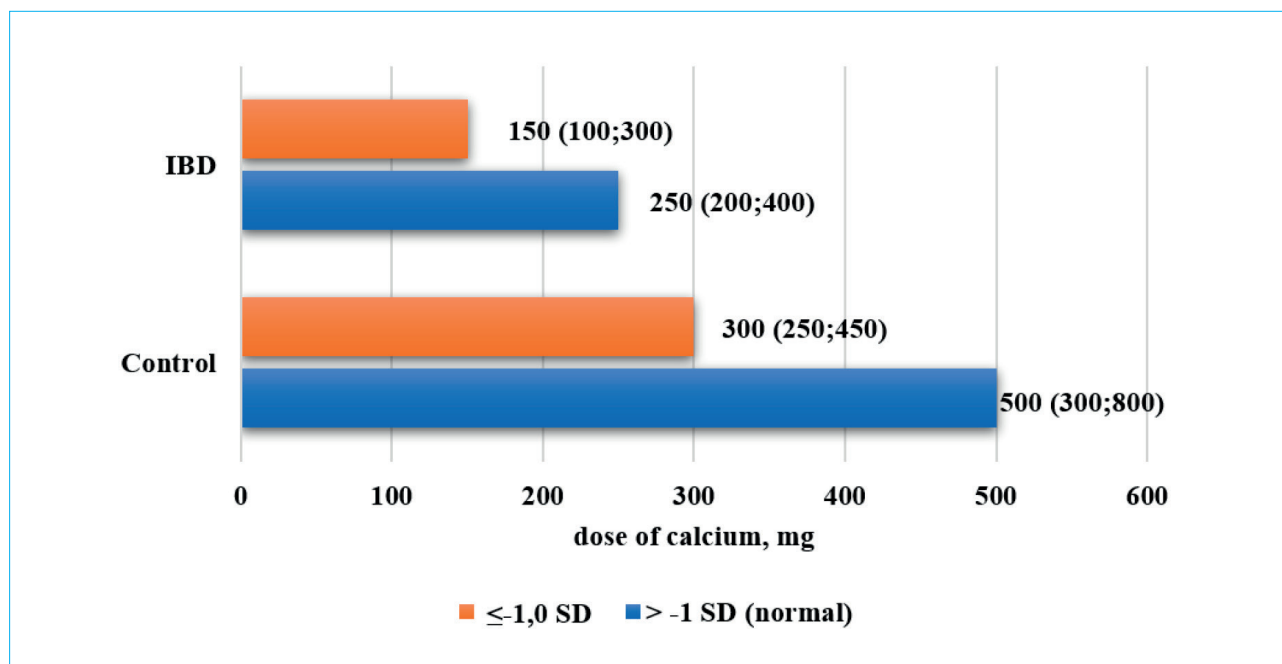
**Note:** Mann – Whitney U-test was applied. IBD – inflammatory bowel diseases.

Выявлены гендерно-специфические различия костного метаболизма: у девочек с ВЗК препубертатного возраста показатели ВМД достоверно выше, чем у мальчиков ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает теорию о раннем формировании половых различий в костном ремоделировании и может объясняться протективным действием эстрогенов на костную ткань даже при хроническом воспалении [21–24].

Параметры физического развития являются значимыми маркерами костных нарушений у пациентов с ВЗК. Показатели физического развития (*Z*-score ИМТ и роста) были достоверно выше

у пациентов с сохранной МПК (*Z*-score  $> -1,0$ ) по сравнению с пациентами со сниженной МПК. Данная закономерность наблюдалась при обеих нозологических формах ВЗК (болезни Крона и язвенном колите), что свидетельствует об универсальном характере выявленной зависимости. Установленная взаимосвязь между параметрами физического развития и состоянием костной ткани у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника является научно обоснованной и подтверждается рядом исследований [25–27].

Существенное влияние на минеральную плотность кости у обследованных детей оказывал



**Рисунок 2.** Поступление кальция с пищей у пациентов с ВЗК и различной минеральной плотностью кости и группы контроля, *Me* (Q1; Q3)

**Примечание:** ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

**Figure 2.** Bone mineral density in patients with IBD and the control group depending on dietary calcium intake, *Me* (Q1; Q3)

**Note:** IBD — inflammatory bowel diseases.

уровень физической активности: низкая физическая активность была достоверно ассоциирована со снижением показателей МПК (BMD, *Z*-score;  $p < 0,05$ ), что ранее продемонстрировано в исследовании Vanhelst et al. в 2023 г. [28].

Установлены факторы, негативно влияющие на минеральную плотность: длительность заболевания более 3 лет, умеренная и средняя клиническая и эндоскопическая активность ВЗК, а также распространенный характер поражения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. При этом у пациентов с болезнью Крона статистически значимой связи между распространенностью процесса и показателями МПК не обнаружено. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов [12, 14, 21, 29–31], в которых было показано, что высокая клиническая и эндоскопическая активность ВЗК, а также распространенная локализация воспаления ассоциированы со снижением показателей *Z*-score МПК. Наличие взаимосвязи между клинической и эндоскопической активностью заболевания и показателями МПК доказывает, что системное и местное воспаление, а также нарушение всасывания негативно сказываются на минеральной плотности кости детей с ВЗК.

Терапевтические режимы на основе генно-инженерных биологических препаратов и глюкокортикостероидов оказывают разнонаправленное влияние на показатели МПК. В нашем исследовании

применение ГИБТ не сопровождалось снижением показателей МПК (BMD, *Z*-score). Согласно данным литературы, показано отсутствие отрицательного влияния ГИБТ на показатели костного метаболизма и денситометрии за счет блокирования наиболее значимого провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  [13–15]. На примере остеоиммунологических заболеваний, включая ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилоартрит, было показано позитивное влияние препаратов с анти-ФНО активностью на показатели МПК, что подтверждает целесообразность раннего применения генно-инженерных биологических агентов для предупреждения развития серьезного осложнения — системного остеопороза для данной группы пациентов [16].

Несмотря на широкое внедрение ГИБТ, потребность в применении стероидов остается высокой благодаря их доказанной эффективности в индукции ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника, особенно у детей с высокой активностью заболевания, требующих назначения высоких доз и проведения пульс-терапии. Применение ГКС оказывало значимое отрицательное влияние на состояние костной ткани ( $p = 0,001$ ). При этом был зарегистрирован дозозависимый эффект: высокие кумулятивные дозы вызывали более выраженное снижение МПК (BMD, *Z*-score) ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, наблюдавших аналогичную закономерность как при воспалительных

заболеваниях кишечника, так и при ревматических заболеваниях [32, 33].

Оценка биохимических маркеров костного метаболизма выявила возрастные особенности ремоделирования костной ткани у пациентов с ВЗК. У пациентов пубертатного возраста преобладали процессы остеорезорбции, что подтверждалось повышением уровня паратгормона и снижением концентрации кальцитонина и ионизированного кальция ( $p < 0,05$ ). В отличие от этой группы, у детей младшего возраста доминировали процессы остеогенеза с повышением уровня остеокальцина, щелочной фосфатазы и со снижением резорбции кости в виде С-концевых телопептидов. Концентрация витамина D также была значимо выше в младшей возрастной группе ( $p = 0,001$ ). Полученные данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих активацию остеорезорбтивных механизмов при ВЗК [4, 35].

Возрастные особенности костного метаболизма, в частности преобладание резорбции в пубертатном периоде, также описаны в работах [34–36], где показана связь между гормональной перестройкой и изменением баланса костного ремоделирования.

Полученные данные об отсутствии влияния биохимических маркеров костного ремоделирования на показатели МПК указывают на динамические процессы обновления костной ткани у пациентов с ВЗК, согласуются с результатами других исследований, в которых подчеркивается, что эти параметры предоставляют независимую информацию о состоянии костной ткани [37].

Анализ пищевого рациона показал, что пациенты с ВЗК потребляли меньше кальция по сравнению

со здоровыми детьми, что было связано с соблюдением элиминационной диеты и ограничением молочных продуктов. Данный дефицит, в свою очередь, коррелировал со снижением МПК и, вероятно, обуславливал выявленные биохимические изменения: более низкий уровень кальция и повышение паратиреоидного гормона в сыворотке крови. При этом в группе пациентов с ВЗК и сниженной МПК ( $Z\text{-score} \leq -1,0$ ) потребление кальция было достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной МПК (BMD,  $Z\text{-score}$ ). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающих влияние потребления молочных продуктов на состояние костной системы у детей.

## Заключение

Проведенное исследование подтвердило высокую распространенность снижения МПК у детей с ВЗК в Московской области, что свидетельствует о негативном влиянии хронического воспаления на костный метаболизм.

Установлен комплекс факторов риска, включающий активность и длительность заболевания, уровень физического развития, дефицит потребления кальция, низкую физическую активность, дозозависимое влияние глюкокортикостероидной терапии.

Выявлены возрастные и гендерные особенности костного ремоделирования.

Полученные данные подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ВЗК, направленного на контроль воспаления, коррекцию нутритивного дефицита и предупреждение негативного влияния терапии на состояние костной ткани.

## Литература / References

1. Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В., Вольнец Г.В., Константинов А.А., Быков В.Ю. и др. Глобальные тенденции эпидемиологии воспалительных заболеваний кишечника на современном этапе. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(3):104–17. [Khavkin A.I., Novikova V.P., Naletov A.V., Volynets G.V., Konstantinov A.A., Bykov V.Yu., et al. Current global trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2025;14(3):104–17. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro202514031104
2. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С., Тикуннов А.Ю., Чечушков А.В., Харакорин Р.А. и др. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):149–57. [Shrayner E.V., Khaikin A.I., Novikova M.S., Tikunov A.Yu., Chechushkov A.V., Kharakhorin R.A., et al. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):149–57. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157
3. Laakso S., Valta H., Verkasalo M., Toiviainen-Salo S., Mäkitie O. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease – a prospective study. *J Pediatr*. 2014;164(6):1436–43.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.073
4. Kreienbuehl A.S., Rogler G., Emanuel B., Biedermann L., Meier C., Juillerat P., et al. Bone health in patients with inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2024;154:3407. DOI: 10.57187/s.3407
5. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2020;1:186–93. [Kiseleva N.G., Taranushenko T.E., Golubenko N.K. Diagnosis of osteoporosis in childhood. *Medical Council*. 2020;1:186–93. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193
6. The International Society For Clinical Densitometry. 2019. URL: <https://iscd.org/2019-ISCN-Pediatric-Positions.pdf>
7. Ciancia S., van Rijn RR., Högl W., Appelman-Dijkstra N.M., Boot A.M., Sas T.C.J., et al. Osteoporosis in children and adolescents: When to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2549–61. DOI: 10.1007/s00431-022-04455-2
8. Prieto-Botella D., Valera-Gran D., Santa-Marina L., Babarro I., Subiza-Pérez M., Casas M., et al. Validation of a parent-reported physical activity questionnaire by accelerometry in european children aged from 6 to 12 years old. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9178. DOI: 10.3390/ijerph19159178
9. Есимханова А.Д., Куроедова С.И., Калугина М.Г., Черныбылова К.Ю. Анализ параметров физической активности школьников с применением анкеты, основанной

- на глобальной матрице физической активности. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2024;(1). [Esimkhanova A.D., Kuroedova S.I., Kalugina M.G., Chernobylova K.Yu. Analysis of physical activity parameters of schoolchildren using a questionnaire based on the global matrix of physical activity. *Journal of New Medical Technologies, edition.* 2024;(1). (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-2-5
10. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>
  11. World Health Organization. Physical activity. 26.06.2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
  12. Walther F., Fusch C., Radke M., Beckert S., Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(1):42–51. DOI: 10.1097/01.mpg.0000228105.91240.80
  13. Wei H., Zhao Y., Xiang L. Bone health in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 17(9):921–35. DOI: 10.1080/17474124.2023.2248874
  14. Бавыкина И.А., Леднёва В.С., Бавыкин Д.В., Титова Л.А. Физическое развитие и минеральная плотность костной ткани детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский алфавит.* 2023;(34):16–9. [Bavykina I.A., Ledneva V.S., Bavykin D.V., Titova L.A. Physical development and bone mineral density of children with inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet.* 2023;(34):16–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-34-16-19
  15. Laakso S., Valta H., Verkasalo M., Toiviainen-Salo S., Viljakainen H., Mäkitie O. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: A case-control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(2):121–30. DOI: 10.1007/s00223-012-9617-2
  16. Mascarenhas M.R., Thayu M. Pediatric inflammatory bowel disease and bone health. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(4):347–52. DOI: 10.1177/0884533610374962
  17. Moon B.A., In H.Y. Risk factors of low bone mineral density in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2023;15(24):5048. DOI:10.3390/nu15245048
  18. Хавкин А.И., Налетов А.В., Федулова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии. *Вопросы диетологии.* 2023;13(3):32–42. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Fedulova E.N., Marchenko N.A. Inflammatory bowel diseases in children: Diagnostic algorithms and modern therapy strategies. *Vopr. dietol. (Nutrition).* 2023;13(3):32–42. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-32-42
  19. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колесниченко Т.В., Зотов Н.А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. *Практическая медицина.* 2013;6(75):106–8. [Maltsev S.V., Mansurova G.Sh., Kolesnichenko T.V., Zotov N.A. Bone mineral density in children at different age periods. *Practical Medicine.* 2013;6(75):106–8. (In Russ.)].
  20. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):7–15. [Khavkin A.I., Naletov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory bowel diseases in children: modern achievements in diagnosis and therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2023;33(6):7–15. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15
  21. Кузнецова Г.В., Ильин А.Г. Минерализация костной ткани у детей с различным уровнем физического развития. *Педиатрическая фармакология.* 2008;(6):58–61. [Kuznetsova G.V., Ilyin A.G. Bone mineralization in children with different levels of physical development. *Pediatric Pharmacology.* 2008;(6):58–61. (In Russ.)].
  22. Topor L.S., Melvin P., Giancaterino C., Gordon C.M. Factors associated with low bone density in patients referred for assessment of bone health. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):4. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-4
  23. Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Котова Ю.В., Ерохина М.И., Малиновская М.Г. Снижение минеральной плотности кости у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2023;18(1):111–23. [Zhekaite E.K., Kondratieva E.I., Loshkova E.V., Kotova Yu.V., Erokhina M.I., Malinovskaya M.G. Decrease in bone mineral density in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2023;18(1):111–23. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123
  24. Hasan M.I., Ezzaldin A.A., Alabbasi M.M., ALazami N.H., Masood A.S., Alabbasi H.M. Bone mineral density in patients with pediatric inflammatory bowel disease using dual energy x-ray absorptiometry. *J Bone Metab.* 2023;30(1):59–68. DOI: 10.11005/jbm.2023.30.1.59
  25. Vanhelst J., Coopman S., Labreuche J., Dupont C., Bertrand V., Djeddi D., et al. Protocol of a randomised controlled trial assessing the impact of physical activity on bone health in children with inflammatory bowel disease. *BMJ Open.* 2020;10(5):e036400. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036400
  26. Габрусская Т.В., Ревнова М.О., Кузьмина Д.А., Костик М.М. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;143(7):71–81. [Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kuzmina D.A., Kostik M.M. Assessment of the state of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;143(7):71–81. (In Russ.)].
  27. Naito T., Yokoyama N., Kakuta Y., Ueno K., Kawai Y., Onodera M., et al. Clinical and genetic risk factors for decreased bone mineral density in Japanese patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(11):1873–81. DOI: 10.1111/jgh.14149
  28. Conrad M.A., Kelsen J.R. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(8):36. DOI: 10.1007/s11894-020-00773-3
  29. Etlelbany A., Khoudari G., Mohammed A., Hamid O., Trakroo S., Regueiro M.D. 612 Impact of biologics on the prevalence of osteoporosis and bone fractures among patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *Gastroenterology.* 2021;160(6, Suppl.):S-121. DOI: 10.1016/S0016-5085(21)01044-1
  30. Poutoglidou F., Pourzitaki C., Manthou M.E., Samoladas E., Saitis A., Malliou F., et al. Infliximab prevents systemic bone loss and suppresses tendon inflammation in a collagen-induced arthritis rat model. *Inflammopharmacology.* 2021;29(3):661–72. DOI: 10.1007/s10787-021-00815-w
  31. von Scheven E., Gordon C.M., Wypij D., Wertz M., Gallagher K.T., Bachrach L. Variable deficits of bone mineral despite chronic glucocorticoid therapy in pediatric patients with inflammatory diseases: A Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(6):821–30. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.6.821
  32. Габрусская Т.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;146(10):26–32. [Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Predictors of low bone mineral density in children with inflammatory bowel diseases. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2017;146(10):26–32. (In Russ.)].
  33. Gordon R.J., Gordon C.M. Bone health in pediatric patients with IBD: what is new? *Curr Osteoporos Rep.* 2021;19:429–35. DOI: 10.1007/s11914-021-00691-x
  34. Steell L., Gray S.R., Russell R.K., MacDonald J., Seenan J.P., Wong S.C., et al. Pathogenesis of musculo-

- skeletal deficits in children and adults with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2021;13(8):2899. DOI: 10.3390/nu13082899
35. Williams K.M. Update on bone health in pediatric chronic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):433–41. DOI:10.1016/j.ecl.2016.01.009
36. Schini M., Vilaca T., Gossiel F., Salam S., Eastell R. Bone turnover markers: Basic biology to clinical applications. *Endocr Rev*. 2023;44(3):417–73. DOI: 10.1210/edrv/bnac031

### Сведения об авторах

**Ерохина Мария Ильинична\*** — научный сотрудник отдела педиатрии, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». Контактная информация: m.ero@mail.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3441-4626>

**Одинаева Нисо Джумаевна** — доктор медицинских наук, директор, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии, ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: mz\_nikid\_info@mosreg.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

**Кондратьева Елена Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Контактная информация: elenafpk@mail.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

**Хавкин Анатолий Ильич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Контактная информация: khavkin@nikid.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**Яблокова Екатерина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры детских болезней, Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

37. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Налетов А.В., Мацынина М.А., Ерохина М.И. Воспалительные заболевания кишечника и молочные продукты. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):455–61. [Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Nalyotov A.V., Matsynina M.A., Erokhina M.I. Inflammatory bowel diseases and dairy products. *Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):455–61. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v21i5.2800

### Information about the authors

**Maria I. Erokhina\*** — Researcher at the Department of Pediatrics, a gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. Contact information: m.ero@mail.ru; 141009, Mytishchi, Komintern str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3441-4626>

**Niso D. Odinaeva** — Dr. Sci. (Med.), Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics, Moscow Regional Research and Clinical Institute. Contact information: mz\_nikid\_info@mosreg.ru; 141009, Mytishchi, Komintern str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

**Elena I. Kondratyeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics. Contact information: elenafpk@mail.ru; 141009, Mytishchi, Komintern str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

**Anatoly I. Khavkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University. Contact information: khavkin@nikid.ru; 141009, Mytishchi, Komintern str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**Ekaterina A. Yablokova** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Senior Researcher at the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: yablokova\_e\_a@staff.sechenov.ru;  
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

**Жекайте Елена Кястутисовна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, врач-педиатр отделения муковисцидоза, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

Контактная информация: mz\_nikid\_otd\_mv@mosreg.ru;  
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Ерохина М.И., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К.

**Сбор и обработка материалов:** Ерохина М.И., Жекайте Е.К.

**Статистическая обработка:** Ерохина М.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К.

**Написание текста:** Ерохина М.И.

**Редактирование:** Ерохина М.И., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Ерохина М.И.

Contact information: yablokova\_e\_a@staff.sechenov.ru;  
141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

**Elena K. Zhekaite** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Pediatrician at the Cystic Fibrosis Department, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region.

Contact information: mz\_nikid\_otd\_mv@mosreg.ru;  
141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Erokhina M.I., Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K.  
**Collection and processing of materials:** Erokhina M.I., Zhekaite E.K.

**Statistical processing:** Erokhina M.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K.

**Writing:** Erokhina M.I.

**Editing:** Erokhina M.I., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A.

**Checking the layout and coordinating it with the author's team:** Erokhina M.I.

Поступила: 07.10.2025 Принята: 13.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
Submitted: 07.10.2025 Accepted: 13.11.2025 Published: 20.12.2025

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1856-5180  
UDC 616.34-002-053.2 + 616.71-008.9-053.2



# Decreased Bone Mineralization in Children with Inflammatory Bowel Diseases

Maria I. Erokhina<sup>1\*</sup>, Niso D. Odinaeva<sup>1,2</sup>, Elena I. Kondratieva<sup>1,3</sup>, Anatoli I. Khavkin<sup>1,4</sup>, Ekaterina A. Yablokova<sup>1,5</sup>, Elena K. Zhekaite<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to assess bone mineral density (BMD) in children with inflammatory bowel diseases (IBD) and analyse the factors influencing it.

**Materials and methods.** The study included 113 patients with IBD (58 with Crohn's disease and 55 with ulcerative colitis) and 61 healthy children (control group). All the participants had a comprehensive assessment of BMD by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), as well as measurement of vitamin D levels, biochemical markers of bone metabolism, dietary calcium intake, and physical activity.

**Results.** Decreased BMD of varying degrees was identified in 39.8 % of patients with IBD, which is substantially more frequent than in the control group ( $p = 0.001$ ). Significant predictors of decreased BMD were established: disease duration exceeding 3 years, high clinical and endoscopic activity, low calcium intake ( $Me$ ) 300 mg/day vs 550 mg/day in the control group ( $p < 0.001$ ), and dose-dependent effect of glucocorticoid therapy.

**Conclusion.** Low bone mass build-up in children with IBD is a multifactorial process associated with disease activity and duration, dietary restrictions, and treatment modalities, underscoring the need for multidisciplinary monitoring of bone tissue status in this patient group.

**Keywords:** Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, children, osteoporosis, ulcerative colitis

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

The article was written as part of the research project "Increasing the effectiveness of genetically engineered immunobiological therapy with infliximab and adalimumab in children with inflammatory bowel diseases", state registration number — 122040600137-2.

**For citation:** Erokhina M.I., Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K. Decreased Bone Mineralization in Children with Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1856-5180>

## Снижение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

М.И. Ерохина<sup>1\*</sup>, Н.Д. Одинаева<sup>1,2</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>1,3</sup>, А.И. Хавкин<sup>1,4</sup>, Е.А. Яблокова<sup>1,5</sup>, Е.К. Жекайте<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Мытищи, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель:** изучение состояния минеральной плотности кости (МПК) и факторов, влияющих на ее формирование, у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

**Материалы и методы.** В исследование включены 113 пациентов с ВЗК (58 с болезнью Крона и 55 с язвенным колитом) и 61 здоровый ребенок (контрольная группа). Всем участникам проведена комплексная оценка МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), уровня витамина D, биохимических маркеров костного метаболизма, уровня потребления кальция с пищей и физической активности.

**Результаты.** Снижение МПК различной степени выявлено у 39,8 % пациентов с ВЗК, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ). Установлены значимые предикторы снижения МПК: длительность заболевания

более 3 лет, высокая клиничко-эндоскопическая активность, низкое потребление кальция (*Me*) 300 мг/сут против 550 мг/сут в контроле ( $p < 0,001$ ) и дозозависимое влияние глюкокортикостероидной терапии.

**Выводы.** Формирование низкой костной массы у детей с ВЗК является мультифакторным процессом, ассоциированным с активностью и длительностью заболевания, диетическими ограничениями и характером терапии, что обосновывает необходимость мультидисциплинарного мониторинга состояния костной ткани в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, дети, остеопороз, язвенный колит

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

Статья написана в рамках научно-исследовательской работы «Повышение эффективности генно-инженерной иммунобиологической терапии инфликсимабом и адалимумабом у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», номер государственной регистрации – 122040600137-2.

**Для цитирования:** Ерохина М.И., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К. Снижение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1856-5180>

## Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), as well as undifferentiated colitis and a number of monogenic gastrointestinal disorders, represent a group of severe chronic immune-mediated conditions primarily affecting the gastrointestinal tract (GIT), with both common and distinguishing clinical features [1].

A significant increase in IBD incidence has been observed across all age groups, especially affecting children: in 25 % of cases, the disease onset occurs during childhood and adolescence, which is associated with a poorer prognosis, high risk of complications and surgical interventions, as well as delayed growth and development [1, 2]. Long-term systemic inflammatory activity, driven by the ongoing pathological process in the GIT and dysbiosis, is a key mechanism underlying the development of multiple organ manifestations in patients with IBD. In particular, this category of patients is characterised by impaired gut-bone axis, which leads to decreased bone mineral density and increased risk of fractures. The incidence of decreased bone mineral density among patients with IBD varies by region and amounts to as much as 40 % in adults and 36 % in children [3, 4]. According to data from different authors, decreased BMD figures are characteristic of Russian children aged 5–18 without somatic comorbidities (malabsorption, hepatitis, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, etc.) [5].

The disease activity leading to restrictive diets, reduced physical activity, lack of insolation, side effects of medications including corticosteroids, as well as the presence of comorbidities and extraintestinal manifestations are the primary pathophysiological factors contributing to the development of osteoporosis. In accordance with the world's practice, bone mineral composition is assessed by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). This test is particularly indicated for children with severe IBD on long-term or repeated corticosteroid

therapy; if abnormalities are detected, treatment is supplemented with calcium and vitamin D.

**Aim of the study:** to investigate the condition and remodeling of bone tissue in children with inflammatory bowel diseases living in the Moscow Region, depending on the nosological entity, sex, age, and ongoing treatment.

## Materials and methods

The study enrolled 174 children aged from 6 to 17 years 11 months 30 days, residing in the Moscow Region and undergoing examination at the gastroenterological and consultative-diagnostic departments of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (Director: Odinaeva N.D., Dr. Sci. (Med.), Professor) from March 2022 to February 2023. The main group was composed of 113 children with IBD. The comparison group consisted of 61 healthy children. The IBD diagnosis was formulated on the grounds of comprehensive analysis of clinical manifestations, medical history data, laboratory and endoscopic tests in accordance with the Federal Clinical Recommendations. Pediatric indices with score-based grading were used to assess clinical activity of the disease in accordance with universally accepted criteria: PCDAI (CD: <10 – remission, 10–30 – mild/moderately severe, 30–100 – severe activity) and PUCAI (UC: 10–35 – minimal, 36–65 – moderately severe, 65–85 – severe activity). To determine endoscopic activity, SES-CD (CD) and UCEIS (UC) indices were used, where scores reflected severity: SES-CD (>15 – severe, 7–14 – moderately severe, 3–6 – mild, less than 2 points – endoscopic remission) and UCEIS (7–8 – high, 5–6 – moderate, 2–4 – minimum, 0–1 – remission). All patients received treatment in accordance with clinical recommendations.

The main group consisted of 113 children with inflammatory bowel diseases (58 children with CD and 55 with UC; 59 boys (52.2 %) and 54 girls (47.8 %)). The control group included 61 healthy children: 37 (60.7 %) boys and 24 (39.3 %) girls (Table 1). Inclusion criteria for the control group: absence of acute, chronic, somatic, and infectious diseases affecting the child's growth and development; provision of informed consent. In the IBD group of children, the median (*Me*) age was 14.5 years, whereas in the group of healthy children, *Me* was 11 years.

Gender analysis showed a predominance of males in the control group and among patients with CD, while girls predominated in the UC group. Patients with IBD and healthy children were divided into two groups based on sex and age: Group 1: 6–11 years, Group 2: 12–18 years. Adolescents were more often found among patients with IBD, whereas the control group was basically made up of children aged 6–11 (Table 1).

Study design: a point prevalence, interventional, prospective, non-randomised study.

The participation of all children in the study was confirmed by signed by parents or legal representatives. The study was approved by the Ethical Committee of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (Report No. 2 dated 22.12.2021).

All the children underwent assessment of their physical development using anthropometric data analysed with the WHO Anthro software (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>). The children's physical development was assessed by means of body mass index (BMI) by Quetelet ( $\text{mass}(\text{kg})/\text{height}(\text{m}^2)$ ) using percentile

systems (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>). Values within the range from the 25th to 75th percentile were accepted as normal. The target value for children and adolescents with IBD corresponded to normal figures for healthy children of the same age and sex – the 50th percentile.

Bone mineral density (BMD) was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) at a single site – the lumbar spine ( $L_1-L_{IV}$ ) – with the DEXXUM 3 Osteo Sys device (South Korea). According to the criteria of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [6], decreased BMD in children is defined by a Z-score for bone mineral content (BMC) or by areal bone mineral density (Areal BMD) of  $\leq -2.0$  standard deviations (SD). Clinical picture and the fracture history are also taken into account for diagnosing osteoporosis. A Z-score is a deviation of the individual value from the mean age norm in children of the corresponding sex and age. Z-score value above  $-1.0$  SD is considered normal, values from  $-1.0$  to  $-2.0$  SD indicate decreased mineral density.

Osteoporosis is diagnosed when BMD, Z-score is  $\leq -2.0$ , in combination with a clinically significant fracture history, which includes: 1) two or more long bone fractures by the age of 10; 2) three or more long bone fractures before the age of 19. In absence of other causes, one or more compression fractures of the spine is also indicative of osteoporosis [5, 7]. When conducting densitometry, assessment was made of BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) and BMC (g).

To evaluate vitamin D status, the blood concentration of its intermediate metabolite – calcidiol 25(OH)D was measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Table 1.** General characteristics of the examined patients with inflammatory bowel diseases and children from the comparison group, *n* (%)

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и детей группы сравнения, *n* (%)

Diagnosis / Диагноз	IBD / ВЗК	CD / БК	UC / ЯК	Control / Контроль
Groups / Группы	113 (64.9)	58 (51.3)	55 (48.7)	61 (35.1)
Boys / Мальчики	59 (33.9)	37 (21.3)	22 (12.6)	37 (21.6)
Girls / Девочки	54 (31.6)	21 (11.9)	33 (19)	24 (13.8)
Age, years / Возраст, годы, <i>Me</i> (Q1; Q3)	14.5 (6.0; 17.8)	15.1 (12.8; 17.1)	13.3 (9.8; 16.3)	11.0 (9.3; 15.1)
Age groups: / Возрастные группы:				
Group 1 (6–11 years) / Группа 1 (6–11 лет)	33 (29.2)	11 (19)	22 (40)	33 (54.1)
Group 2 (12–18 years) / Группа 2 (12–18 лет)	80 (70.8)	47 (81)	33 (60)	28 (45.9)

**Note:** IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn's disease, UC – ulcerative colitis.

**Примечание:** ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит.

Biochemical evaluation of bone metabolism included measurements of blood serum levels for total and ionized calcium, inorganic phosphorus, creatinine, alkaline phosphatase (ALKP), parathyroid hormone, calcitonin, osteocalcin and C-terminal telopeptides by enzyme-linked immunosorbent assay at the CMD laboratory.

Calcium intake was assessed using a questionnaire, recording the daily dose of calcium supplements and calculating its dietary intake from the data of a 3-day food diary.

Physical activity levels were evaluated through questionnaires for parents. Based on the obtained data on the duration and frequency of exercise during the day, all subjects were classified into three groups according to WHO recommendations for children aged 5–17 years: low: <60 min/day, <3 days/week; moderate: ≥60 min/day, 3–6 days/week; high: ≥60 min/day of moderate to high intensity, every day [8–10].

Statistical analysis was performed using specialised software (IBM SPSS Statistics 13.3, BioStat, MedCalc and Microsoft Excel). Median (*Me*), as well as lower and upper quartiles, Q1 (25 %) and Q3 (75 %), were used as measures for the description of the initial sample. When comparing medians, Mann – Whitney *U*-test was applied. Kruskal – Wallis non-parametric one-way analysis of variance was used (pairwise comparison by the Mann – Whitney test). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results of the study

According to medical history data and anthropometry results, median IBD duration at the time of the study was 1.5 years. Extraintestinal manifestations were documented in 23 % of patients: joint pathology occurred most often (42.3 %), mucous membrane involvement was less frequent (26.9 %), skin and hepatobiliary system involvement was observed in 11.5 %, and the incidence rates were comparable between the CD and UC groups. Complicated course of disease was diagnosed in 16.8 % of patients, and the prevalence of complicated disease was significantly higher in the CD group, as compared to the UC group (27.6 % and 5.5 % respectively;  $p < 0.01$ ). The analysis of physical development by standardised Z-scores of body mass index (BMI SDS) revealed some differences: body weight deficit was more often recorded among patients with CD (34.5 % vs 20 % in the UC group;  $p = 0.04$ ). The height of patients with UC was less significant (*Me*) 158 cm, than that of patients with CD (*Me*) 163 cm ( $p = 0.015$ ). The difference in height is explained by differences in the children's ages within the groups.

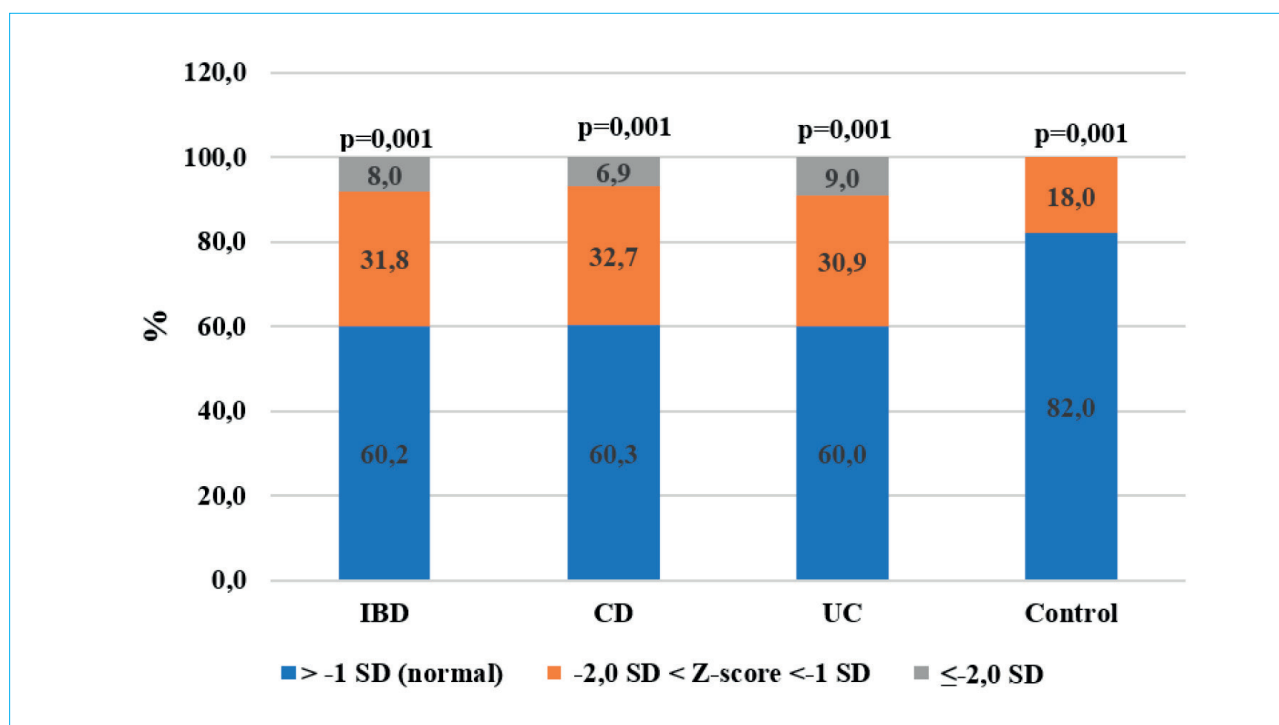
Clinical characteristics of lesion localisation demonstrated differences between IBD nosological entities. Among patients with CD ( $n = 58$ ), ileocolitic lesion (L3) was the most frequent phenotype – 62.1 % of cases, isolated colitis (L2) was observed in 13.8 %, terminal ileitis (L1) – in 10.3 %, extended lesion – ileocolitis + upper sections (L3 + L4) in 13.8 %. Among patients with UC ( $n = 55$ ), severe pancolitis (E4) was the most common form of the disease, identified in 61.8 % of patients. Extensive lesion (E3) was diagnosed in 12.8 % of patients, left-sided lesion – in 21.8 %, and proctitis – in 3.6 %.

According to the PCDAI/PUCAI clinical indices, most patients (74.3 %) had minimal disease activity, while 25.7 % exhibited moderate activity. No severe disease activity was identified. Endoscopic examination confirmed the presence of inflammation in 74.3 % of subjects (mild – 33.6 %, moderately severe – 34.5 %, severe – 6.2 %). The response to steroid therapy showed steroid dependence in 44.2 % of patients and steroid resistance in 11.5 %.

A good response to glucocorticoids (GCS) was documented in medical history for 23 % of patients, while 21.2 % had no history of GCS use. Pharmacotherapy for patients included the following medications: Mesalazine (used by 90.9 % of patients with UC and 36.2 % with CD), thiopurines (used by 75.2 % of all the patients with IBD; 77.6 % with CD and 72.7 % with UC), and GCS were used by 78.7 % (69 % with CD and 89 % with UC). Genetically engineered biologic therapy (GEBT) was indicated to 79.6 % of patients with IBD and it was used more frequently in the CD group (87.9 %) than in the UC group (70.9 %). GEBT arsenal included TNF- $\alpha$  inhibitors (International nonproprietary name (INN): infliximab, adalimumab),  $\alpha\beta7$  integrin antagonists, (INN: vedolizumab), IL-12/IL-23 antibodies (INN: ustekinumab).

### Bone mineral density in the examined children

When comparing Z-score levels of BMD in the lumbar spine ( $L_1$ – $L_{IV}$ ) of healthy children and patients with IBD (both as the entire group and divided by nosological entities – CD and UC), it was established that among patients with IBD, normal BMD ( $> -1$  Z-score) was recorded in 68 (60.2 %) children, decreased BMD ( $-2.0$  SD  $<$  Z-score  $< -1$  SD) in 36 (31.8 %) children, and considerably decreased BMD ( $\leq -2.0$  SD) in 9 (8 %) patients ( $p = 0.001$ ). Normal BMD ( $> -1$  Z-score) among the healthy children was found in 50 (82 %) individuals ( $p = 0.001$ ). Decreased BMD level ( $-2.0$  SD  $<$  Z-score  $< -1$  SD,) in the group of children with IBD (31.8 %) was significantly ( $p = 0.03$ ) predominant in comparison with children from the control group (Fig. 1). A considerably decreased BMD



**Figure 1.** BMD indicators in the examined children

**Note:** IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn’s disease, UC – ulcerative colitis.

**Рисунок 1.** Показатели МПК у обследованных детей

**Примечание:** ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит.

indicator, Z-score below  $-2.0$  SD, was noted only in children from the main group and was absent in the control group ( $p < 0.001$ ). Patients with different IBD forms did not diverge from each other in frequency or degree of BMD decrease, but they differed significantly from the group of healthy children in this respect (Fig. 1).

At the time of comparative analysis of densitometry data at the lumbar spine level ( $L_1-L_{IV}$ ) between healthy children and patients with IBD (both in the entire group and in CD and UC nosological entities), the following was detected: BMD, Z-score and BMC (g) were significantly lower in the entire IBD group compared to the control group

**Table 2.** Bone mineral density indicators (BMD, Z-score, BMD, g/cm<sup>2</sup>, BMC, g) in the group of children with IBD (in the entire group and by nosological entities) and in the control group, Me (Q1; Q3)

**Таблица 2.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score, BMD, г/см<sup>2</sup>, BMC, г) в группе детей с ВЗК (в целом и по нозологическим формам) и в группе контроля, Me (Q1; Q3)

Indicator / Показатель	IBD <sup>(1)</sup> / ВЗК <sup>(1)</sup> , n = 113	CD <sup>(2)</sup> / БК <sup>(2)</sup> , n = 58	UC <sup>(3)</sup> / ЯК <sup>(3)</sup> , n = 55	Control <sup>(4)</sup> / Контроль <sup>(4)</sup> , n = 61	p
BMD, Z-score	-0.5 (-1.4; -0.1)	-0.5 (-1.4; -0.4)	-0.5 (-1.5; 0.4)	-0.2 (-0.6; 0.75)	$p_{1-4} = 0.031$ $p_{2-4} = 0.028$ $p_{3-4} = 0.028$
BMD, g/cm <sup>2</sup> / г/см <sup>2</sup>	0.70 (0.86; 1.10)	0.70 (0.83; 1.00)	0.70 (0.85; 1.10)	0.90 (0.70; 1.10)	$p_{2-4} < 0.180$ $p_{3-4} < 0.169$
BMC, g / г	35.4 (42.0; 61.0)	35.4 (43.1; 60.9)	35.4 (42.0; 59.1)	39.4 (41.3; 57.4)	$p_{1-4} < 0.001$ $p_{2-4} < 0.690$ $p_{3-4} < 0.890$

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn’s disease, UC – ulcerative colitis.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит

( $p = 0.031$  and  $p < 0.001$ ). Children from the control group had significantly higher BMC values. BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) did not differ significantly between the entire IBD group and the control group. No differences were detected in BMD (Z-score), BMC (g), and BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) between patients with CD and UC. Decreased BMD was significantly more

prevalent in all groups of patients with IBD compared to the control group (Table 2).

For an accurate assessment of Z-score, accounting for age and sex, the participants were divided into two age groups: 6–11 years and 12–18 years. In children with IBD aged 6–11, BMD values were significantly higher in girls, with

**Table 3.** BMD,  $\text{g}/\text{cm}^2$ , BMC,  $\text{g}/\text{cm}$ , and BMD, Z-score in children with inflammatory bowel diseases and in the control group, *Me* (Q1; Q3)

**Таблица 3.** BMD,  $\text{г}/\text{см}^2$ , BMC,  $\text{г}/\text{см}$  и BMD, Z-score у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и группы контроля, *Me* (Q1; Q3)

Indicator / Показатель	6–11 years / лет		12–18 years / лет		p
	IBD <sub>(1)</sub> / ВЗК <sub>(1)</sub>	Control <sub>(2)</sub> / Контроль <sub>(2)</sub>	IBD <sub>(3)</sub> / ВЗК <sub>(3)</sub>	Control <sub>(4)</sub> / Контроль <sub>(4)</sub>	
BMD, $\text{g}/\text{cm}^2$ / $\text{г}/\text{см}^2$	0.4 (–0.7; 0.9)	0.9 (0.6; 0.8)	0.7 (0.86; 1.1)	1.0 (0.9; 1.4)	$p_{1-2} = 0.004$ $p_{3-4} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-4} = 0.762$
BMC, $\text{g} / \text{г}$	30.2 (13.2; 28.6)	36.8 (18.7; 30.7)	35.4 (42.0; 61.0)	41.6 (40.1; 58.2)	$p_{1-2} = 0.011$ $p_{3-4} = 0.049$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-4} < 0.001$
BMD, Z-score	–0.5 (1.5; –0.4)	–0.1 (–0.7; 0.9)	–0.5 (–1.4; –0.1)	–0.1 (–0.5; 0.5)	$p_{1-2} = 0.002$ $p_{3-4} < 0.001$ $p_{1-3} = 0.195$ $p_{2-4} = 0.214$

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

**Table 4.** Physical development indicators for patients with inflammatory bowel diseases depending on bone mineral density (Z-score), *Me* (Q1; Q3)

**Таблица 4.** Показатели физического развития пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от минеральной плотности кости (Z-score), *Me* (Q1; Q3)

Indicator / Показатель	$\leq -1$ Z-score	$> -1$ Z-score (normal / норма)	p
IBD / ВЗК			
BMI / ИМТ, z-score	–0.80 (–1.25; 0.25)	–0.16 (–1.02; 0.68)	0.036
Height / Рост, z-score	–0.27 (–0.74; 0.25)	0.15 (–0.53; 0.87)	0.032
CD / БК			
BMI, percentiles / ИМТ, процентиля	14.96 (3.29; 27.09)	62.16 (17.62; 77.04)	0.020
BMI SDS / ИМТ SDS, z-score	–1.06 (–1.84; –0.61)	–0.55 (–1.13; 0.37)	0.029
Height, cm / Рост, см	161.00 (152.50; 174.25)	167.00 (161.00; 173.00)	0.044
Height / Рост, z-score	37.84 (28.43; 59.87)	59.64 (33.36; 84.85)	0.035
UC / ЯК			
BMI, percentiles / ИМТ, процентиля	14.96 (3.29; 27.09)	62.16 (17.62; 77.04)	0.020
BMI / ИМТ, z-score	–1.06 (–1.84; –0.61)	–0.55 (–1.13; 0.37)	0.029
Height, cm / Рост, см	142.00 (132.00; 162.00)	160.50 (143.00; 169.50)	0.044
Height / Рост, z-score	–0.15 (–1.33; 0.15)	0.25 (–0.43; 1.03)	0.035

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases, CD – Crohn's disease, UC – ulcerative colitis, BMI – body mass index, BMI SDS z-score – body mass index, standard score, z-score.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ИМТ – индекс массы тела, ИМТ SDS – индекс массы тела (стандартное отклонение).

a median (*Me*) of 0.71 g/cm<sup>2</sup>, compared to boys of the same age group, who had *Me* 0.58 g/cm<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ). No significant differences in BMD were identified between age and sex groups in healthy children during comparative analysis.

The comparison of BMD, BMC and Z-score indicators in healthy children and patients with IBD across different age groups revealed significant differences. The values of BMD, g/cm<sup>2</sup>, BMC, g/cm, and BMD, Z-score were higher in healthy children (Table 3).

The assessment of physical development indicators in patients with IBD showed dependence on BMD indicators. A group of children with normal BMD (Z-score  $> -1.0$ ) had significantly higher Z-score values for body mass index (BMI) and height than patients with decreased BMD (Z-score  $\leq -1.0$ ) (Table 4). This pattern was characteristic of both CD and UC: in both nosological subgroups, higher values

of physical development indicators were observed in a group with the preserved bone mineral density.

A decreased level of physical activity in patients with IBD and in the control group (Table 5) was accompanied by a decreased BMD, Z-score ( $p < 0.05$ ).

The analysis identified several reliable factors affecting BMD (Z-score). The comparison of BMD, Z-score showed that in patients with a long-standing disease history ( $>3$  years) it was  $-0.90$  ( $-1.15$ ;  $-0.40$ ), while in patients with a shorter disease history of less than 3 years it was  $-0.40$  ( $-1.02$ ;  $0.12$ ),  $p = 0.048$ . A relationship was established between the severity of clinical and endoscopic disease activity and the indicators of BMD (Z-score). Patients with minimal disease activity and slight endoscopic changes had higher BMD, Z-score values (*Me*:  $-0.4$  and  $-0.5$ , respectively) compared to patients with moderate IBD clinical activity and

**Table 5.** Physical activity levels in patients with inflammatory bowel diseases and children from the control group, depending on bone mineral density (BMD, Z-score), *Me* (Q1; Q3)

**Таблица 5.** Уровень физической активности пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и детей контрольной группы в зависимости от минеральной плотности кости (BMD, Z-score), *Me* (Q1; Q3)

Physical activity indicator / Показатель физической активности	IBD / ВЗК		Control group / Контроль	
	n (%)	BMD, Z-score	n (%)	BMD, Z-score
Low <sub>(1)</sub> / Низкая <sub>(1)</sub>	55 (48.7)	-1.4 (-1.8; -1)	27 (44.3)	-0.2 (-0.8; 0.7)
Moderate <sub>(2)</sub> / Умеренная <sub>(2)</sub>	35 (31)	-0.5 (-0.7; 0.3)	24 (39.3)	-0.15 (-0.7; 0.5)
High <sub>(3)</sub> / Высокая <sub>(3)</sub>	23 (20.3)	-0.2 (-0.6; 0.9)	10 (16.4)	0.05 (-0.6; 1.0)
<i>p</i>	$p_{(1-2)} < 0.001$ $p_{(2-3)} = 0.048$ $p_{(1-3)} = 0.034$		$p_{(1-2)} = 0.501$ $p_{(2-3)} = 0.012$ $p_{(1-3)} = 0.027$	

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

**Table 6.** Bone mineral density values (BMD, Z-score) depending on clinical and endoscopic activity of the disease

**Таблица 6.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score) в зависимости от клинической и эндоскопической активности заболевания

Activity / Активность	n (%)	BMD, Z-score, <i>Me</i> (Q1; Q3)	<i>p</i>
Clinical / Клиническая			
Minimal / Минимальная	84 (74.3)	-0.40 (-1.35; 0.50)	0.022
Moderate / Умеренная	29 (25.7)	-0.70 (-1.50; -0.25)	
Severe / Тяжелая	0		
Endoscopic / Эндоскопическая			
Remission/mild / Ремиссия/легкая	67 (59.3)	-0.50 (-1.37; 0.40)	0.037
Moderately severe/severe / Умеренная/тяжелая	46 (40.7)	-0.80 (-1.40; -0.27)	

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни.

**Table 7.** Bone mineral density values (BMD, Z-score) depending on inflammatory process localisation

**Таблица 7.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score) в зависимости от локализации воспалительного процесса

Extent of lesion / <i>Распространенность поражения</i>	n (%)	BMD, Z-score, Me (Q1; Q3)	p
CD / БК			
Terminal ileitis – L1 + Isolated colitis – L2 / <i>Терминальный илеит – L1 + Изолированный колит – L2</i>	14 (24.1)	–0.8 (–1.2; –0.2)	0.071
Peititis and colitis – L3 + Ileocolitis + upper sections – L3 + L4 / <i>Илеит и колит – L3 + Илеоколит + верхние отделы – L3 + L4</i>	44 (75.9)	–0.7 (–1.4; –0.4)	
UC / ЯК			
Pancolitis – E4 + Extensive – E3 / <i>Панколит – E4 + Распространенный – E3</i>	41 (74.6)	–0.9 (–1.5; 0.3)	0.001
Left-sided – E2 + Proctitis – E1 / <i>Левосторонний – E2 + Проктит – E1</i>	14 (25.4)	–0.3 (–1.2; 0.45)	

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; CD – Crohn's disease, UC – ulcerative colitis.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит.

more pronounced endoscopic changes (Me: –0.7 and –0.8),  $p < 0.05$  (Table 6).

Also, a relationship was detected between the extent of the lesion and BMD indicators ( $p < 0.05$ ) in patients with UC: larger lesion extent was associated with lower bone density. However, no statistically significant correlation between the extent of the lesion and BMD was detected in patients with CD (Table 7).

The effect of therapy on BMD was assessed, particularly regarding the use of GEBT and GCS. The analysis showed that GCS use was associated with a significant decrease in BMD in children with IBD. At the same time, no statistically significant relationship between GEBT use and BMD indicators was identified (Table 8).

A cumulative dose representing the total dose of all therapy courses in absolute values (mg) and adjusted for body weight (mg/kg) was calculated for each patient receiving systemic GCS. Higher cumulative doses of GCS were recorded in patients with decreased BMD values (Z-score  $\leq -1$ ) compared to

patients with normal BMD values (Z-score  $> -1$ ). In absolute values: 2200 (1700; 2900) mg vs 1400 (820; 1200) mg;  $p = 0.012$ . Adjusted for body weight: 85 (39; 93) mg/kg vs 33 (28; 56) mg/kg,  $p = 0.028$ .

#### Biochemical indicators of bone tissue remodeling in the study groups

When comparing bone remodelling markers in the entire group of patients with IBD and in healthy children, it was shown that the levels of calcitonin ( $p > 0.001$ ) and ionized calcium ( $p = 0.036$ ) were lower in IBD patients, while the level of parathyroid hormone was higher in the IBD group ( $p < 0.001$ ) (Table 9).

The analysis of biochemical markers of bone metabolism revealed the following age-related peculiarities in patients with IBD (Table 10). A significant increase in parathyroid hormone levels ( $p = 0.004$ ) and a decrease in ionized calcium levels ( $p = 0.036$ ) were recorded in the older group of patients with IBD compared to the control group. Calcitonin levels were significantly

**Table 8.** Bone mineral density values (BMD, Z-score) depending on the use of GEBT and GCS in treatment schemes

**Таблица 8.** Показатели минеральной плотности кости (BMD, Z-score) в зависимости от использования в схемах лечения ГИБТ и ГКС

Treatment protocol with the use of / <i>Протокол лечения с использованием</i>	n (%)	BMD, Z-score, Me (Q1; Q3)	p
GCS / ГКС			
Used / <i>Применялась</i>	89 (78.8)	–0.9 (–1.2; 0.2)	0.001
Not used / <i>Не применялась</i>	24 (21.2)	–0.5 (–1.0; –0.1)	
GEBT / ГИБТ			
Used / <i>Применялась</i>	90 (79.6)	–0.7 (–1.45; –0.15)	0.069
Not used / <i>Не применялась</i>	23 (20.4)	–0.6 (–1.3; –0.1)	

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; GCS – glucocorticoids, GEBT – genetically engineered biologic therapy.

**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ГКС – глюкокортикостероиды, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

**Table 9.** Biochemical markers of patients with inflammatory bowel diseases and healthy children in the entire group, *Me* (Q1; Q3)\*

**Таблица 9.** Биохимические маркеры пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей в общей группе, *Me* (Q1; Q3)\*

Indicator / Показатель	IBD / ВЗК	Control / Контроль	<i>p</i>
25(OH)D, ng/mL / нг/мл (N 30–70)	22.60 (17.77; 31.30)	21.90 (14.50; 27.60)	0.111
Calcitonin, pg/L / Кальцитонин, пг/л (N 0–79)	10.2 (2.3; 10.2)	11.0 (11.0; 11.0)	<0.001
Osteocalcin, ng/mL** / Остеокальцин, нг/мл**	93.0 (61.0; 136.0)	85.0 (67.0; 113.0)	0.401
C-terminal telopeptides, ng/mL** / С-концевые телопептиды, нг/мл**	1.59 (1.14; 2.32)	1.64 (1.24; 1.99)	0.514
Parathyroid hormone, pmol/L / Паратиреоидный гормон, пмоль/л (N 1,72–6,68)	4.86 (3.30; 6.73)	3.60 (2.50; 4.80)	<0.001
Total Ca, mmol/L / Са общий, ммоль/л (N 2,2–2,7)	2.40 (2.31; 2.52)	2.40 (2.36; 2.43)	0.655
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л / Са <sup>2+</sup> , ммоль/л (N 1,22–1,37)	1.26 (1.27; 1.31)	1.31 (1.29; 1.35)	0.036
Alkaline phosphatase, U/L / Щелочная фосфатаза, Ед/л (N 97–361)	180 (105; 246)	203 (128; 242)	0.631
Creatinine, umol/L / Креатинин, мкмоль/л (N 27–62)	58.5 (52.5; 64.8)	54.2 (50.2; 65.1)	0.384

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; N – normal values, IBD – inflammatory bowel diseases. \* The manufacturer's reference values were used. \*\* Reference values for osteocalcin and C-terminal telopeptides are not available.

**Примечание:** Применялся критерий Манна – Уитни; N – нормальные значения, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника. \* Использовали референсные значения производителя. \*\* Для показателей остеокальцина и С-концевых телопептидов референсные значения отсутствуют.

decreased in patients with IBD compared to healthy children in both age groups ( $p < 0.001$ ). Bone turnover indicators characterising osteogenesis (osteocalcin, alkaline phosphatase and C-terminal telopeptides) were significantly higher in the younger age group, both in IBD patients and in the control group ( $p < 0.05$ ). The levels of calcidiol were found to be higher in IBD patients in the 6–11 age group ( $p = 0.001$ ).

An analysis of the relationship between bone mineral density indicators and calcium intake levels was performed in 113 patients with IBD and 61 healthy children (control group). Average daily calcium dietary intake was calculated based on the questionnaire data. It was established that the values of calcium intake in the control group were higher than those in patients with IBD: 300 (200; 400) mg/day vs 550 (300; 800),  $p < 0.001$ . A possible cause is the limitation of dairy product consumption in the diet of patients with IBD.

Low calcium intake had a direct effect on bone mineral density: patients with decreased BMD (Z-score  $\leq -1.0$ ) showed significantly lower calcium intake compared to patients with normal bone mass (Z-score  $> -1$  SD) and the control group ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

## Discussion

The analysis of bone mineral density and its remodelling markers in patients with IBD and children from the control group residing in the Moscow Region revealed several peculiarities in the clinical

course of the disease in this cohort. In particular, a high prevalence of decreased BMD in children with IBD was established, confirming the hypothesis of a negative effect of severe bowel inflammation on bone metabolism. The identified incidence rate of decreased BMD (40 %) corresponds to the figures regarding adult patients reported in the literature [9–12, 17]. The results of densitometry show a significant decrease in bone mineral density in patients with IBD compared to healthy children. Significantly lower values of BMD, Z-score ( $p = 0.031$ ) and BMC ( $p < 0.001$ ) were observed in patients with IBD. Comparison with the control group, in which BMD, BMC and Z-score values were significantly higher ( $p < 0.05$ ), confirms the negative effect of IBD on bone metabolism, indicating impairment in the processes of bone remodelling. It is important to note that the identified disturbances did not show statistically significant differences between the nosological entities of IBD (Crohn's disease and ulcerative colitis) and age groups. The obtained data are consistent with the results of other authors' studies [17–20].

Gender-specific differences in bone metabolism were found: BMD indicators are significantly higher in prepubescent girls with IBD than in boys ( $p < 0.05$ ). The finding confirms the theory of early development of sexual differences in bone remodeling and may be explained by the protective effects of estrogens on bone tissue, even in the presence of chronic inflammation [21–24].

Physical development parameters are significant markers of bone disorders in patients with IBD.

**Table 10.** Biochemical markers in patients with inflammatory bowel diseases and healthy children, depending on age, *Me* (Q1; Q3)**Таблица 10.** Биохимические маркеры пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых детей в зависимости от возраста, *Me* (Q1; Q3)

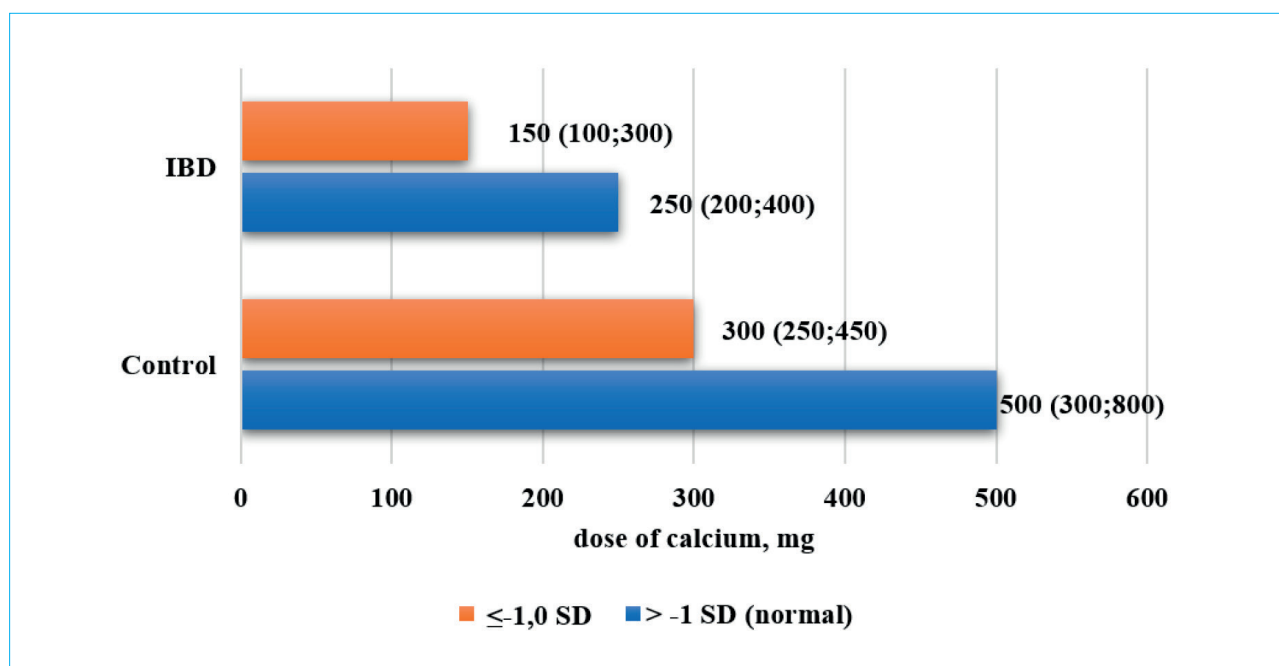
Indicator / Показатель	6–11 years / лет		12–18 years / лет		<i>p</i>
	IBD <sub>(1)</sub> / ВЗК <sub>(1)</sub>	Control <sub>(2)</sub> / Контроль <sub>(2)</sub>	IBD <sub>(3)</sub> / ВЗК <sub>(3)</sub>	Control <sub>(4)</sub> / Контроль <sub>(4)</sub>	
25(OH)D, ng/mL / нг/мл	29.60 (23.80; 46.71)	21.9 (14.5; 27.6)	21.50 (16.76; 28.93)	22.2 (13.7; 28.3)	$p_{(1-2)} = 0.001$ $p_{(1-3)} = 0.001$ $p_{(2-4)} = 0.885$ $p_{(3-4)} = 0.685$
Calcitonin, pg/L / Кальцитонин, пг/л	10.2 (7.4; 10.2)	11.0 (11.0; 11.0)	10.2 (1.9; 10.2)	11.0 (11.0; 11.0)	$p_{(1-2)} < 0.001$ $p_{(1-3)} = 0.363$ $p_{(2-4)} = 0.422$ $p_{(3-4)} < 0.001$
Osteocalcin, ng/mL / Остеокальцин, нг/мл	118.0 (99.0; 148.0)	97.0 (75.0; 119.0)	86.0 (55.00; 130.00)	70.5 (35.0; 107.0)	$p_{(1-2)} = 0.069$ $p_{(1-3)} = 0.003$ $p_{(2-4)} = 0.015$ $p_{(3-4)} = 0.155$
C-terminal telopeptides, ng/mL / С-концевые телопептиды, нг/мл	2.13 (1.46; 2.58)	1.79 (1.50; 2.03)	1.55 (0.99; 2.22)	1.25 (0.91; 1.74)	$p_{(1-2)} = 0.171$ $p_{(1-3)} = 0.012$ $p_{(2-4)} = 0.004$ $p_{(3-4)} = 0.185$
Parathyroid hormone, pmol/L / Паратирео- идный гормон, пмоль/л	3.55 (2.76; 5.00)	2.90 (2.40; 4.80)	5.40 (3.74; 7.21)	4.41 (3.30; 4.80)	$p_{(1-2)} = 0.154$ $p_{(1-3)} = 0.008$ $p_{(2-4)} = 0.075$ $p_{(3-4)} = 0.004$
Total Ca, mmol/L / Са общий, ммоль/л	2.42 (2.34; 2.52)	2.39 (2.36; 2.42)	2.39 (2.30; 2.53)	2.40 (2.36; 2.44)	$p_{(1-2)} = 0.186$ $p_{(1-3)} = 0.375$ $p_{(2-4)} = 0.641$ $p_{(3-4)} = 0.856$
Ca <sup>2+</sup> , mmol/L / ммоль/л	1.30 (1.27; 1.36)	1.31 (1.29; 1.36)	1.28 (1.29; 1.35)	1.32 (1.29; 1.34)	$p_{(1-2)} = 0.797$ $p_{(1-3)} = 0.027$ $p_{(2-4)} = 0.891$ $p_{(3-4)} = 0.036$
Alkaline phosphatase, U/L / Щелочная фос- фатаза, Ед/л	234 (199; 306)	215 (199; 280)	127 (95; 224)	120 (66; 217)	$p_{(1-2)} = 0.378$ $p_{(1-3)} < 0.001$ $p_{(2-4)} < 0.001$ $p_{(3-4)} = 0.155$
Creatinine, μmol/L / Креатинин, мкмоль/л	51.10 (47.50; 54.90)	51.3 (49.1; 54.2)	61.10 (55.60; 67.60)	65.20 (59; 72.20)	$p_{(1-2)} = 0.369$ $p_{(1-3)} < 0.001$ $p_{(2-4)} < 0.001$ $p_{(3-4)} = 0.076$

**Note:** Mann – Whitney U-test was applied; IBD – inflammatory bowel diseases.**Примечание:** применялся критерий Манна – Уитни; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Physical development indicators (Z-score, BMI, and height) were significantly higher in patients with retained BMD (Z-score > –1.0) compared to those with decreased BMD. This pattern was observed in both nosological entities (Crohn's disease and ulcerative colitis), demonstrating the universal nature of the identified relationship. The identified relationship between the parameters of physical development and the condition of bone tissue in patients with inflammatory bowel diseases is scientifically grounded and confirmed by a number of studies [25–27].

Physical activity level had a considerable effect on bone mineral density in the examined children: low physical activity was reliably associated with decreased BMD indicators (BMD, Z-score;  $p < 0.05$ ), as previously demonstrated in a study by Vanhelst et al. in 2023 [28].

Factors negatively affecting bone mineral density were identified: disease duration exceeding 3 years, moderate and average clinical and endoscopic activity in IBD, and the extensive nature of mucous lesions in the colon in ulcerative colitis. At the same time, no statistically significant relationship



**Figure 2.** Bone mineral density in patients with IBD and the control group depending on dietary calcium intake, *Me* (Q1; Q3)

**Note:** IBD – inflammatory bowel diseases.

**Рисунок 2.** Поступление кальция с пищей у пациентов с ВЗК и различной минеральной плотностью кости и группы контроля, *Me* (Q1; Q3)

**Примечание:** ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

between the extent of the process and BMD indicators was detected in patients with Crohn's disease. The obtained data are consistent with the results of other authors' studies [12, 14, 21, 29–31], which have shown that high clinical and endoscopic activity of IBD, as well as extensive localisation of inflammation, are associated with decreased BMD Z-score. The established relationship between clinical and endoscopic activity of the disease and BMD indicators demonstrates that systemic and local inflammation, as well as malabsorption, negatively affect bone mineral density in children with IBD.

Therapeutic regimens based on genetically engineered biological drugs and glucocorticoids have a multidirectional influence on bone mineral density indicators. In our study, the use of genetically engineered biologic therapy (GEBT) was not associated with decreased BMD indicators (BMD, Z-score). In accordance with the data from literature, the study shows the absence of a negative effect of GEBT on bone metabolism and densitometry values due to the blocking of the key proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$  [13–15]. Using the example of osteo-immunological diseases, including rheumatoid arthritis and ankylosing spondyloarthritis, positive effect of medications with anti-TNF activity on BMD indicators was demonstrated, confirming the advisability of early use of genetically-engineered biological agents for the prevention of a serious

complication – systemic osteoporosis – in this patient group [16].

Despite the widespread implementation of genetically engineered biologic therapy, the need for steroids remains high due to their proven effectiveness in inducing remission in inflammatory bowel diseases, especially in children with high disease activity who require high doses and pulse therapy. The use of GCS had a considerable negative effect on bone tissue status ( $p = 0.001$ ). Moreover, dose-dependent effect was noted: high cumulative doses caused a more pronounced decrease in BMD (BMD, Z-score),  $p < 0.05$ .

The obtained results are consistent with the data of other researchers, who observed a similar pattern both in inflammatory bowel diseases and in rheumatic diseases [32, 33].

The assessment of biochemical markers of bone metabolism revealed age-related peculiarities of bone tissue remodelling in patients with IBD. Osteoresorption processes were predominant in pubertal patients, as indicated by increased parathyroid hormone levels and decreased concentrations of calcitonin and ionized calcium ( $p < 0.05$ ). In contrast, the processes of osteogenesis dominated in younger children, evidenced by increased levels of osteocalcin, alkaline phosphatase and decreased bone resorption, as indicated by C-terminal telopeptide levels. Vitamin D concentrations were

also significantly higher in the younger age group ( $p = 0.001$ ). The obtained data are consistent with the results of studies, demonstrating the activation of osteoresorptive mechanisms in IBD [4, 35].

Age-related peculiarities of bone metabolism, particularly the predominance of resorption during puberty, have also been described in [34–36], showing the relationship between hormonal developments and changes in the balance of bone remodelling.

The obtained data confirming the absence of influence of biochemical markers of bone remodelling on bone mineral density indicators (BMD) point to dynamic processes of bone tissue renewal in patients with IBD and are consistent with the results of other studies emphasising that these parameters provide independent information on bone tissue status [37].

The analysis of the diet showed that patients with IBD had lower intake of calcium compared to healthy children, which was related to the elimination diet and restrictions in the use of dairy products. This deficiency, in turn, correlated with decreased BMD and likely caused the observed changes: lower calcium levels and increased parathyroid

hormone levels in blood serum. Moreover, calcium intake was significantly lower in the group of patients with IBD and decreased BMD (Z-score  $\leq -1.0$ ) than in patients with normal BMD (BMD, Z-score). The obtained data are consistent with the results of other studies confirming the influence of dairy products consumption on bone health in children.

## Conclusion

The conducted study confirmed high prevalence of decreased bone mineral density in children with IBD in the Moscow Region, indicating the negative effect of chronic inflammation on bone metabolism.

A set of risk factors was established, including disease activity and duration, physical development level, calcium intake deficiency, low physical activity, and dose-dependent effect of glucocorticoid therapy.

Age- and gender-related peculiarities in bone remodelling were identified.

The obtained data highlight the need for a multidisciplinary approach to the management of patients with IBD, focusing on inflammation control, correction of nutritional deficiencies and prevention of therapy-related adverse effects on bone tissue status.

## References / Литература

1. Хавкин А.И., Новикова В.П., Налетов А.В., Вольнец Г.В., Константинов А.А., Быков В.Ю. и др. Глобальные тенденции эпидемиологии воспалительных заболеваний кишечника на современном этапе. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(3):104–17. [Khaevkin A.I., Novikova V.P., Naletov A.V., Volynets G.V., Konstantinov A.A., Bykov V.Yu., et al. Current global trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2025;14(3):104–17. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro202514031104
2. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С., Тикун А.Ю., Чечушков А.В., Харахорин Р.А. и др. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;209(1):149–57. [Shrayner E.V., Khaevkin A.I., Novikova M.S., Tikunov A.Yu., Chchushkov A.V., Kharakhorin R.A., et al. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1):149–57. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157
3. Laakso S., Valta H., Verkasalo M., Toivainen-Salo S., Mäkitie O. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease – a prospective study. *J Pediatr*. 2014;164(6):1436–43.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.073
4. Kreienbuehl A.S., Rogler G., Emanuel B., Biedermann L., Meier C., Juillerat P., et al. Bone health in patients with inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2024;154:3407. DOI: 10.57187/s.3407
5. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2020;1:186–93. [Kiseleva N.G., Taranushenko T.E., Golubenko N.K. Diagnosis of osteoporosis in childhood. *Medical Council*. 2020;1:186–93. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193
6. The International Society For Clinical Densitometry. 2019. URL: <https://iscd.org/2019-ISCSD-Pediatric-Positions.pdf>
7. Ciancia S., van Rijn RR., Högler W., Appelman-Dijkstra N.M., Boot A.M., Sas T.C.J., et al. Osteoporosis in children and adolescents: When to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2549–61. DOI: 10.1007/s00431-022-04455-2
8. Prieto-Botella D., Valera-Gran D., Santa-Marina L., Babarro I., Subiza-Pérez M., Casas M., et al. Validation of a parent-reported physical activity questionnaire by accelerometry in european children aged from 6 to 12 years old. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9178. DOI: 10.3390/ijerph19159178
9. Есимханова А.Д., Куроедова С.И., Калугина М.Г., Чернобылова К.Ю. Анализ параметров физической активности школьников с применением анкеты, основанной на глобальной матрице физической активности. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2024;(1). [Esimkhanova A.D., Kuroedova S.I., Kalugina M.G., Chernobylova K.Yu. Analysis of physical activity parameters of schoolchildren using a questionnaire based on the global matrix of physical activity. *Journal of New Medical Technologies, eedition*. 2024;(1). (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-1-2-5
10. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>
11. World Health Organization. Physical activity. 26.06.2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
12. Walther F., Fusch C., Radke M., Beckert S., Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(1):42–51. DOI: 10.1097/01.mpg.0000228105.91240.80
13. Wei H., Zhao Y., Xiang L. Bone health in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(9):921–35. DOI: 10.1080/17474124.2023.2248874
14. Бавыкина И.А., Леднёва В.С., Бавыкин Д.В., Тутова Л.А. Физическое развитие и минеральная плотность

- костной ткани детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский алфавит*. 2023;(34):16–9. [Bavukina I.A., Ledneva V.S., Bavukin D.V., Titova L.A. Physical development and bone mineral density of children with inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2023;(34):16–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-34-16-19
15. Laakso S., Valta H., Verkasalo M., Toivainen-Salo S., Viljakainen H., Mäkitie O. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: A case-control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(2):121–30. DOI: 10.1007/s00223-012-9617-2
  16. Mascarenhas M.R., Thyru M. Pediatric inflammatory bowel disease and bone health. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(4):347–52. DOI: 10.1177/0884533610374962
  17. Moon B.A., In H.Y. Risk factors of low bone mineral density in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2023;15(24):5048. DOI:10.3390/nu15245048
  18. Хавкин А.И., Налетов А.В., Федулова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии. *Вопросы диетологии*. 2023;13(3):32–42. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Fedulova E.N., Marchenko N.A. Inflammatory bowel diseases in children: Diagnostic algorithms and modern therapy strategies. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2023;13(3):32–42. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-3-32-42
  19. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колесниченко Т.В., Зотов Н.А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. *Практическая медицина*. 2013;6(75):106–8. [Maltsev S.V., Mansurova G.Sh., Kolesnichenko T.V., Zotov N.A. Bone mineral density in children at different age periods. *Practical Medicine*. 2013;6(75):106–8. (In Russ.)].
  20. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):7–15. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory bowel diseases in children: modern achievements in diagnosis and therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15
  21. Кузнецова Г.В., Ильин А.Г. Минерализация костной ткани у детей с различным уровнем физического развития. *Педиатрическая фармакология*. 2008;(6):58–61. [Kuznetsova G.V., Ilyin A.G. Bone mineralization in children with different levels of physical development. *Pediatric Pharmacology*. 2008;(6):58–61. (In Russ.)].
  22. Topor L.S., Melvin P., Giancaterino C., Gordon C.M. Factors associated with low bone density in patients referred for assessment of bone health. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):4. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-4
  23. Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Котова Ю.В., Ерохина М.И., Малиновская М.Г. Снижение минеральной плотности кости у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):111–23. [Zhekaite E.K., Kondratieva E.I., Loshkova E.V., Kotova Yu.V., Erokhina M.I., Malinovskaya M.G. Decrease in bone mineral density in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(1):111–23. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123
  24. Hasan M.I., Ezzaldin A.A., Alabbasi M.M., Alazzami N.H., Masood A.S., Alabbasi H.M. Bone mineral density in patients with pediatric inflammatory bowel disease using dual energy x-ray absorptiometry. *J Bone Metab*. 2023;30(1):59–68. DOI: 10.11005/jbm.2023.30.1.59
  25. Vanhelst J., Coopman S., Labreuche J., Dupont C., Bertrand V., Djeddi D., et al. Protocol of a randomised controlled trial assessing the impact of physical activity on bone health in children with inflammatory bowel disease. *BMJ Open*. 2020;10(5):e036400. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036400
  26. Габрусская Т.В., Ревнова М.О., Кузьмина Д.А., Костик М.М. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;143(7):71–81. [Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kuzmina D.A., Kostik M.M. Assessment of the state of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;143(7):71–81. (In Russ.)].
  27. Naito T., Yokoyama N., Kakuta Y., Ueno K., Kawai Y., Onodera M., et al. Clinical and genetic risk factors for decreased bone mineral density in Japanese patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1873–81. DOI: 10.1111/jgh.14149
  28. Conrad M.A., Kelsen J.R. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(8):36. DOI: 10.1007/s11894-020-00773-3
  29. Etlbelbany A., Khoudari G., Mohammed A., Hamid O., Trakroo S., Regueiro M.D. 612 Impact of biologics on the prevalence of osteoporosis and bone fractures among patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *Gastroenterology*. 2021;160(6, Suppl.):S-121. DOI: 10.1016/S0016-5085(21)01044-1
  30. Poutoglidou F., Pourzitaki C., Manthou M.E., Samoladas E., Saitis A., Malliou F., et al. Infliximab prevents systemic bone loss and suppresses tendon inflammation in a collageninduced arthritis rat model. *Inflammopharmacology*. 2021;29(3):661–72. DOI: 10.1007/s10787-021-00815-w
  31. von Scheven E., Gordon C.M., Wypij D., Wertz M., Gallagher K.T., Bachrach L. Variable deficits of bone mineral despite chronic glucocorticoid therapy in pediatric patients with inflammatory diseases: A Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(6):821–30. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.6.821
  32. Габрусская Т.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;146(10):26–32. [Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Predictors of low bone mineral density in children with inflammatory bowel diseases. *Ekspериментal'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2017;146(10):26–32. (In Russ.)].
  33. Gordon R.J., Gordon C.M. Bone health in pediatric patients with IBD: what is new? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:429–35. DOI: 10.1007/s11914-021-00691-x
  34. Steell L., Gray S.R., Russell R.K., MacDonald J., Seenan J.P., Wong S.C., et al. Pathogenesis of musculoskeletal deficits in children and adults with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2021;13(8):2899. DOI: 10.3390/nu13082899
  35. Williams K.M. Update on bone health in pediatric chronic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):433–41. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.01.009
  36. Schini M., Vilaca T., Gossiel F., Salam S., Eastell R. Bone turnover markers: Basic biology to clinical applications. *Endocr Rev*. 2023;44(3):417–73. DOI: 10.1210/edrv/bnac031
  37. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Налетов А.В., Мацынина М.А., Ерохина М.И. Воспалительные заболевания кишечника и молочные продукты. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):455–61. [Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Nalyotov A.V., Matsynina M.A., Erokhina M.I. Inflammatory bowel diseases and dairy products. *Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):455–61. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v21i5.2800

### Information about the authors

**Maria I. Erokhina\*** — Researcher at the Department of Pediatrics, a gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. Contact information: m.ero@mail.ru; 141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3441-4626>

**Niso D. Odinaeva** — Dr. Sci. (Med.), Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics, Moscow Regional Research and Clinical Institute. Contact information: mz\_nikid\_info@mosreg.ru; 141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

**Elena I. Kondratyeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics. Contact information: elenafpk@mail.ru; 141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

**Anatoly I. Khavkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University. Contact information: khavkin@nikid.ru; 141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**Ekaterina A. Yablokova** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Senior Researcher at the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: yablokova\_e\_a@staff.sechenov.ru; 141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

**Elena K. Zhekaite** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Pediatrician at the Cystic Fibrosis Department, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. Contact information: mz\_nikid\_otd\_mv@mosreg.ru; 141009, Mytishchi, Kominterna str., 24A, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

### Сведения об авторах

**Ерохина Мария Ильинична\*** — научный сотрудник отдела педиатрии, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». Контактная информация: m.ero@mail.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3441-4626>

**Одинаева Нисо Джумаевна** — доктор медицинских наук, директор, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии, ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: mz\_nikid\_info@mosreg.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

**Кондратьева Елена Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики и дополнительной профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Контактная информация: elenafpk@mail.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

**Хавкин Анатолий Ильич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Контактная информация: khavkin@nikid.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**Яблокова Екатерина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; доцент кафедры детских болезней, Клинический институт 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: yablokova\_e\_a@staff.sechenov.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

**Жекайте Елена Кястутисовна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, врач-педиатр отделения муковисцидоза, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». Контактная информация: mz\_nikid\_otd\_mv@mosreg.ru; 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24а, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Authors' contributions**

**Concept and design of the study:** Erokhina M.I., Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K.

**Collection and processing of materials:** Erokhina M.I., Zhekaite E.K.

**Statistical processing:** Erokhina M.I., Yablokova E.A., Zhekaite E.K.

**Writing:** Erokhina M.I.

**Editing:** Erokhina M.I., Kondratieva E.I., Khavkin A.I., Yablokova E.A.

**Checking the layout and coordinating it with the author's team:** Erokhina M.I.

**Вклад авторов**

**Концепция и дизайн исследования:** Ерохина М.И., Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К.

**Сбор и обработка материалов:** Ерохина М.И., Жекайте Е.К.

**Статистическая обработка:** Ерохина М.И., Яблокова Е.А., Жекайте Е.К.

**Написание текста:** Ерохина М.И.

**Редактирование:** Ерохина М.И., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Яблокова Е.А.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Ерохина М.И.

Submitted: 07.10.2025 Accepted: 13.11.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 07.10.2025 Принята: 13.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025



# Эффективность применения флеботоников в периоперационном периоде при выполнении открытой геморроидэктомии: одноцентровое рандомизированное клиническое исследование

Д.Д. Шлык\*, Д.Д. Кырмыгенова, В.И. Журковский, И.Э. Горовая,  
В.М. Нековаль, П.В. Царьков

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

**Актуальность.** Применение флеботоников в послеоперационном периоде при проведении геморроидэктомии уже доказало свою эффективность в отношении профилактики послеоперационных осложнений. Однако начало применения флеботоников в предоперационном периоде в современной литературе освещено в единичных публикациях.

**Цель исследования:** оценить влияние флеботоников на течение послеоперационного периода после открытой геморроидэктомии с III–IV стадиями геморроидальной болезни в случае применения до и после оперативного вмешательства.

**Материал и методы.** Исследование носило рандомизированный контролируемый характер и включало 60 пациентов с III–IV стадиями геморроидальной болезни: в основной группе ( $n = 30$ ) начало применения флеботоников — гесперидин 100 мг + диосмин 900 мг (препарат «Венарус®») начиналось за 10 дней до операции в дозировке 1000 мг в сутки и продолжалось после операции по схеме: 1000 мг 2 раза в день 1–7-й день, затем 1000 мг 1 раз в день 8–14-й день; в контрольной группе ( $n = 30$ ) применение флеботоников начиналось только после операции и проводилось по схеме лечения острого геморроя. Первичная конечная точка — частота отека и тромбоза кожно-слизистых мостиков к 14-му дню после операции. Вторичными конечными точками были выраженность болевого синдрома по ВАШ, наличие выделения крови после операции, качество жизни пациентов согласно валидированному опроснику SF-36, скорость заживления послеоперационных ран и возвращения пациентов к ежедневной физической активности.

**Результаты.** Группы были сопоставимы по основным характеристикам, достоверных различий по возрасту, полу, ИМТ, стадии заболевания и основным клиническим проявлениям геморроидальной болезни зафиксировано не было. Отек кожно-слизистых мостиков в основной группе к 21-му дню после операции был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,05$ ). Достоверных различий по выделению крови с 1-го по 7-й послеоперационный день между группами отмечено не было, однако статистически значимое уменьшение выделений в основной группе отмечалось на второй и третьей неделях после операции, ( $p = 0,03$  и  $p = 0,02$  соответственно). Выраженность болевого синдрома начиная с первых суток и в течение 3 недель после оперативного вмешательства была достоверно меньше в основной группе ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов основной группы отмечалось более быстрое возвращение к ежедневной физической активности, а также достоверно более быстрое заживление послеоперационных ран, что подтверждается результатами опросника SF-36 по таким показателям, как социальное функционирование, психическое здоровье и физическое функционирование, а также общее состояние здоровья ( $p = 0,05$ ). На 60-й день после операции остаточные перианальные бахромки, мешающие гигиене и приносящие дискомфорт, определялись лишь у 2 (7 %) пациентов первой основной группы и 5 пациентов (17 %) второй группы ( $p = 0,4$ ).

**Выводы.** Применение флеботоников у пациентов до и после операции открытой геморроидэктомии по сравнению с применением флеботоников только в послеоперационном периоде демонстрирует свою статистически значимую эффективность в отношении профилактики развития отека кожно-слизистых мостиков и уменьшения болевого синдрома.

**Ключевые слова:** геморрой, геморроидальная болезнь, флеботоники, гесперидин+диосмин

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

**Для цитирования:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Журковский В.И., Горовая И.Э., Нековаль В.М., Царьков П.В. Эффективность применения флеботоников в периоперационном периоде при выполнении открытой геморроидэктомии: одноцентровое рандомизированное клиническое исследование. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1849-5155>

## Efficacy of Phlebotonics in the Perioperative Period for Open Hemorrhoidectomy: A Single-Center Randomized Clinical Trial

Darya D. Shlyk\*, Darya D. Kyrmygenova, Victor I. Zhurkovskiy, Irina E. Gorovaia, Valery M. Nekoval, Petr V. Tsarkov  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Background.** The use of phlebotonics in the postoperative period after hemorrhoidectomy has already proven effective in preventing postoperative complications. However, the initiation of phlebotonics in the preoperative period is covered in only a few publications in modern literature.

**Aim:** to evaluate the effect of phlebotonics on the postoperative course after open hemorrhoidectomy for stage II–IV haemorrhoidal disease when used both before and after surgery.

**Material and methods.** The study was a randomized controlled trial and included 60 patients with stage III–IV haemorrhoidal disease: in the main group ( $n = 30$ ), phlebotonics (hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg, Venarus®) were started 10 days before surgery at a dosage of 1000 mg once daily and continued after surgery according to the scheme: 1000 mg twice daily on days 1–7, then 1000 mg once daily on days 8–14; in the control group ( $n = 30$ ), phlebotonics were started only after surgery and administered according to the protocol for acute hemorrhoids. The primary endpoint was the frequency of edema and thrombosis of the mucocutaneous bridges by day 14 after surgery. Secondary endpoints were pain intensity according to VAS, the presence of postoperative bleeding, the patient's quality of life according to the validated SF-36 questionnaire, the speed of postoperative wound healing, and the time to return to daily physical activity.

**Results.** The groups were comparable in terms of baseline characteristics; no significant differences in age, sex, BMI, disease stage, or main clinical manifestations of haemorrhoidal disease were recorded. Edema of the mucocutaneous bridges in the main group by day 21 after surgery was significantly lower compared to the control group ( $p = 0.05$ ). No significant differences in bleeding between days 1 and 7 postoperatively were noted between the groups; however, a statistically significant reduction in discharge in the main group was observed in the second and third weeks after surgery ( $p = 0.03$  and  $p = 0.02$ , respectively). The intensity of pain, starting from the first day and throughout the three weeks after surgery, was significantly lower in the main group ( $p \leq 0.05$ ). Patients in the main group had a faster return to daily physical activity and significantly faster healing of postoperative wounds, confirmed by the SF-36 questionnaire results in terms of social functioning, mental health, physical functioning, and general health ( $p = 0.05$ ). On day 60 after surgery, residual perianal skin tags causing hygiene issues and discomfort were found in only 2 (7 %) patients of the first main group and 5 patients (17 %) of the second group ( $p = 0.4$ ).

**Conclusions.** The use of phlebotonics in patients before and after open hemorrhoidectomy, compared to use only in the postoperative period, demonstrates statistically significant efficacy in preventing the development of edema of the mucocutaneous bridges and reducing pain syndrome.

**Keywords:** hemorrhoids, hemorrhoidal disease, phlebotonics, Venarus®, hesperidin+diosmin

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

**For citation:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Zhurkovskiy V.I., Gorovaia I.E., Nekoval V.M., Tsarkov P.V. Efficacy of Phlebotonics in the Perioperative Period for Open Hemorrhoidectomy: A Single-Center Randomized Clinical Trial. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1849-5155>

### Введение

Занимая 4-е место по распространенности среди заболеваний желудочно-кишечного тракта, геморроидальная болезнь (ГБ) поражает преимущественно трудоспособное население в возрасте 45–65 лет, что не только снижает качество жизни, но и приводит к значительным экономическим потерям [1, 2]. Лечение ГБ традиционно начинается с консервативных методов на амбулаторном этапе и включает модификацию образа жизни, коррекцию питания и нормализацию стула [3, 4]. Эти меры позволяют добиться значительного улучшения в течении заболевания, однако до 30 % пациентов нуждаются в хирургическом лечении [5, 6]. Несмотря на широкий выбор малоинвазивных процедур (лазерная вапоризация, латексное лигирование, склеротерапия и т. п.), геморроидэктомия (ГЭ) в различных модификациях является наиболее радикальной и эффективной операцией при III–IV стадиях ГБ [7, 8]. Несмотря на то что ГЭ демонстрирует низкую частоту рецидивов (до 5 %), она также,

согласно метаанализу, включающему 14 различных вмешательств при лечении геморроидальной болезни, характеризуется выраженным болевым синдромом и длительным реабилитационным периодом [9]. С одной стороны, выраженность болевого синдрома после операции зависит от таких показателей, как хирургическая техника, спазм внутреннего анального сфинктера в ответ на внутрианальную травму. С другой стороны, она зависит от раневого процесса, одним из проявлений которого может быть развитие отека оставшихся кожно-слизистых мостиков, что может существенно снизить качество жизни пациентов.

В качестве профилактики и лечения последствий ГЭ, согласно клиническим рекомендациям, в послеоперационном периоде рекомендовано использовать системные нестероидные противовоспалительные препараты и аппликации с местными анестетиками для купирования болевого синдрома [10].

Еще одной группой препаратов, которые доказали свою эффективность в лечении как острого, так и хронического геморроя, являются флеботоники на основе флавоноидов, обладающие вено-тонизирующим, противовоспалительным и лимфодренажным эффектами, которые способствуют улучшению микроциркуляции, снижению венозного застоя и уменьшению отека тканей [10–12]. Механизм снижения болевого синдрома и уменьшения воспаления связан с фармакологическими эффектами гесперидина и диосмина, которые наиболее часто применяются в клинической практике. В частности, гесперидин характеризуется выраженными антиоксидантными, противовоспалительными и эндотелийпротективными свойствами, а диосмин обладает вено-тонизирующим и также противовоспалительным эффектом, снижая выработку воспалительных ферментов (оксида азота NO, простагландинов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли). В ряде исследований у гесперидина также зафиксирован эффект устранения свободных радикалов, которые образуются в ответ на травму при хирургическом вмешательстве [13–16].

Доказано, что использование флавоноидов, в том числе и микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ), позволяет ликвидировать или значительно уменьшить такие проявления ГБ, как кровотечение, боль, дискомфорт и зуд при консервативном лечении, а после хирургических вмешательств — осуществить профилактику развития отека и тромбоза оставшихся кожно-слизистых мостиков [17–21].

При этом только в единичных исследованиях подтверждается необходимость применения флеботоников в предоперационном периоде для снижения частоты послеоперационных осложнений [17, 22].

### Цель исследования

Оценить влияние флеботоников на течение послеоперационного периода после открытой геморроидэктомии у пациентов с III и IV стадиями геморроидальной болезни в случае начала применения до и после оперативного вмешательства.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Было проведено проспективное одноцентровое открытое рандомизированное исследование, утвержденное Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол заседания № 15-24 от 06.06.2024).

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом «хронический комбинированный геморрой III–IV стадий», которым планировалось хирургическое вмешательство в объеме открытой геморроидэктомии в клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии (Сеченовский Университет), у которых в анамнезе не было зафиксировано применение флеботоников

в течение предыдущих 3 месяцев, не было аллергии на компоненты препаратов.

Критериями невключения в исследование были: наличие других заболеваний аноректальной области (трещина, свищ прямой кишки); ранее перенесенные операции на аноректальной области, в том числе и малоинвазивные; воспалительные заболевания кишки, а также присутствие коагулопатии, иммуносупрессии, непереносимости любого из компонентов препарата, при наличии сопутствующих заболеваний II–V класса по шкале оценки анестезиологических рисков Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA).

Критерии исключения из исследования: отсутствие контактов с пациентами для дальнейшего наблюдения; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; невозможность выполнения операции в запланированном объеме.

Все пациенты предоставили письменное информированное согласие и могли отказаться от участия в исследовании без объяснения причин.

Пациенты были распределены на две группы случайным образом в соотношении 1:1 с использованием сгенерированных компьютером последовательностей распределения, которые были скрыты от исследователей до тех пор, пока пациенты не были включены в исследование. После получения информированного согласия пациентам присваивались уникальные идентификационные номера, а конверты с информацией о распределении по группам были заранее подготовлены независимым специалистом. Далее на амбулаторном приеме пациентам, включенным в 1-ю группу (прием “До + После”), рекомендовали начать применение флеботоников (гесперидин 100 мг + диосмин 900 мг) по следующей схеме: 1000 мг 1 раз в день после еды утром за 10 дней до оперативного вмешательства, пациентам, включенным во 2-ю группу (прием “После”) на дооперационном этапе дополнительная терапия флеботониками не назначалась.

Всем пациентам рекомендовали диету с высоким содержанием клетчатки и достаточный прием жидкости в течение дня из расчета 30 мл/кг, 1,5–2,0 л в сутки за 10 дней до оперативного вмешательства.

### Первичные и вторичные конечные точки

Первичной конечной точкой исследования было наличие отека хотя бы в одной из сформированных послеоперационных ран на 14-е сутки после операции. Независимый колопроктолог, не принимавший участие в операции, оценивал наличие или отсутствие отека кожно-слизистых мостиков на 1, 3, 5, 7, 14, 21, 30 и 45-й день с помощью осмотра перианальной области без пальцевого исследования и/или использования аноскопа.

Вторичные конечные точки:

1) отек кожно-слизистых мостиков на 1, 3, 5, 7, 10, 21, 30, 45-е сутки послеоперационного периода;

2) выраженность болевого синдрома по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) на 1, 2, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 45 и 60-е сутки после операции;

3) выделения на 1, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 45-е сутки послеоперационного периода (минимальные выделения крови и/или сукровицы из анального канала / мажущие выделения на белье);

4) осложнения в послеоперационном периоде (кровотечение, тромбоз оставшихся кожно-слизистых мостиков, формирование свища, хроническая незаживающая рана);

5) оценка качества жизни по шкале SF-36 через 30 дней после операции;

6) нуждаемость в наркотических анальгетиках и отказ от приема пероральных анальгетиков на постоянной основе;

7) срок возвращения к ежедневной активности (дни);

8) заживление послеоперационных ран (дни);

9) наличие остаточных перианальных бахромок к 60-му дню после оперативного вмешательства, которые приносят дискомфорт, мешают гигиене.

### Хирургическое вмешательство

Всем пациентам проводилась плановая открытая геморроидэктомия по стандартизированной методике, которая предполагала удаление 2–3 геморроидальных узлов: геморроидальный узел последовательно захватывался с помощью зажима Аллиса и вытягивался наружу за пределы анального канала. С помощью остроконечного скальпеля производилось рассечение кожи в месте перехода анодермы в перианальную кожу треугольной формы. Затем с помощью монополярной электрокоагуляции в режиме «Разрез», 20 Ватт, выполнялось выделение геморроидального узла до сосудистой ножки без повреждения подлежащих наружного и внутреннего сфинктеров. Далее при уменьшении тракции сосудистая ножка пересекалась с помощью аппарата Ligasure выше зубчатой линии. Аналогичным образом удалялись узлы на 7 и 11 часах условного циферблата с сохранением кожно-слизистых мостиков шириной не менее 5 мм.

Оперативное вмешательство проводилось под спинномозговой или местной перианальной анестезией (перианальный блок) с применением седативных препаратов (по желанию пациента).

В послеоперационном периоде пациентам назначалась следующая схема ведения:

1) прием воды внутрь в объеме не менее 1,5–2,0 л в день (в течение не менее 30 дней);

2) диета, основанная на клетчатке, с добавлением растительных средств для смягчения стула (например, подорожника, не менее 30 дней);

3) теплые сидячие ванны по 5 минут 3 раза в день (с 3-го по 30-й день);

4) кетопрофен внутрь по 100 мг 2 раза в день (в течение первых 7 дней, при необходимости);

5) местный 0,3%-ный гель с нифедипином (в течение первых 14 дней);

6) флеботоники (гесперидин 100 мг + диосмин 900 мг) назначались в зависимости от рандомизации пациента в первую основную или вторую контрольную группу.

В случае рандомизации пациента, которая проходила на амбулаторном приеме, в первую основную группу (прием “До + После”) прием флеботоников начинался до операции и продолжался после нее по следующей схеме: за 10 дней до операции 1000 мг 1 раз в день утром после еды; после операции 1–10-й день по 1 таблетке 2 раза в день после еды; далее с 11-го по 21-й день — по 1000 мг утром после еды.

Пациенты во второй группе (прием “После”) получали лечение в соответствии с общепринятым протоколом ведения пациентов в клинике: начиная со дня операции принимать по 1000 мг 3 раза в день в течение 4 дней подряд, затем по 1000 мг 2 раза в день в течение 3 дней, а затем по 1000 мг 1 раз в день в течение оставшихся 23 дней.

При этом изменялась только схема применения флеботоников без значимого уменьшения или увеличения количества препарата и срока применения.

После оперативного вмешательства пациенты оставались в клинике в течение 1 недели и находились под тщательным ежедневным наблюдением; после этого при каждом амбулаторном посещении на 14-й, 21-й, 30-й, 45-й и 60-й послеоперационные дни пациентов спрашивали о соблюдении режима.

### Статистический анализ

Расчет объема выборки был выполнен с использованием специального онлайн-калькулятора, разработанного для определения выборки планируемого клинического исследования [23].

На основе предыдущих исследований, проведенных Rabelo et al. [18] и в нашей клинике [20], ожидаемая разница в частоте отеков между основной и контрольной группами составила 22 %. При мощности 80 % и уровне значимости 0,05 требовалась выборка из 28 участников в каждой группе (всего 56 пациентов). Окончательный размер выборки был увеличен до 62 участников, которые должны быть привлечены к участию в исследовании с учетом потенциального уровня исключения из исследования в 10 %.

Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., США). Качественные показатели представлялись абсолютными числами ( $n$ ) и процентами (%), для их анализа применялись критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Распределение количественных показателей оценивалось с применением критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. С учетом отклонения от нормального распределения для дальнейшего анализа использовались непараметрические тесты, данные которых были представлены в формате  $Me$  (Q1–Q3), где  $Me$  – медиана, Q1 – нижний квартиль,

Q3 — верхний квартиль. Для сравнения несвязанных совокупностей применялся критерий Манна — Уитни, связанных — критерий Уилкоксона. При множественном сравнении использовались критерии Краскела — Уоллиса и Фридмана соответственно. Критический уровень значимости —  $p < 0,05$

## Результаты исследования

С июня 2024 по январь 2025 г. 165 пациентов с диагнозом «хронический геморрой II–IV стадий» были госпитализированы для проведения хирургического лечения и прошли скрининг на соответствие критериям включения, 62 пациента были включены в исследование. Однако 1 пациент был потерян для дальнейшего наблюдения, 1 пациент не завершил протокол исследования (прекратил прием рекомендованного лечения). В результате в окончательный анализ были включены 60 пациентов (рис.).

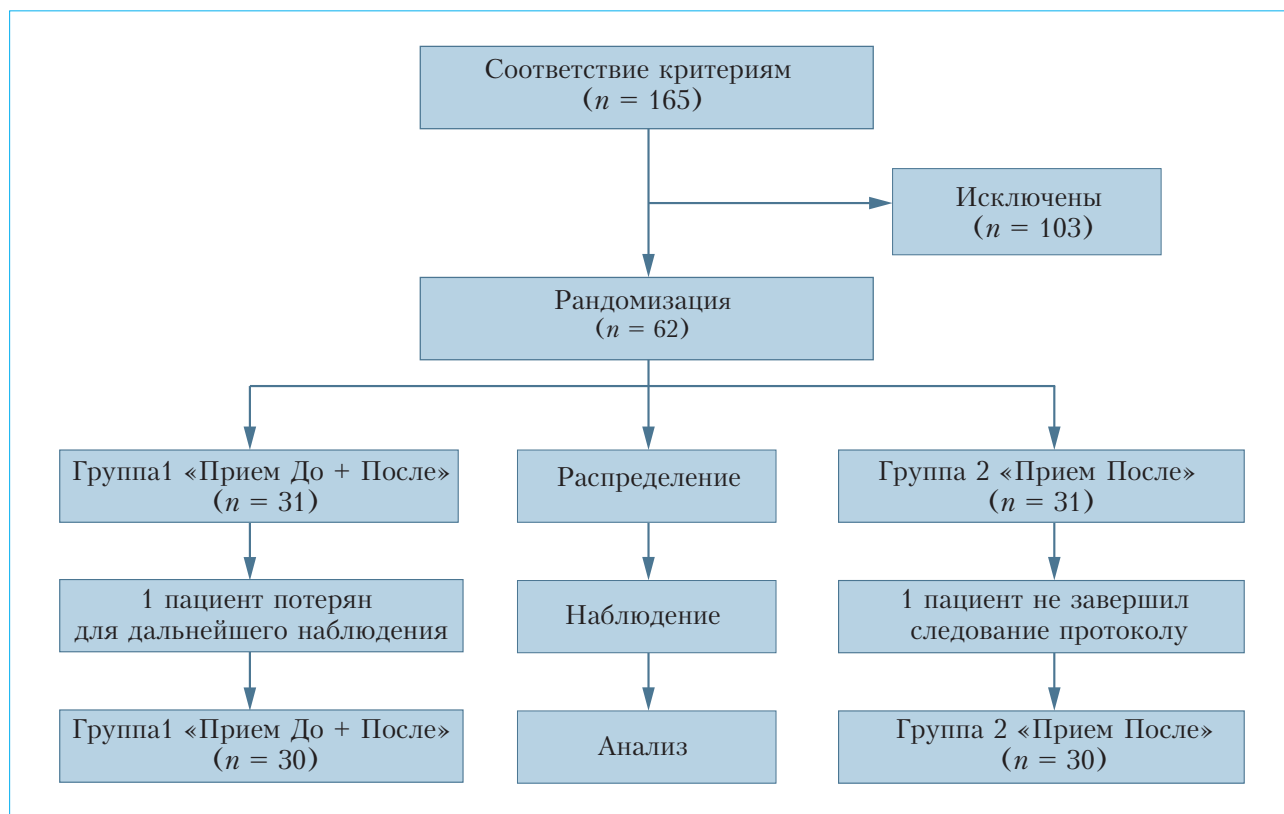
В таблице 1 представлена подробная характеристика пациентов, включенных в исследование. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, стадиям геморроидальной болезни и ее клиническим проявлениям.

Также не было отмечено значимых различий между группами по таким интраоперационным характеристикам, как вид анестезии, количество

удаленных узлов, появление боли после операции. Данные представлены в табл. 2.

Во время визитов пациентов с 1-го по 21-й послеоперационный день была зафиксирована статистически значимо меньшая частота развития отека оставшихся кожно-слизистых мостиков у пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой, где флеботоники до операции не назначались ( $p < 0,05$ ). Частота развития отека в 1-й основной группе составила 37 % в первый послеоперационный день по сравнению с 66 % во 2-й группе ( $p = 0,04$ ). Частота развития отека постепенно уменьшалась и к 21-му дню отмечалась только у 1 пациента (3 %) первой группы и у 7 пациентов (23 %) второй группы ( $p = 0,05$ ). При этом минимальные выделения, которые были допустимы ввиду наличия открытых ран в анальном канале, не имели существенных различий с 1-го по 7-й послеоперационный день, однако значимое уменьшение выделений в 1-й группе отмечалось на второй и третьей неделях после операции ( $p = 0,03$  и  $p = 0,02$  соответственно) (табл. 3).

Выраженность болевого синдрома, начиная с первых суток и в течение 2 недель после оперативного вмешательства, была достоверно меньше в 1-й группе, что может быть обусловлено меньшим отеком оставшихся кожно-слизистых мостиков. В таблице 4 представлена динамика болевого синдрома по шкале ВАШ. При этом не отмечено



**Рисунок.** Дизайн исследования  
**Figure.** Study design

**Таблица 1.** Характеристика пациентов  
**Table 1.** Patient characteristics

Показатели <i>Indicators</i>	Группа 1 (прием «До + После») <i>Group 1 (intake Before + After)</i>	Группа 2 (прием «После») <i>Group 2 (intake After)</i>	<i>p</i>
Пол / <i>Gender, n (%)</i>			
Мужчины / <i>Men</i>	12 (40 %)	11 (36,7 %)	1,0
Женщины / <i>Women</i>	18 (60 %)	19 (63,3 %)	
Возраст, годы / <i>Age, years</i>	48,9 ± 13,0	46,9 ± 12,4	0,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / <i>BMI, kg/m<sup>2</sup></i>	24,7 ± 3,7	25,2 ± 4,3	0,6
Стадия геморроидальной болезни / <i>Stage of hemorrhoidal disease</i>			
III стадия / <i>Stage III</i>	16 (47,1 %)	18 (52,9 %)	0,8
IV стадия / <i>Stage IV</i>	14 (53,8 %)	12 (46,2 %)	
Выделение крови при дефекации / <i>Bleeding during defecation</i>	24 (80 %)	22 (73,3 %)	0,7
Выпадение геморроидальных узлов / <i>Prolapse of hemorrhoids</i>	18 (60 %)	21 (70 %)	0,6
Время от начала заболевания до операции, мес. / <i>Time from disease onset to surgery, months</i>	108 [22,5–154,5]	138 [69–180]	0,24
Срок прослеженности, мес. / <i>Follow-up period, month</i>	3,4 ± 1,5	3,9 ± 1,3	0,1

**Таблица 2.** Интраоперационные и послеоперационные характеристики  
**Table 2.** Intraoperative and postoperative characteristics

Интраоперационные показатели / <i>Intraoperative indicators</i>	Группа 1 (прием «До+ После») <i>Group 1 (intake Before+After)</i>	Группа 2 (прием «После») <i>Group 2 (intake After)</i>	<i>p</i>
Вид анестезии / <i>Type of anesthesia, n (%)</i>			
Спинно-мозговая анестезия/ <i>Spinal anesthesia</i>	10 (33,3 %)	18 (60 %)	0,07
Перианальный блок / <i>Perianal block</i>	20 (66,7 %)	12 (40 %)	
Количество удаленных узлов / <i>Number of removed piles, n (%)</i>			
2 узла / <i>2 piles</i>	6	6	1,0
3 узла / <i>3 piles</i>	24	24	
Появление боли через ... часов после проведенного вмешательства / <i>Time to pain onset after intervention, hours</i>	6,8 ± 2,6	7,5 ± 2,8	0,31
Первый стул, сут. / <i>First stool, days</i>	2 [1–2]	2 [2–2]	0,81

статистической разницы в потребности пациентов в наркотических анальгетиках между группами в 1-е сутки оперативного вмешательства: 1-я группа – 1 пациент (3 %), 2-я группа – 2 пациента (7 %) ( $p = 1,000$ ). Отказ от приема пероральных анальгетиков в обеих группах происходил на 4-е сутки после операции ( $p = 0,4$ ).

Также группы были сравнимы между собой по наличию ранних послеоперационных осложнений: в обеих группах произошло по 1 эпизоду кровотечения ( $p = 1,000$ ) в раннем послеоперационном периоде, на 5-е и 7-е сутки после проведенного оперативного вмешательства, которые не потребовали повторного оперативного вмешательства. Кровотечение отмечалось из краев оставшихся кожно-слизистых мостиков после дефекации и было остановлено путем применения давящей повязки на перианальную кожу. Также среди осложнений тромбоз оставшихся кожно-слизистых

мостиков с 1-е по 5-е сутки послеоперационного периода развился у 4 (13 %) и 2 (7 %) пациентов, 1-й и 2-й группы соответственно ( $p = 0,67$ ).

### Отдаленные результаты

Среди осложнений в отдаленном послеоперационном периоде у одного пациента 1-й группы была выявлена хроническая незаживающая рана анального канала в области послеоперационной раны на 7 часах по условному циферблату при осмотре на 60-й день после операции, которая на фоне проводимой консервативной терапии, направленной на снижение тонуса сфинктера и ускорение эпителизации, в течение последующих 6 недель зажила вторичным натяжением. У одного пациента 2-й группы сформировался подкожно-подслизистый свищ прямой кишки в результате неправильно зажившей раны анального канала на 5 часах по условному циферблату.

**Таблица 3.** Отек оставшихся кожно-слизистых мостиков и выделения крови из анального канала после проведенной открытой геморроидэктомии

**Table 3.** Edema of remaining mucocutaneous bridges and bleeding from the anal canal after open hemorrhoidectomy

Время в сутках после операции <i>Time after surgery (days)</i>	Отек кожно-слизистых мостиков и выделения <i>Edema of mucocutaneous bridges and discharge</i>	Группа 1 (прием «До + После») <i>Group 1 (intake Before +After) N (%)</i>	Группа 2 (прием «После») <i>Group 2 (intake After) N (%)</i>	<i>p</i>
1-е сутки <i>Day 1</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	11 (37) 30 (100)	20 (66) 29 (97)	0,04 1,000
3-и сутки <i>Day 3</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	8 (27) 29 (97)	17 (57) 29 (7)	0,03 1,000
5-е сутки <i>Day 5</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	6 (20) 24 (80)	15 (50) 27 (90)	0,03 0,47
7-е сутки <i>Day 7</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	4 (13) 20 (67)	12 (40) 21 (70)	0,04 1,000
14-е сутки <i>Day 14</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	1 (3) 7 (23)	7 (23) 16 (53)	0,05 0,03
21-е сутки <i>Day 21</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	1 (3) 4 (13)	7 (23) 13 (43)	0,05 0,02
30-е сутки <i>Day 30</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	1 (3) 2 (7)	3 (10) 4 (13)	0,35 0,67
45-е сутки <i>Day 45</i>	Отек / <i>Edema</i> Выделения / <i>Discharge</i>	0 (0) 1 (3)	1 (3) 2 (7)	1,000 1,000

**Таблица 4.** Болевой синдром согласно ВАШ у пациентов после перенесенной открытой геморроидэктомии

**Table 4.** Pain syndrome according to VAS in patients after open hemorrhoidectomy

ВАШ / <i>VAS</i>	Группа 1 (прием «До + После») <i>Group 1 (intake Before+After)</i>	Группа 2 (прием «После») <i>Group 2 (intake After)</i>	<i>p</i>
1-е сутки / <i>Day 1</i>	5,4 ± 1,9	6,3 ± 1,4	0,04
2-е сутки / <i>Day 2</i>	4,5 ± 1,8	5,7 ± 1,6	0,007
3-и сутки / <i>Day 3</i>	4,1 ± 1,6	5,3 ± 1,6	0,004
5-е сутки / <i>Day 5</i>	3,3 ± 1,4	4,4 ± 1,7	0,01
7-е сутки / <i>Day 7</i>	3,0 ± 1,3	3,9 ± 1,9	0,03
10-е сутки / <i>Day 10</i>	3 [2–3]	3 [2–4]	0,04
14-е сутки / <i>Day 14</i>	2 [1–3]	3 [2–4]	0,01
21-е сутки / <i>Day 21</i>	1,5 ± 1,3	2,3 ± 1,7	0,05
30-е сутки / <i>Day 30</i>	1 [0–1]	1 [0–2]	0,05
45-е сутки / <i>Day 45</i>	0 [0–1]	1 [0–1]	0,14

Пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объеме иссечения заднего подкожно-подслизистого свища. Рана зажила с полной эпителизацией вторичным натяжением в течение 46 дней после проведенного оперативного вмешательства.

При осмотре пациентов на 60-й день после операции остаточные перианальные бахромки, мешающие гигиене, приносящие дискомфорт, определялись у 2 (7 %) пациентов 1-й группы и 5 пациентов (17 %) 2-й группы ( $p = 0,4$ ).

В таблице 5 представлены отдаленные результаты наблюдения, а также результаты опросника

SF-36 на 30-й день после проведенного оперативного вмешательства.

У пациентов 1-й группы, которым назначались флеботоники и до, и после геморроидэктомии, в сравнении с пациентами 2-й контрольной группы отмечалось более быстрое возвращение к ежедневной физической активности, а также достоверно более быстрое заживление послеоперационных ран, что подтверждается результатами опросника SF-36 по таким показателям, как социальное функционирование, психическое здоровье и физическое функционирование, а также общее состояние здоровья (табл. 5).

**Таблица 5.** Послеоперационные результаты и показатели качества жизни  
**Table 5.** Postoperative outcomes and quality of life indicators

Характеристики / <i>Characteristics</i>	Группа 1 (прием «До + После») / <i>Group 1 (intake Before+After)</i>	Группа 2 (прием «После») / <i>Group 2 (intake After)</i>	<i>p</i>
Возвращение к ежедневной физической активности, день / <i>Return to daily physical activity, day</i>	15,7 ± 3,9	19,9 ± 4,9	0,001
Заживление послеоперационных ран, день / <i>Healing of postoperative wounds, day</i>	39,1 ± 6,9	42,5 ± 5,7	0,04
Физическое функционирование / <i>Physical Functioning (PF)</i>	78,4 ± 12,9	53,8 ± 21,7	<0,05
Роль физическое функционирование, обусловленное физическим состоянием / <i>Role-Physical (RP)</i>	84,1 ± 15,7	34,3 ± 23,0	<0,05
Роль эмоциональное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / <i>Role-Emotional (RE)</i>	86,4 ± 13,2	40,7 ± 22,9	<0,05
Жизненная активность / <i>Vitality (VT)</i>	80 [75–90]	60 [49–70]	<0,05
Психическое здоровье / <i>Mental Health (MH)</i>	83,3 ± 8,5	60,5 ± 9,3	<0,05
Социальное функционирование / <i>Social Functioning (SF)</i>	80,0 ± 11,5	52,1 ± 18,9	<0,05
Интенсивность боли / <i>Bodily Pain (BP)</i>	18,2 ± 4,9	20,9 ± 9,5	0,178
Общее состояние здоровья / <i>General Health (GH)</i>	78,1 ± 8,9	62,1 ± 11,9	<0,05

В ходе проведения данного клинического исследования не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных с приемом флеботоников.

## Обсуждение

В настоящее время геморроидэктомия остается радикальным оперативным вмешательством для пациентов с III–IV стадиями геморроидальной болезни, которая, с одной стороны, характеризуется низкой частотой рецидивов заболевания, а с другой — связана с выраженным болевым синдромом и дискомфортом в области послеоперационных ран в послеоперационном периоде. Среди осложнений раннего послеоперационного периода наиболее часто встречаются кровотечение, тромбоз и отек оставшихся кожно-слизистых мостиков. При этом в течение первой фазы раневого процесса отек оставшихся кожно-слизистых мостиков может не только привести к усилению болевого синдрома и ухудшить качество жизни пациента, но и в дальнейшем оказать влияние на заживление ран и возникновение отдаленных послеоперационных осложнений.

Так, в единичных исследованиях показано, что отек кожно-слизистых мостиков является достаточно распространенным осложнением и в послеоперационном периоде достигает практически 100 % к 7-м суткам после операции. Ранее проведенное нами исследование показало, что на фоне применения флавоноидов МОФФ регистрируется

достоверное снижение частоты отека до 36 % к 7-м суткам и 12 % к 14-м суткам в группе пациентов, которым назначались флеботоники после геморроидэктомии [20]. При этом, согласно данному исследованию, применение комбинации флавоноидов “гесперидин (100 мг) + диосмин (900 мг)” до и после операции позволяет снизить частоту развития отека кожно-слизистых мостиков еще более значительно и статистически достоверно: до 13 % к 7-м суткам ( $p = 0,04$ ) и до 3 % к 14-м суткам ( $p = 0,05$ ) после операции в сравнении с группой применения флавоноидов только в послеоперационном периоде.

F. La Torre et al. в своем исследовании продемонстрировали, что добавление к стандартной антибактериальной терапии микронизированной очищенной флавоноидной фракции в послеоперационном периоде не только способствует уменьшению тенезмов, выделений, кровотечений, но и уменьшает болевой синдром в раннем послеоперационном периоде [19]. Мы получили схожие данные, свидетельствующие о статистически значимом уменьшении количества выделений в послеоперационном периоде начиная с 14-х по 21-е сутки у первой основной группы пациентов, получающих терапию флеботониками и до, и после операции, что может быть обусловлено как меньшим отеком, так и более быстрым стиханием воспалительных изменений и уменьшением экссудации в ранах.

Согласно последнему метаанализу, включающему 10 публикаций и 775 пациентов, применение

флавоноидов после геморроидэктомии способствует снижению болевого синдрома и кровотечений в послеоперационном периоде [24]. В нашем исследовании мы получили доказательство того, что применение комбинации флавоноидов “гесперидин (100 мг) + диосмин (900 мг)” до оперативного вмешательства и после способствует достоверно большему снижению болевого синдрома вплоть до 14-го дня ( $p = 0,01$ ) послеоперационного периода в сравнении с группой применения флавоноидов только после операции.

Применение флавоноидов в качестве «мостика к хирургии» при прогрессивных стадиях геморроидальной болезни продемонстрировано в публикации R. Orefice et al., где пациенты применяли МОФФ или сублингвальную наноэмульсию флавоноидов в течение 4 недель. В обеих группах отмечена положительная динамика в отношении отека, выделений и симптомов воспаления. Также у 60 % пациентов удовлетворенность от проводимой терапии отмечена как «хорошая». Побочных эффектов выявлено не было. Таким образом, авторами сделан вывод, что предоперационная терапия флеботониками является безопасной и позволяет улучшить клиническое состояние пациента перед операцией [22].

В публикации M. Chiaretti et al. проведено сравнение трех групп пациентов, которые на предоперационном этапе принимали стандартную терапию, флавоноиды или центеллу, которые стимулируют синтез коллагена и внеклеточного матрикса и обладают ангиопротективными свойствами, с последующим выполнением геморроидэктомии. Кроме того, установлено, что у пациентов, принимающих флавоноиды до оперативного вмешательства, отмечалось изменение геморроидальных узлов в виде развития диффузного фиброза, уменьшения количества сосудов и уменьшения их объема [25].

В ранее проведенном нами исследовании было отмечено формирование остаточных перианальных

бахромок у 16 % пациентов на фоне применения МОФФ после операции в сравнении со стандартным протоколом ведения (без приема МОФФ). При этом в нашем исследовании начало терапии комбинацией флавоноидов “гесперидин (100 мг) + диосмин (900 мг)” до и после операции также позволило снизить частоту встречаемости остаточных перианальных бахромок до 7 % к 60-му дню после оперативного вмешательства в сравнении с группой, где гесперидин (100 мг) + диосмин (900 мг) пациенты применяли только после операции (17 % встречаемости остаточных перианальных бахромок к 60-му дню после операции,  $p = 0,4$ ).

### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования, прежде всего, является одноцентровой характер исследования: определенный протокол послеоперационного ведения пациентов, а также определенная техника хирургического вмешательства, которая может различаться в разных лечебных учреждениях. Кроме того, открытый характер исследования мог косвенно повлиять на оценку пациентами качества жизни. Проведение многоцентрового и двойного слепого исследования с включением в него групп, принимающих плацебо, согласно обеим схемам лечения, позволило бы более достоверно ответить на вопрос об эффективности применяемого лечения.

### Выводы

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения флеботоника гесперидина (100 мг) в сочетании с диосмином (900 мг) до и после операции по сравнению с применением только в послеоперационном периоде у пациентов с ГБ, которым планируется проведение открытой геморроидэктомии, в отношении профилактики развития отека кожно-слизистых мостиков и уменьшения болевого синдрома.

### Литература / References

- Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B., Abritsova M.V. Влияние методов лечения на качество жизни пациентов с геморроидальной болезнью. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(1):68–80. [Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B., Abritsova M.V. Influence of treatment methods on quality of life of patients with hemorrhoidal disease. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2022;19(1):68–80. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-68-80
- Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Консервативная терапия геморроя. Альтернатива хирургическим методам или составляющая часть? Результаты программы “CHORUS”. *Колопроктология*. 2018;35(1):27–35. [Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Conservative treatment of hemorrhoids. An alternative to surgical methods or components? Chorus program results. *Koloproktologia*. 2018;35(1):27–35. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-1-27-35
- Nelson R.L., Abcarian H., Davis F.G., Persky V. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(4):341–4. DOI: 10.1007/BF02054218
- Garg P., Singh P. Adequate dietary fiber supplement and TONE can help avoid surgery in most patients with advanced hemorrhoids. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(2):92–6. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02364-9
- Garg P., Tulina I., Ren D.L., Bhattacharya K., Yagnik V.D., Mahak G. TONEFACT: Can even advanced hemorrhoids be treated without surgery? A paradigm shift in the management of hemorrhoids. *World J Gastrointest Surg*. 2025;17(7):107099. DOI: 10.4240/wjgs.v17.i7.107099
- Johanson J.F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990;98(2):380–6. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90828-o
- Yeo D., Tan K.Y. Hemorrhoidectomy – making sense of the surgical options. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16976–83. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16976
- Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9245–52. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9245
- Aibuedefe B., Kling S.M., Philp M.M., Ross H.M., Poggio J.L. An update on surgical treatment of hemorrhoidal

- disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(9):2041–9. DOI: 10.1007/s00384-021-03953-3
10. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Геморрой», 2024. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Hemorrhoids”, 2024 (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/178\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/178_2)
  11. *Serafini M., Peluso I., Raguzzini A.* Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):273–8. DOI: 10.1017/S002966511000162X
  12. *Davis B.R., Lee-Kong S.A., Migaly J., Feingold D.L., Steele S.R.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):284–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001030
  13. *Berkoz M.* Diosmin suppresses the proinflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages via NF- $\kappa$ B and MAPKs signal pathways. *Gen Physiol Biophys.* 2019;38(4):315–24. DOI: 10.4149/gpb\_2019010
  14. *Shalkami A.S., Hassan M., Bakr A.G.* Anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic activity of diosmin in acetic acid-induced ulcerative colitis. *Hum Exp Toxicol.* 2018;37(1):78–86. DOI: 10.1177/0960327117694075
  15. *Choi I.Y., Kim S.J., Jeong H.J., Park S.H., Song Y.S., Lee J.H., et al.* Hesperidin inhibits expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and inflammatory cytokine production from mast cells. *Mol Cell Biochem.* 2007;305(1–2):153–61. DOI: 10.1007/s11010-007-9539-x
  16. *Шлык Е.В., Хайтоович Е.Д.* Собственные клинко-фармакологические эффекты гесперидина в лечении хронических заболеваний вен. *Лечебное дело.* 2023;4:17–31. [Shikh E.V., Haitovich E.D. Original clinical and pharmacological effects of hesperidin in the treatment of chronic venous diseases. *Lechebnoye delo.* 2023;4:17–31 (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-13018
  17. *Godeberge P., Sheikh P., Lohsiriwat V., Jalife A., Shelygin Y.* Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. *J Comp Eff Res.* 2021;10(10):801–13. DOI: 10.2217/ce-2021-0038
  18. *Rabelo F.E.F., Lacerda-Filho A., Mansur E.S., de Oliveira F.H., de Queiroz F.L., Franca-Neto P.R., et al.* Benefits of flavonoid and metronidazole use after excisional hemorrhoidectomy: a randomized double-blind clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2021;25(8):949–55. DOI: 10.1007/s10151-021-02465-0
  19. *La Torre F., Nicolai A.P.* Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: Results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(5):704–10. DOI: 10.1007/s10350-003-0119-1
  20. *Medkova Y.S., Tulina I., Yudina V., Abdullaev R., Shcherbakova V., Novikov I., et al.* Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in the posthemorrhoidectomy period trial: Open-label randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(6):826–33. DOI: 10.1097/DCR.0000000000003211
  21. *Тумов А.Ю., Нехрикова С.В., Веселов А.В.* Медикаментозная терапия в лечении послеоперационных ран промежности и анального канала. *Колонпроктология.* 2018;1:7–12. [Titov A.Yu., Nekhrikova S.V., Veselov A.V. Medicament therapy in the treatment of postoperative wounds perineum and anal canal. *Koloproktologia.* 2018;1:7–12 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-1-7-12
  22. *Orefice R., Litta F., Parello A., De Simone V., Campenni P., Marra A.A., et al.* A Prospective study on the efficacy of two different phlebotonic therapies as a bridge to surgery in patients with advanced hemorrhoidal disease. *J Clin Med.* 2021;10(8):1549. DOI: 10.3390/jcm10081549
  23. *Wang X., Ji X.* Sample size estimation in clinical research. *Chest.* 2020;158(1S):S12–20. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.010
  24. *Pitesa R., Yuen W.Y.R., Hill A.G.* Flavonoids and post haemorrhoidectomy recovery: A systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2024;94(9):1480–90. DOI: 10.1111/ans.19116
  25. *Chiaretti M., Fegatelli D.A., Pappalardo G., Venti M.D.S., Chiaretti A.I.* Comparison of centella with flavonoids for treatment of symptoms in hemorrhoidal disease and after surgical intervention: A randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):8009. DOI: 10.1038/s41598-020-64772-0

### Сведения об авторах

**Шлык Дарья Дмитриевна\*** — 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: [shlikdarya@gmail.com](mailto:shlikdarya@gmail.com); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

**Кырмагенова Дарья Дамниновна** — ординатор 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: [dasha.kyrmygenova@mail.ru](mailto:dasha.kyrmygenova@mail.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1682-7028>

**Журковский Виктор Игоревич** — кандидат медицинских наук, ассистент 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).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

### Information about the authors

**Darya D. Shlyk\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: [shlikdarya@gmail.com](mailto:shlikdarya@gmail.com); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

**Darya D. Kyrmygenova** — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: [dasha.kyrmygenova@mail.ru](mailto:dasha.kyrmygenova@mail.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1682-7028>

**Victor I. Zhurkovskiy** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: zhurkovskiy@kkmx.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6523>

**Горова Ирина Эдуардовна** — ассистент 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: gorovaya@kkmx.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-7451>

**Нековаль Валерий Михайлович** — кандидат медицинских наук, ассистент 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: nekoval@kkmx.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

**Царьков Петр Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Царьков П.В.

**Сбор и обработка материалов:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Журковский В.И., Горова И.Э.

**Статистическая обработка:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Нековаль В.М.,

**Написание текста:** Шлык Д.Д., Журковский В.И., Горова И.Э.

**Редактирование:** Шлык Д.Д., Нековаль В.М., Царьков П.В.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Шлык Д.Д.

Contact information: zhurkovskiy@kkmx.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6523>

**Irina E. Gorovaia** — Assistant Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: gorovaya@kkmx.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-7451>

**Valery M. Nekoval** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nekoval@kkmx.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

**Petr V. Tsarkov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tsarkov@kkmx.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Tsarkov P.V.

**Collection and processing of the material:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Zhurkovsky V.I., Gorovaia I.E.

**Statistical processing:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Nekoval V.M.

**Writing of the text:** Shlyk D.D., Zhurkovsky V.I., Gorovaia I.E.

**Editing:** Shlyk D.D., Nekoval V.M., Tsarkov P.V.

**Proof checking and approval with authors:** Shlyk D.D.

Поступила: 02.10.2025 Принята: 02.12.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
Submitted: 02.10.2025 Accepted: 02.12.2025 Published: 20.12.2025



# Efficacy of Phlebotonics in the Perioperative Period for Open Hemorrhoidectomy: A Single-Center Randomized Clinical Trial

Darya D. Shlyk\*, Darya D. Kyrmygenova, Victor I. Zhurkovskiy, Irina E. Gorovaia, Valery M. Nekoal, Petr V. Tsarkov

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

**Background.** The use of phlebotonics in the postoperative period after hemorrhoidectomy has already proven effective in preventing postoperative complications. However, the initiation of phlebotonics in the preoperative period is covered in only a few publications in modern literature.

**Aim:** to evaluate the effect of phlebotonics on the postoperative course after open hemorrhoidectomy for stage II–IV haemorrhoidal disease when used both before and after surgery.

**Material and methods.** The study was a randomized controlled trial and included 60 patients with stage III–IV haemorrhoidal disease: in the main group ( $n = 30$ ), phlebotonics (hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg, Venarus®) were started 10 days before surgery at a dosage of 1000 mg once daily and continued after surgery according to the scheme: 1000 mg twice daily on days 1–7, then 1000 mg once daily on days 8–14; in the control group ( $n = 30$ ), phlebotonics were started only after surgery and administered according to the protocol for acute hemorrhoids. The primary endpoint was the frequency of edema and thrombosis of the mucocutaneous bridges by day 14 after surgery. Secondary endpoints were pain intensity according to the VAS, the presence of postoperative bleeding, the patient's quality of life according to the validated SF-36 questionnaire, the speed of postoperative wound healing, and the time to return to daily physical activity.

**Results.** The groups were comparable in terms of baseline characteristics; no significant differences in age, sex, BMI, disease stage, or main clinical manifestations of haemorrhoidal disease were recorded. Edema of the mucocutaneous bridges in the main group by day 21 after surgery was significantly lower compared to the control group ( $p = 0.05$ ). No significant differences in bleeding between days 1 and 7 postoperatively were noted between the groups; however, a statistically significant reduction in discharge in the main group was observed in the second and third weeks after surgery ( $p = 0.03$  and  $p = 0.02$ , respectively). The intensity of pain, starting from the first day and throughout the three weeks after surgery, was significantly lower in the main group ( $p \leq 0.05$ ). Patients in the main group had a faster return to daily physical activity and significantly faster healing of postoperative wounds, confirmed by the SF-36 questionnaire results in terms of social functioning, mental health, physical functioning, and general health ( $p = 0.05$ ). On day 60 after surgery, residual perianal skin tags causing hygiene issues and discomfort were found in only 2 (7 %) patients of the first main group and 5 patients (17 %) of the second group ( $p = 0.4$ ).

**Conclusions.** The use of phlebotonics in patients before and after open hemorrhoidectomy, compared to use only in the postoperative period, demonstrates statistically significant efficacy in preventing the development of edema of the mucocutaneous bridges and reducing pain syndrome.

**Keywords:** hemorrhoids, hemorrhoidal disease, phlebotonics, Venarus®, hesperidin+diosmin

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

**For citation:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Zhurkovskiy V.I., Gorovaia I.E., Nekoal V.M., Tsarkov P.V. Efficacy of Phlebotonics in the Perioperative Period for Open Hemorrhoidectomy: A Single-Center Randomized Clinical Trial. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1849-5155>

## Эффективность применения флеботоников в периоперационном периоде при выполнении открытой геморроидэктомии: одноцентровое рандомизированное клиническое исследование

Д.Д. Шлык\*, Д.Д. Кырмыгенова, В.И. Журковский, И.Э. Гороваия, В.М. Нековал, П.В. Царьков  
*И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*

**Актуальность.** Применение флеботоников в послеоперационном периоде при проведении геморроидэктомии уже доказало свою эффективность в отношении профилактики послеоперационных осложнений. Однако начало применения флеботоников в предоперационном периоде в современной литературе освещено в единичных публикациях.

**Цель исследования:** оценить влияние флеботоников на течение послеоперационного периода после открытой геморроидэктомии с III–IV стадиями геморроидальной болезни в случае применения до и после оперативного вмешательства.

**Материал и методы.** Исследование носило рандомизированный контролируемый характер и включало 60 пациентов с III–IV стадиями геморроидальной болезни: в основной группе ( $n = 30$ ) начало применения флеботоников — гесперидин 100 мг + диосмин 900 мг (препарат «Венарус®») начиналось за 10 дней до операции в дозировке 1000 мг в сутки и продолжалось после операции по схеме: 1000 мг 2 раза в день 1–7-й день, затем 1000 мг 1 раз в день 8–14-й день; в контрольной группе ( $n = 30$ ) применение флеботоников начиналось только после операции и проводилось по схеме лечения острого геморроя. Первичная конечная точка — частота отека и тромбоза кожно-слизистых мостиков к 14-му дню после операции. Вторичными конечными точками были выраженность болевого синдрома по ВАШ, наличие выделения крови после операции, качество жизни пациентов согласно валидированному опроснику SF-36, скорость заживления послеоперационных ран и возвращения пациентов к ежедневной физической активности.

**Результаты.** Группы были сопоставимы по основным характеристикам, достоверных различий по возрасту, полу, ИМТ, стадии заболевания и основным клиническим проявлениям геморроидальной болезни зафиксировано не было. Отек кожно-слизистых мостиков в основной группе к 21-му дню после операции был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,05$ ). Достоверных различий по выделению крови с 1-го по 7-й послеоперационный день между группами отмечено не было, однако статистически значимое уменьшение выделений в основной группе отмечалось на второй и третьей неделях после операции ( $p = 0,03$  и  $p = 0,02$  соответственно). Выраженность болевого синдрома начиная с первых суток и в течение 3 недель после оперативного вмешательства была достоверно меньше в основной группе ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов основной группы отмечалось более быстрое возвращение к ежедневной физической активности, а также достоверно более быстрое заживление послеоперационных ран, что подтверждается результатами опросника SF-36 по таким показателям, как социальное функционирование, психическое здоровье и физическое функционирование, а также общее состояние здоровья ( $p = 0,05$ ). На 60-й день после операции остаточные перианальные бахропки, мешающие гигиене и приносящие дискомфорт, определялись лишь у 2 (7 %) пациентов первой основной группы и 5 пациентов (17 %) второй группы ( $p = 0,4$ ).

**Выводы.** Применение флеботоников у пациентов до и после операции открытой геморроидэктомии по сравнению с применением флеботоников только в послеоперационном периоде демонстрирует свою статистически значимую эффективность в отношении профилактики развития отека кожно-слизистых мостиков и уменьшения болевого синдрома.

**Ключевые слова:** геморрой, геморроидальная болезнь, флеботоники, гесперидин+диосмин

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

**Для цитирования:** Шлык Д.Д., Кыргыгенова Д. Д. Журковский В.И., Горвая И.Э., Нековаль В.М., Царьков П.В. Эффективность применения флеботоников в периоперационном периоде при выполнении открытой геморроидэктомии: одноцентровое рандомизированное клиническое исследование. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-1849-5155>

## Relevance

Ranking 4th in prevalence among gastrointestinal diseases, haemorrhoidal disease (HD) primarily affects the working-age population aged 45–65 years, which not only reduces quality of life but also leads to significant economic losses [1, 2]. Treatment of HD traditionally begins with conservative methods at the outpatient stage and includes lifestyle modification, dietary adjustments, and stool normalization [3, 4]. These measures can achieve significant improvement in the course of the disease; however, up to 30 % of patients require surgical treatment [5, 6]. Despite a wide range of minimally invasive procedures (laser vaporization, latex ligation, sclerotherapy, etc.), hemorrhoidectomy (HE) in various modifications remains the most radical and effective operation for stage III–IV HD [7, 8]. Although HE demonstrates a low recurrence rate (up to 5 %), it is also characterized, according to a meta-analysis including 14 different interventions for haemorrhoidal

disease treatment, by significant pain and a long rehabilitation period [9]. On the one hand, the severity of postoperative pain depends on factors such as surgical technique and internal anal sphincter spasm in response to intra-anal trauma. On the other hand, it depends on the wound process, one manifestation of which may be the development of edema of the remaining mucocutaneous bridges, which can significantly reduce patients' quality of life.

For the prevention and treatment of the consequences of HE, according to clinical guidelines, the use of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs and applications with local anesthetics are recommended in the postoperative period for pain relief [10].

Another group of drugs that have proven effective in treating both acute and chronic hemorrhoids are flavonoid-based phlebotonics, which have venotonic, anti-inflammatory, and lymph-drainage effects that

help improve microcirculation, reduce venous congestion, and decrease tissue edema [10–12]. The mechanism of pain reduction and decreased inflammation is related to the pharmacological effects of hesperidin and diosmin, which are most commonly used in clinical practice. In particular, hesperidin is characterized by its pronounced antioxidant, anti-inflammatory, and endothelial protective properties, while diosmin has a venotonic effect and is also anti-inflammatory, reducing the production of inflammatory enzymes (nitric oxide NO, prostaglandins, interleukins, and tumor necrosis factor). In a number of studies, hesperidin has also been recorded to have an effect of eliminating free radicals that form in response to trauma during surgical intervention [13–16].

It has been proven that the use of flavonoids, including micronized purified flavonoid fraction (MPFF), can eliminate or significantly reduce such manifestations of HD as bleeding, pain, discomfort, and itching during conservative treatment, and after surgical interventions — prevent the development of edema and thrombosis of the remaining mucocutaneous bridges [17–21].

However, only a few studies confirm the need for using phlebotonics in the preoperative period to reduce the frequency of postoperative complications [17, 22].

#### **Aim of the study**

To evaluate the effect of phlebotonics on the postoperative course after open hemorrhoidectomy in patients with stage III and IV hemorrhoidal disease when initiated both before and after surgery.

## **Material and methods**

### **Study design**

A prospective, single-center, open-label, randomized study was conducted and approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University (Minutes of Meeting No. 15-24 dated 06.06.2024).

The study included patients over 18 years old with a confirmed diagnosis of chronic combined hemorrhoids stage III–IV, scheduled for open hemorrhoidectomy at the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery (Sechenov University), who had no history of phlebotonic use within the previous 3 months and had no allergy to the drug components.

Exclusion criteria were: the presence of other anorectal diseases (fissure, rectal fistula), previous anorectal surgeries including minimally invasive ones, inflammatory bowel disease, as well as coagulopathy, immunosuppression, intolerance to any of the drug components, and those with

concomitant diseases rated as Class II–IV according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification scale.

Patients were excluded from the study if:

1. they were missing for follow-up.
2. they refused to continue participation in the study.
3. it was impossible to perform the surgery as planned.

All patients provided written informed consent and could refuse to participate in the study without giving any reasons.

Patients were randomly divided into two groups in a 1:1 ratio using computer-generated allocation sequences, which were concealed from the investigators until patients were enrolled. After obtaining informed consent, patients were assigned unique identification numbers, and envelopes with group allocation information were prepared in advance by an independent specialist. Then, at the outpatient visit, patients enrolled in Group 1 (Intake Before + After) were recommended to start phlebotonics (hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg) according to the following scheme: 1000 mg once daily after meals in the morning, starting 10 days before surgery.

Patients included in Group 2 (Intake After) did not receive additional phlebotonic therapy at the preoperative stage.

All patients were recommended a high-fiber diet and sufficient fluid intake throughout the day, calculated as 30 mL/kg (1.5–2.0 liters per day), starting 10 days before surgery.

### **Primary and secondary endpoints**

The primary endpoint of the study was the presence of edema and thrombosis in at least one of the postoperative wounds on day 14 after surgery. An independent coloproctologist not involved in the surgery assessed the presence or absence of edema of the mucocutaneous bridges on days 1, 3, 5, 7, 14, 21, 30, and 45 by examining the perianal area without digital examination and/or using an anoscope.

Secondary endpoints:

1. Edema of mucocutaneous bridges on postoperative days 1, 3, 5, 7, 10, 21, 30, 45;
2. Pain intensity according to the Visual Analog Scale (VAS) on postoperative days 1, 2, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 45, and 60;
3. Discharge on postoperative days 1, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 45 (minimal blood and/or serous discharge from the anal canal / spotting on underwear);
4. Postoperative complications (bleeding, thrombosis of remaining mucocutaneous bridges, fistula formation, chronic non-healing wound);
5. Quality of life assessment using the SF-36 scale 30 days after surgery;

6. Need for narcotic analgesics and cessation of regular oral analgesic intake;
7. Time to return to daily activity (days);
8. Healing of postoperative wounds (days);
9. Presence of residual perianal skin tags causing discomfort and hygiene issues by day 60 after surgery.

### Surgical intervention

All patients underwent elective open hemorrhoidectomy using a standardized technique involving removal of 2–3 haemorrhoidal piles: each haemorrhoidal pile was sequentially grasped with an Allis clamp and pulled outward beyond the anal canal. Using a pointed scalpel, the skin was incised at the transition of the anoderm to the perianal skin in a triangular shape. Then, using monopolar electrocautery in “Cut” mode, 20 Watts, the haemorrhoidal pile was dissected up to the vascular pedicle without damaging the underlying external and internal sphincters. Then, with reduced traction, the vascular pedicle was transected using a Ligasure device above the dentate line. The nodes at the 7 and 11 o'clock positions of the conventional clock face were removed similarly, preserving mucocutaneous bridges at least 5 mm wide.

Surgery was performed under spinal or local perianal anesthesia (perianal block) with the use of sedatives (at the patient's request).

The postoperative management protocol for patients was as follows:

1. Oral water intake of at least 1.5–2.0 liters per day (for at least 30 days).
2. Fiber-based diet with added herbal stool softeners (e.g., psyllium [for at least 30 days]).
3. Warm sitz baths for 5 minutes 3 times a day (from day 3 to day 30).
4. Ketoprofen orally 100 mg twice daily (for the first 7 days, as needed).
5. Topical 0.3 % nifedipine gel (for the first 14 days).
6. Phlebotonics (hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg) – prescribed according to the patient's randomization into the first main or second control group.

If a patient was randomized at the outpatient visit into the first main group (Intake Before + After), phlebotonic intake started before surgery and continued after according to the following scheme: 10 days before surgery: 1000 mg once daily, morning after meals; after surgery: days 1–10: 1 tablet twice daily after meals; then days 11 to 21: 1000 mg, morning after meals.

Patients in the second group (Intake After) received treatment according to the standard clinic protocol: starting from the day of surgery, take

1000 mg three times daily for 4 consecutive days, then 1000 mg twice daily for 3 days, and then 1000 mg once daily for the remaining 23 days.

Thus, only the phlebotonic administration scheme was changed, without a significant decrease or increase in the total drug amount or duration of use.

After surgery, patients stayed in the clinic for 1 week and were under careful daily observation; thereafter, at each outpatient visit on postoperative days 14, 21, 30, 45, and 60, patients were asked about compliance.

### Statistical analysis

Sample size calculation was performed using a specialized online calculator designed for determining the sample size of a planned clinical study [23].

Based on previous studies conducted by Rabelo et al. [18] and in our clinic [20], the expected difference in edema frequency between the main and control groups was 22 %. With 80 % power and a significance level of 0.05, a sample of 28 participants in each group (total 56 patients) was required. The final sample size was increased to 62 participants to be recruited, accounting for a potential 10 % exclusion rate.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., USA). Qualitative indicators were presented as absolute numbers ( $n$ ) and percentages (%), analyzed using Pearson's Chi-square test and Fisher's exact test. The distribution of quantitative indicators was assessed using the Shapiro – Wilk and Kolmogorov – Smirnov tests. Given the deviation from normal distribution, nonparametric tests were used for further analysis, with data presented in the format  $Me$  (Q1–Q3), where  $Me$  is the median, Q1 is the lower quartile, Q3 is the upper quartile. The Mann – Whitney test was used for comparing unrelated sets, and the Wilcoxon test for related sets. The Kruskal – Wallis and Friedman tests were used for multiple comparisons, respectively. The critical level of significance was  $p < 0.05$ .

### Research results

From June 2024 to January 2025, 165 patients diagnosed with chronic hemorrhoids stage III–IV were hospitalized for surgical treatment and screened for inclusion criteria; 62 patients were enrolled in the study. However, 1 patient was lost to follow-up, and 1 patient did not complete the study protocol (stopped taking the recommended treatment). Consequently, 60 patients were included in the final analysis (Fig.).

Table 1 presents detailed characteristics of the patients included in the study. The groups were comparable in age, sex, BMI, stages of hemorrhoidal disease, and its clinical manifestations.

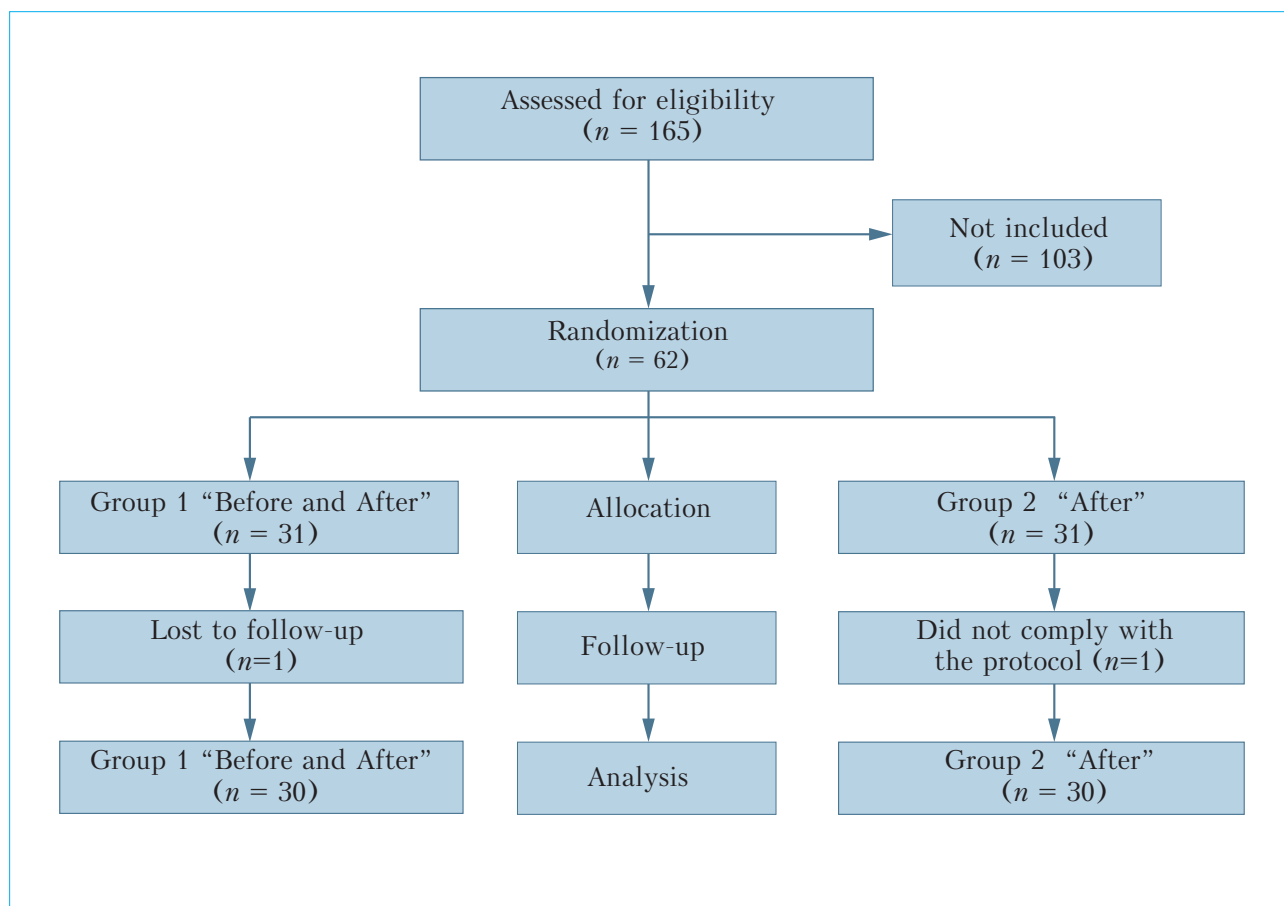
No significant differences were noted between the groups in intraoperative characteristics such as type of anesthesia, number of removed bundles, or time to pain onset after surgery. Data are presented in Table 2.

During patient visits from the 1st to the 21st postoperative day, a statistically significantly lower frequency of edema development in the remaining mucocutaneous bridges was recorded in patients of the main group compared to the second control group, where phlebotonics were not prescribed before surgery ( $p < 0.05$ ). The frequency of edema in Group 1 was 37 % on the first postoperative day compared to 66 % in Group 2 ( $p = 0.04$ ). The frequency of edema gradually decreased and by day 21 was noted only in 1 patient (3 %) of Group 1 and 7 patients (23 %) of Group 2 ( $p = 0.05$ ). Minimal discharge, acceptable due to open wounds in the anal canal, did not show significant differences from day 1 to day 7 postoperatively; however, a significant reduction

in discharge in Group 1 was noted in the second and third weeks after surgery ( $p = 0.03$  and  $p = 0.02$ , respectively) (Table 3).

The intensity of pain, starting from the first day and throughout the two weeks after surgery, was significantly lower in Group 1, which may be due to less edema in the remaining mucocutaneous bridges. Table 4 shows the dynamics of pain syndrome according to VAS (Table 4). No statistical difference was noted in the need for narcotic analgesics between the groups on day 1 after surgery: Group 1 – 1 patient (3 %), Group 2 – 2 patients (7 %) ( $p = 1.000$ ). Cessation of regular oral analgesic intake occurred on day 4 after surgery in both groups ( $p = 0.4$ ).

The groups were also comparable in terms of early postoperative complications: in both groups, 1 episode of bleeding occurred ( $p = 1.000$ ) in the early postoperative period, on days 5 and 7 after surgery, which did not require reoperation. Bleeding occurred from the edges of the remaining mucocutaneous bridges after defecation and was stopped by applying a pressure bandage to the perianal skin. Also among complications, thrombosis of the remaining mucocutaneous bridges



**Figure.** Study design

**Рисунок.** Дизайн исследования

**Table 1.** Patient characteristics**Таблица 1.** Характеристика пациентов

Indicators <i>Показатели</i>	Group 1 (intake Before + After) <i>Группа 1 (прием «До + После»)</i>	Group 2 (intake After) <i>Группа 2 (прием «После»)</i>	<i>p</i>
Gender / <i>Пол, n (%)</i> Men / <i>Мужчины</i> Women / <i>Женщины</i>	12 (40 %) 18 (60 %)	11 (36.7 %) 19 (63.3 %)	1.0
Age, years / <i>Возраст, годы</i>	48.9 ± 13.0	46.9 ± 12.4	0.5
BMI, kg/m <sup>2</sup> / <i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></i>	24.7 ± 3.7	25.2 ± 4.3	0.6
Stage of hemorrhoidal disease / <i>Стадия геморроидальной болезни</i> Stage III / <i>III стадия</i> Stage IV / <i>IV стадия</i>	16 (47.1 %) 14 (53.8 %)	18 (52.9 %) 12 (46.2 %)	0.8
Bleeding during defecation / <i>Выделение крови при дефекации</i>	24 (80 %)	22 (73.3 %)	0.7
Prolapse of hemorrhoids / <i>Выпадение геморроидальных узлов</i>	18 (60 %)	21 (70 %)	0.6
Time from disease onset to surgery, months / <i>Время от начала заболевания до операции, мес.</i>	108 [22.5–154.5]	138 [69–180]	0.24
Follow-up period, months / <i>Срок прослеженности, мес.</i>	3.4 ± 1.5	3.9 ± 1.3	0.1

**Table 2.** Intraoperative and postoperative characteristics**Таблица 2.** Интраоперационные и послеоперационные характеристики

Intraoperative indicators <i>Интраоперационные показатели</i>	Group 1 (intake Before + After) <i>Группа 1 (прием «До + После»)</i>	Group 2 (intake After) <i>Группа 2 (прием «После»)</i>	<i>p</i>
Type of anesthesia / <i>Вид анестезии, n (%)</i> Spinal Anesthesia / <i>Спинально-мозговая анестезия</i> Perianal Block / <i>Перианальный блок</i>	10 (33.3 %) 20 (66.7 %)	18 (60 %) 12 (40 %)	0.07
Number of removed piles / <i>Количество удаленных узлов, n (%)</i> 2 piles / <i>2 узла</i> 3 piles / <i>3 узла</i>	6 24	6 24	1.0
Time to pain onset after intervention, hours / <i>Появление боли через ... часов после проведенного вмешательства</i>	6.8 ± 2.6	7.5 ± 2.8	0.31
First stool, days / <i>Первый стул, сут</i>	2 [1–2]	2 [2–2]	0.81

from day 1 to day 5 postoperatively developed in 4 (13 %) and 2 (7 %) patients of Group 1 and 2, respectively ( $p = 0.67$ ).

### Long-term results

Among complications in the long-term postoperative period, one patient in Group 1 was found to have a chronic non-healing wound of the anal canal in the area of the postoperative wound at the 7 o'clock position during examination on day 60 after surgery; with conservative therapy aimed at reducing sphincter tone and accelerating epithelialization, it healed by secondary intention over the next 6 weeks. One patient in Group 2 developed a subcutaneous-submucosal rectal fistula as a result of improper healing of an anal canal wound at the 5 o'clock position. The patient underwent surgery for excision of

the posterior subcutaneous-submucosal fistula. The wound healed with complete epithelialization by secondary intention within 46 days after the surgery.

During examination of patients on day 60 after surgery, residual perianal skin tags causing hygiene issues and discomfort were found in 2 (7 %) patients of Group 1 and 5 patients (17 %) of Group 2 ( $p = 0.4$ ).

Table 5 presents the long-term follow-up results, as well as the results of the SF-36 questionnaire on day 30 after surgery.

Patients in Group 1, who were prescribed phlebotonics both before and after hemorrhoidectomy, compared to patients in the second control group, showed a faster return to daily physical activity and significantly faster healing of postoperative wounds, confirmed by the SF-36 questionnaire results in

**Table 3.** Edema of remaining mucocutaneous bridges and bleeding from the anal canal after open hemorrhoidectomy

**Таблица 3.** Отек оставшихся кожно-слизистых мостиков и выделения крови из анального канала после проведенной открытой геморроидэктомии

Time after surgery (days) Время в сутках после операции	Edema of mucocutaneous bridges and discharge Отек кожно-слизистых мостиков и выделения	Group 1 (intake Before +After) Группа 1 (прием «До + После») N (%)	Group 2 (intake After) Группа 2 (прием «После») N (%)	p
Day 1 / 1-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	11 (37) 30 (100)	20 (66) 29 (97)	0.04 1.000
Day 3 / 1-и сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	8 (27) 29 (97)	17 (57) 29 (7)	0.03 1.000
Day 5 / 5-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	6 (20) 24 (80)	15 (50) 27 (90)	0.03 0.47
Day 7 / 7-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	4 (13) 20 (67)	12 (40) 21 (70)	0.04 1.000
Day 14 / 14-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	1 (3) 7 (23)	7 (23) 16 (53)	0.05 0.03
Day 21 / 21-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	1 (3) 4 (13)	7 (23) 13 (43)	0.05 0.02
Day 30 / 30-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	1 (3) 2 (7)	3 (10) 4 (13)	0.35 0.67
Day 45 / 45-е сутки	Edema / Отек Discharge / Выделения	0 (0) 1 (3)	1 (3) 2 (7)	1.000 1.000

**Table 4.** Pain syndrome according to VAS in patients after open hemorrhoidectomy

**Таблица 4.** Болевой синдром согласно ВАШ у пациентов после перенесенной открытой геморроидэктомии

VAS / ВАШ	Group 1 (intake Before + After) Группа 1 (прием «До + После»)	Group 2 (intake After) Группа 2 (прием «После»)	p
Day 1 / 1-е сутки	5.4 ± 1.9	6.3 ± 1.4	0.04
Day 2 / 2-е сутки	4.5 ± 1.8	5.7 ± 1.6	0.007
Day 3 / 3-и сутки	4.1 ± 1.6	5.3 ± 1.6	0.004
Day 5 / 5-е сутки	3.3 ± 1.4	4.4 ± 1.7	0.01
Day 7 / 7-е сутки	3.0 ± 1.3	3.9 ± 1.9	0.03
Day 10 / 10-е сутки	3 [2–3]	3 [2–4]	0.04
Day 14 / 14-е сутки	2 [1–3]	3 [2–4]	0.01
Day 21 / 21-е сутки	1.5 ± 1.3	2.3 ± 1.7	0.05
Day 30 / 30-е сутки	1 [0–1]	1 [0–2]	0.05
Day 45 / 45-е сутки	0 [0–1]	1 [0–1]	0.14

terms of social functioning, mental health, physical functioning, and general health (Table 5).

No adverse events related to the intake of phlebotonics were recorded during this clinical study.

## Discussion

Currently, hemorrhoidectomy remains a radical surgical intervention for patients with stage III–IV haemorrhoidal disease, which, on one hand, is characterized by a low disease recurrence rate, and on the other hand, is associated with significant pain and discomfort in the area of postoperative

wounds in the postoperative period. Among complications of the early postoperative period, bleeding, thrombosis, and edema of the remaining mucocutaneous bridges are most common. During the first phase of the wound process, edema of the remaining mucocutaneous bridges can not only lead to increased pain and worsen the patient's quality of life but also subsequently affect wound healing and the occurrence of long-term postoperative complications.

Thus, few studies have shown that edema of mucocutaneous bridges is a fairly common complication and in the postoperative period reaches

**Table 5.** Postoperative outcomes and quality of life indicators**Таблица 5.** Послеоперационные результаты и показатели качества жизни

Characteristics / <i>Характеристики</i>	Group 1 (intake Before+After) <i>Группа 1 (прием «До + После»)</i>	Group 2 (intake After) <i>Группа 2 (прием «После»)</i>	<i>p</i>
Return to daily physical activity, day / <i>Возвращение к ежедневной физической активности, день</i>	15.7 ± 3.9	19.9 ± 4.9	0.001
Healing of postoperative wounds, day / <i>Заживление послеоперационных ран, день</i>	39.1 ± 6.9	42.5 ± 5.7	0.04
Physical Functioning (PF) / <i>Физическое функционирование</i>	78.4 ± 12.9	53.8 ± 21.7	<0.05
Role-Physical (RP) / <i>Роль физическое функционирование, обусловленное физическим состоянием</i>	84.1 ± 15.7	34.3 ± 23.0	<0.05
Role-Emotional (RE) <i>Роль эмоциональное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием</i>	86.4 ± 13.2	40.7 ± 22.9	<0.05
Vitality (VT) / <i>Жизненная активность</i>	80 [75–90]	60 [49–70]	<0.05
Mental Health (MH) / <i>Психическое здоровье</i>	83.3 ± 8.5	60.5 ± 9.3	<0.05
Social Functioning (SF) / <i>Социальное функционирование</i>	80.0 ± 11.5	52.1 ± 18.9	<0.05
Bodily Pain (BP) / <i>Интенсивность боли</i>	18.2 ± 4.9	20.9 ± 9.5	0.178
General Health (GH) / <i>Общее состояние здоровья</i>	78.1 ± 8.9	62.1 ± 11.9	<0.05

almost 100 % by day 7 after surgery. Our previously conducted study showed that against the background of MPFF flavonoid use, a significant reduction in edema frequency to 36 % by day 7 and 12 % by day 14 was recorded in the group of patients prescribed phlebotonics after hemorrhoidectomy [20]. According to this study, the use of flavonoids hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg both before and after surgery allows for an even more significant and statistically reliable reduction in the frequency of edema development of mucocutaneous bridges: to 13 % by day 7 ( $p = 0.04$ ) and to 3 % by day 14 ( $p = 0.05$ ) after surgery, compared to the group using flavonoids only in the postoperative period.

F. La Torre et al. in their study demonstrated that adding micronized purified flavonoid fraction to standard antibiotic therapy in the postoperative period not only helps reduce tenesmus, discharge, and bleeding but also reduces pain in the early postoperative period [19]. We obtained similar data indicating a statistically significant reduction in the amount of discharge in the postoperative period from day 14 to day 21 in the first main group of patients receiving phlebotonic therapy both before and after surgery, which may be due to both less edema and faster subsidence

of inflammatory changes and reduced exudation in the wounds.

According to the latest meta-analysis including 10 publications and 775 patients, the use of flavonoids after hemorrhoidectomy contributes to the reduction of pain and bleeding in the postoperative period [24]. In our study, we obtained evidence that initiating the use of flavonoids hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg before and after surgery contributes to a significantly greater reduction in pain up to day 14 ( $p = 0.01$ ) of the postoperative period compared to the group using flavonoids only after surgery.

The use of flavonoids as a “bridge to surgery” for progressive stages of hemorrhoidal disease was demonstrated in the publication by R. Orefice et al., where patients used MPFF or sublingual nano-emulsion of flavonoids for 4 weeks. Positive dynamics regarding edema, discharge, and inflammation symptoms were noted in both groups. Also, 60 % of patients rated their satisfaction with the therapy as “good”. No side effects were noted. Thus, the authors concluded that preoperative phlebotonic therapy is safe and allows improving the patient’s clinical condition before surgery [22].

In the publication by M. Chiaretti et al., a comparison of three groups of patients was

conducted: those who received either standard therapy, flavonoids, or *Centella asiatica* (which stimulates collagen and extracellular matrix synthesis and has angioprotective properties) at the preoperative stage, followed by hemorrhoidectomy. Furthermore, it was found that patients taking flavonoids before surgery showed changes in the hemorrhoidal bundles in the form of developing diffuse fibrosis, reduced number of vessels, and decreased their volume [25].

In our previously conducted study, the formation of residual perianal skin tags was noted in 16 % of patients against the background of MPFF use after surgery compared to the standard management protocol (without MPFF intake). In this study, initiating therapy with flavonoids hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg both before and after surgery also allowed reducing the frequency of residual perianal skin tags to 7 % by day 60 after surgery compared to the group where hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg was used only after surgery (17 % frequency of residual perianal skin tags by day 60 after surgery,  $p = 0.4$ ).

## References / Литература

- Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B., Abritsova M.V. Влияние методов лечения на качество жизни пациентов с геморроидальной болезнью. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(1):68–80. [Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B., Abritsova M.V. Influence of treatment methods on quality of life of patients with hemorrhoidal disease. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2022;19(1):68–80. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-68-80
- Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Консервативная терапия геморроя. Альтернатива хирургическим методам или составляющая часть? Результаты программы “CHORUS”. *Колoproктология*. 2018;35(1):27–35. [Zagryadskiy E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Conservative treatment of hemorrhoids. An alternative to surgical methods or components? Chorus program results. *Koloproktologia*. 2018;35(1):27–35. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-1-27-35
- Nelson R.L., Abcarian H., Davis F.G., Persky V. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(4):341–4. DOI: 10.1007/BF02054218
- Garg P., Singh P. Adequate dietary fiber supplement and TONE can help avoid surgery in most patients with advanced hemorrhoids. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(2):92–6. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02364-9
- Garg P., Tulina I., Ren D.L., Bhattacharya K., Yagnik V.D., Mahak G. TONEFACT: Can even advanced hemorrhoids be treated without surgery? A paradigm shift in the management of hemorrhoids. *World J Gastrointest Surg*. 2025;17(7):107099. DOI: 10.4240/wjgs.v17.i7.107099
- Johanson J.F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990;98(2):380–6. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90828-0
- Yeo D., Tan K.Y. Hemorrhoidectomy — making sense of the surgical options. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16976–83. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16976
- Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9245–52. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9245.
- Aibuedefe B., Kling S.M., Philp M.M., Ross H.M., Poggio J.L. An update on surgical treatment of hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(9):2041–9. DOI: 10.1007/s00384-021-03953-3
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Геморрой», 2024. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Hemorrhoids”, 2024 (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/178\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/178_2)
- Serafini M., Peluso I., Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):273–8. DOI: 10.1017/S002966511000162X
- Davis B.R., Lee-Kong S.A., Migaly J., Feingold D.L., Steele S.R. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):284–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001030
- Berkoz M. Diosmin suppresses the proinflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages via NF- $\kappa$ B and MAPKs signal pathways. *Gen Physiol Biophys*. 2019;38(4):315–24. DOI: 10.4149/gpb\_2019010
- Shalkami A.S., Hassan M., Bakr A.G. Anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic activity of diosmin in acetic acid-induced ulcerative colitis. *Hum Exp Toxicol*. 2018;37(1):78–86. DOI: 10.1177/0960327117694075
- Choi I.Y., Kim S.J., Jeong H.J., Park S.H., Song Y.S., Lee J.H., et al. Hesperidin inhibits expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and inflammatory cytokine production from mast cells. *Mol Cell Biochem*. 2007;305(1–2):153–61. DOI: 10.1007/s11010-007-9539-x
- Шух Е.В., Хаитович Е.Д. Собственные клинико-фармакологические эффекты hesперидина в лечении хронических заболеваний вен. *Лечебное дело*. 2023;4:17–31. [Shikh E.V., Haitovich E.D. Original clinical and pharmacological effects of hesperidin in the treatment of chronic venous diseases. *Lechebnoye delo*. 2023;4:17–31 (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-13018
- Godeberge P., Sheikh P., Lohsiriwat V., Jalife A., Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. *J Comp Eff Res*. 2021;10(10):801–13. DOI: 10.2217/cer-2021-0038

## Study limitations

The limitations of this study primarily include its single-center nature: a specific protocol for postoperative patient management, as well as a specific surgical technique, which may vary in different medical institutions. Furthermore, the open-label nature of the study could indirectly influence patient assessments of quality of life. Conducting a multicenter, double-blind study including placebo groups according to both treatment schemes would allow for a more reliable answer regarding the effectiveness of the applied treatment.

## Conclusions

The obtained data indicate the effectiveness of using the phlebotonic hesperidin 100 mg + diosmin 900 mg before and after surgery compared to use only in the postoperative period in patients with HD scheduled for open hemorrhoidectomy, regarding the prevention of edema development in mucocutaneous bridges and the reduction of pain syndrome.

18. *Rabelo F.E.F., Lacerda-Filho A., Mansur E.S., de Oliveira F.H., de Queiroz F.L., França-Neto P.R., et al.* Benefits of flavonoid and metronidazole use after excisional hemorrhoidectomy: a randomized double-blind clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2021;25(8):949–55. DOI: 10.1007/s10151-021-02465-0
19. *La Torre F., Nicolai A.P.* Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: Results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(5):704–10. DOI: 10.1007/s10350-003-0119-1
20. *Medkova Y.S., Tulina I., Yudina V., Abdullaev R., Shcherbakova V., Novikov I., et al.* Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in the posthemorrhoidectomy period trial: Open-label randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(6):826–33. DOI: 10.1097/DCR.0000000000003211
21. *Тумов А.Ю., Нехрикова С.В., Веселов А.В.* Медикаментозная терапия в лечении послеоперационных ран промежности и анального канала. *Колопроктология.* 2018;1:7–12. [*Titov A.Yu., Nekhrnikova S.V., Veselov A.V.* Medicament therapy in the treatment of postoperative wounds perineum and anal canal. *Koloproktologia.* 2018;1:7–12 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-1-7-12
22. *Orefice R., Litta F., Parello A., De Simone V., Campeniti P., Marra A.A., et al.* A Prospective study on the efficacy of two different phlebotonic therapies as a bridge to surgery in patients with advanced hemorrhoidal disease. *J Clin Med.* 2021;10(8):1549. DOI: 10.3390/jcm10081549
23. *Wang X., Ji X.* Sample size estimation in clinical research. *Chest.* 2020;158(1S):S12–20. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.010
24. *Pitesa R., Yuen W.Y.R., Hill A.G.* Flavonoids and post haemorrhoidectomy recovery: A systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2024;94(9):1480–90. DOI: 10.1111/ans.19116
25. *Chiaretti M., Fegatelli D.A., Pappalardo G., Ventti M.D.S., Chiaretti A.I.* Comparison of centella with flavonoids for treatment of symptoms in hemorrhoidal disease and after surgical intervention: A randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):8009. DOI: 10.1038/s41598-020-64772-0

### Information about the authors

**Darya D. Shlyk\*** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: shlikdarya@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

**Darya D. Kyrmygenova** – Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: dasha.kyrmygenova@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1682-7028>

**Victor I. Zhurkovskiy** – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: zhurkovskiy@kkmx.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6523>

**Irina E. Gorovaia** – Assistant Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: gorovaya@kkmx.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-7451>

### Сведения об авторах

**Шлык Дарья Дмитриевна\*** – 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: shlikdarya@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

**Кырмагенова Дарья Дамниновна** – ординатор 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: dasha.kyrmygenova@mail.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1682-7028>

**Журковский Виктор Игоревич** – кандидат медицинских наук, ассистент 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: zhurkovskiy@kkmx.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6715-6523>

**Гороваия Ирина Эдуардовна** – ассистент 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: gorovaya@kkmx.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-7451>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Valery M. Nekoval** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [nekoval@kkmx.ru](mailto:nekoval@kkmx.ru);  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

**Petr V. Tsarkov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [tsarkov@kkmx.ru](mailto:tsarkov@kkmx.ru);  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Tsarkov P.V.

**Collection and processing of the material:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Zhurkovsky V.I., Gorovaia I.E.

**Statistical processing:** Shlyk D.D., Kyrmygenova D.D., Nekoval V.M.

**Writing of the text:** Shlyk D.D., Zhurkovsky V.I., Gorovaia I.E.

**Editing:** Shlyk D.D., Nekoval V.M., Tsarkov P.V.

**Proof checking and approval with authors:** Shlyk D.D.

**Нековаль Валерий Михайлович** — кандидат медицинских наук, ассистент 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: [nekoval@kkmx.ru](mailto:nekoval@kkmx.ru);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3192-3786>

**Царьков Петр Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: [tsarkov@kkmx.ru](mailto:tsarkov@kkmx.ru);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Царьков П.В.

**Сбор и обработка материалов:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Журковский В.И., Горовай И.Э.

**Статистическая обработка:** Шлык Д.Д., Кырмыгенова Д.Д., Нековаль В.М.,

**Написание текста:** Шлык Д.Д., Журковский В.И., Горовай И.Э.

**Редактирование:** Шлык Д.Д., Нековаль В.М., Царьков П.В.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Шлык Д.Д.

Submitted: 02.10.2025 Accepted: 02.12.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 02.10.2025 Принята: 02.12.2025 Опубликовано: 20.12.2025

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-98-104>  
УДК 616.35-089.849.19



# Осложнения колопроктологических операций с применением лазера длиной волны 1940 нм

С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, А.М. Кузьминов, Ю.Л. Трубачева, В.Ю. Королик, И.С. Богормистров, Т.А. Алибекова\*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель:** провести анализ осложнений, возникающих при колопроктологических операциях с использованием лазера длиной волны 1940 нм, выявить их причины и предложить меры профилактики.

**Материалы и методы.** 148 пациентам с геморроем 2–3-й стадий выполнена трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов с применением волоконного лазера с диодной накачкой, длиной волны 1940 нм и мощностью 7,5 Вт в импульсно-периодическом режиме (импульс — 500 мс, пауза — 750 мс).

**Результаты.** Интраоперационно у 4,4 % (3/148) пациентов развилось кровотечение из внутреннего геморроидального узла, причиной которого являлась его травматизация лазерным инструментом с нарушением целостности слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, в связи с чем была выполнена геморроидэктомия. Возникновение интраоперационной гематомы было диагностировано у 10,1 % (15/148) пациентов, расценено как осложнение, во всех случаях подслизистая гематома характеризовалась небольшими размерами (3,0–4,0 см) и при наблюдении в течение 5–10 минут не нарастала. В раннем послеоперационном периоде (на 1-е сутки после операции) у 5,4 % (8/148) пациентов развился тромбоз наружных геморроидальных узлов, который регрессировал полностью на фоне консервативного лечения. В раннем послеоперационном периоде у 0,7 % (1/148) пациентов диагностировано формирование «язвенного» дефекта слизистой в области внутреннего геморроидального узла, который зажил на фоне консервативной терапии. По результатам нашего анализа основной причиной осложнений является некорректная техника выполнения вмешательства и избыточное воздействие лазерной энергии.

**Заключение.** Лазерные методы являются перспективными для малоинвазивного лечения заболеваний анаоректальной области, но требуют строгого соблюдения техники выполнения и контроля параметров энергии. Оптимизация методики и стандартизация подходов позволят снизить частоту осложнений и повысить безопасность лечения.

**Ключевые слова:** осложнения, малоинвазивное лечение, геморрой, лазерная деструкция, анальная трещина, лазерная вапоризация, лазерные технологии

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

**Для цитирования:** Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Алибекова Т.А. Осложнения колопроктологических операций с применением лазера длиной волны 1940 нм. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-98-104>

## Complications Associated With Coloproctological Surgeries Using a 1940 nm Wavelength Laser

Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Alexandr M. Kuzminov, Yulia L. Trubacheva, Vyacheslav Yu. Korolik, Ilya S. Bogormistrov, Tavus A. Alibekova\*

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

**Aim:** to analyze complications arising from coloproctological surgeries using a 1940 nm wavelength laser, identify their causes, and propose preventive measures.

**Materials and methods.** 148 patients with stage 2–3 hemorrhoids underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoids using a diode-pumped fiber laser with a wavelength of 1940 nm and a power of 7.5 W in a pulsed-periodic mode (pulse — 500 ms, pause — 750 ms).

**Results.** Intraoperatively, bleeding from the internal hemorrhoid developed in 4.4 % (3/148) of patients. The cause was its trauma with a laser instrument and a violation of the integrity of the mucous membrane of the internal hemorrhoid. In this regard, hemorrhoidectomy was performed. The occurrence of intraoperative hematoma was diagnosed

in 10.1 % (15/148) of patients and regarded as a complication. In all cases, the submucous hematoma was characterized by small sizes (3.0–4.0 cm) and did not increase during observation for 5–10 minutes. In the early postoperative period (on the first day after surgery), thrombosis of external hemorrhoids developed in 5.4 % (8/148) of patients, which regressed completely with conservative treatment. In the early postoperative period, 0.7 % (1/148) of patients were diagnosed with the development of an ulcerative mucosal defect in the area of the internal hemorrhoid, which healed with conservative therapy. According to our analysis, the main causes of complications are incorrect surgical technique and excessive laser energy exposure.

**Conclusion.** Laser methods are promising for minimally invasive treatment of anorectal diseases but require strict adherence to surgical techniques and control of energy parameters. Optimizing methodology and standardizing approaches will help reduce the frequency of complications and improve treatment safety.

**Keywords:** complications, minimally invasive treatment, hemorrhoids, laser destruction, anal fissure, laser vaporization, laser technology

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

**For citation:** Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A. Complications Associated With Coloproctological Surgeries Using a 1940 nm Wavelength Laser. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-98-104>

## Введение

Операции с применением лазера представляют собой передовой подход к лечению различных заболеваний аноректальной области, таких как геморрой, свищ прямой кишки, анальная трещина и хроническое воспаление эпителиального копчикового хода. Применение лазерных технологий позволяет снизить интенсивность болевого синдрома, ускорить реабилитацию пациентов, сократить количество послеоперационных осложнений [1].

На сегодняшний день нет единого подхода к выбору длины волны и мощности лазерного излучения при хирургическом лечении заболеваний, однако тенденции сводятся к уменьшению мощности лазерной энергии (с 25 до 7,0–2,5 Вт) и увеличению длины волны (от 980 до 1940 нм) [2]. В целях достижения наибольшей эффективности и безопасности вмешательства с применением лазера длиной волны 1940 нм нами проведен анализ причин возникших осложнений и методов их ликвидации и профилактики.

## Пациенты и методы

В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России накоплен опыт применения лазера у 148 пациентов с геморроем 2–3-й стадий. Всем пациентам выполнялась трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов с применением волоконного лазера с диодной накачкой, длиной волны 1940 нм и мощностью 7,5 Вт в импульсно-периодическом режиме (импульс — 500 мс, пауза — 750 мс).

Под влиянием лазерного излучения, вследствие воздействия высокой температуры на ткани, происходит денатурация белков, в результате чего кавернозная ткань замещается на соединительную. Одновременно происходит лазерное воздействие и на терминальные ветви верхней прямокишечной

артерии, что в итоге позволяет ликвидировать симптомы геморроидальной болезни [3].

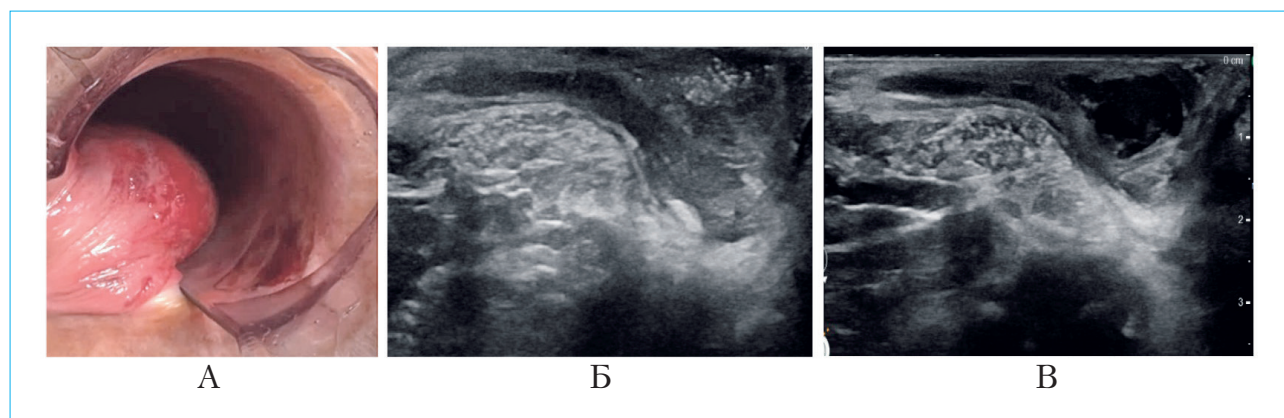
Интраоперационно у 4,4 % (3/148) пациентов развилось кровотечение из внутреннего геморроидального узла, причиной которого являлась его травматизация лазерным инструментом и нарушение целостности слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, в связи с чем была выполнена геморроидэктомия. Во всех 3 случаях осложнение возникло на фоне механической травматизации и было обусловлено недостаточным контролем проведения лазерного инструмента во время выполнения вмешательства.

Профилактикой данного осложнения является соблюдение правильной техники проведения лазерного инструмента строго под контролем пилотного луча.

Возникновение интраоперационной гематомы, расцененное как осложнение, было диагностировано у 10,1 % (15/148) пациентов. Во всех случаях подслизистая гематома характеризовалась небольшими размерами (3,0–4,0 см) и при наблюдении в течение 5–10 минут не нарастала. Ни в одном случае вскрытие гематомы не выполнялось.

Нами отмечено, что в ряде случаев увеличение размеров внутреннего геморроидального узла во время лазерного воздействия происходит без характерного синюшного оттенка. Однако эти наблюдения мы также отнесли к гематомам, предполагая, что данные изменения обусловлены эффектом взрывного кипения с образованием пузырькового эффекта.

При помощи интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) невозможно различить «истинную» гематому и гематому, возникающую вследствие влияния лазерной энергии на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла. Причиной развития «истинной» подслизистой



**Рисунок 1.** «Истинная» подслизистая гематома: А — интраоперационная картина (результат повреждения геморроидальной вены под влиянием лазерного воздействия); Б — интраоперационное УЗИ; В — УЗИ на 1-е сутки после вмешательства

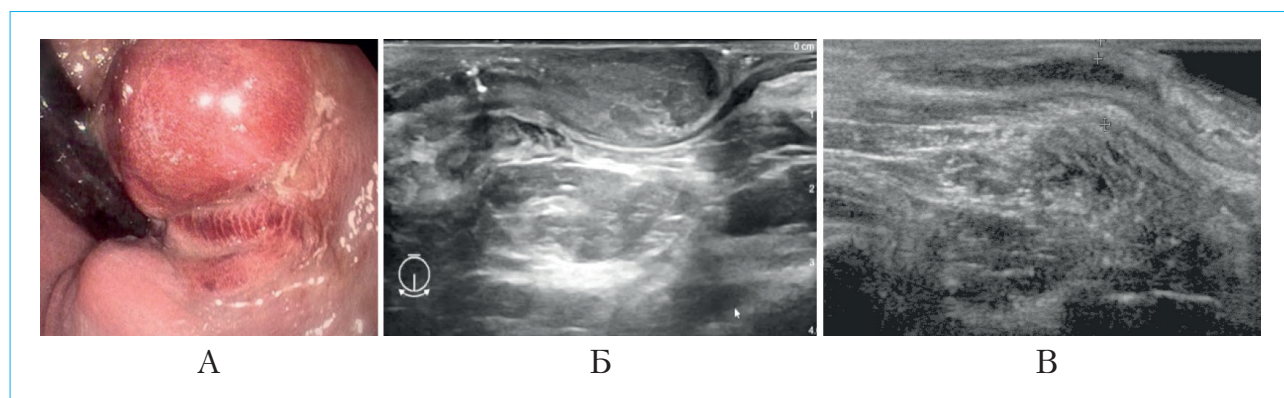
**Figure 1.** “True” submucosal hematoma: А — intraoperative picture (result of laser-induced damage to the hemorrhoidal vein); Б — intraoperative ultrasound examination; В — ultrasound examination on day 1 after surgery

гематомы у 3/15 пациентов являлось повреждение геморроидальной вены и недостаточный эффект воздействия от передаваемой лазерной энергии (рис. 1). Под воздействием лазерной энергии в результате процесса взрывного пузырькового кипения у 12/15 пациентов развилась так называемая «ложная» подслизистая гематома (рис. 2). В проекции лазерной деструкции внутреннего геморроидального узла определяется жидкостное образование неправильной формы с неоднородным содержанием, средней эхогенности, аваскулярное при цветном доплеровском картировании (рис. 1А). В случае «ложной» гематомы на следующие сутки отмечается полный регресс вышеописанных изменений (рис. 2В).

В случае возникновения гематомы необходимо удостовериться в отсутствии ее нарастания

с помощью визуального осмотра и трансректального УЗИ. Подобные гематомы хорошо поддаются консервативной терапии, чаще всего полный регресс наступает на 3–5-е сутки. Ни одного случая нарастания гематомы нами выявлено не было, однако в случаях нарастания необходимо выполнить ее вскрытие.

В раннем послеоперационном периоде (на 1-е сутки после операции) у 5,4 % (8/148) пациентов развился тромбоз наружных геморроидальных узлов, что, по нашему мнению, связано с воздействием лазерной энергии на наружный геморроидальный узел. Данное осложнение требует консервативного лечения и регрессирует полностью. В целях профилактики необходимо исключать воздействие лазерного излучения на наружный геморроидальный узел.



**Рисунок 2.** «Ложная» подслизистая гематома: А — интраоперационная картина (процесс взрывного пузырькового кипения тканей как результат лазерного излучения); Б — интраоперационное УЗИ; В — УЗИ на 1-е сутки после вмешательства, гематома не определяется

**Figure 2.** “False” submucosal hematoma: А — intraoperative picture (process of explosive bubble boiling of tissues as a result of laser radiation); Б — intraoperative ultrasound examination; В — ultrasound examination on day 1 after the surgery, hematoma not identified

В раннем послеоперационном периоде у 0,7 % (1/148) пациентов диагностировано формирование «язвенного» дефекта слизистой в области внутреннего геморроидального узла, что связано с термическим воздействием лазера на слизистую оболочку геморроидального узла, приводящим к необратимым изменениям. Несмотря на применение длины волны 1940 нм, где глубина проникновения лазера составляет 0,5–0,7 мм, имеет значение именно термическое воздействие. Данное осложнение было устранено путем проведения консервативной терапии. Целью профилактики является контроль количества передаваемой энергии.

По результатам однофакторного анализа, проведенного в нашем центре, выявлено увеличение риска развития послеоперационных осложнений при повышении количества передаваемой энергии на каждый геморроидальный узел [4]. Однако за все время наблюдения случаев развития острого парапроктита выявлено не было.

Все большее распространение приобретает малоинвазивный метод лечения хронического воспаления эпителиального копчикового хода — лазерная коагуляция эпителиального копчикового хода, — известный как SiLaC (Sinus Laser Coagulation) [5]. Вмешательство выполняется путем коагуляции стенок свищевого хода лазером с предварительным проведением кюретажа, удаления волос и воспалительного детрита.

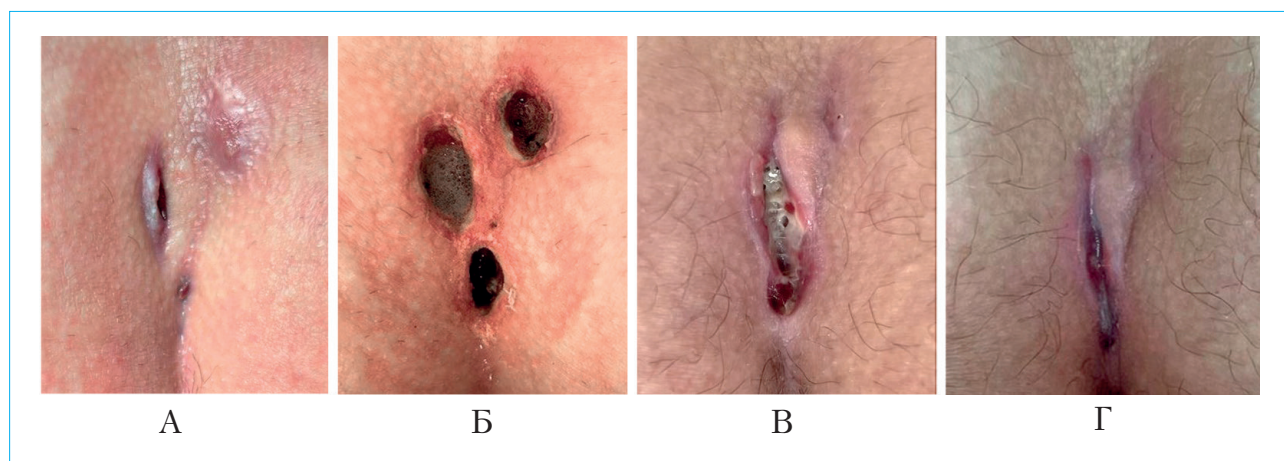
В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проводится исследование, включающее на данный момент 68 пациентов, которым выполнялась комбинация pit picking («сбор ямок») и лазерной коагуляции эпителиального копчикового хода при помощи лазера длиной волны 1940 нм, мощностью 9 Вт в непрерывном режиме. При помощи дермопанча выполнялось иссечение первичных отверстий с последующей механической обработкой при помощи ложки Фолькмана и лазерной обработкой стенок свищевого хода. Методика выполнения более всего соответствует

комбинации двух методов, описанных ранее (pit picking, SiLaC). Интраоперационно у 1 (1,4 %) пациента возникло кровотечение, для остановки которого потребовалось расширить доступ для визуализации и лазерной обработки кровоточащего участка. Остановка кровотечения возможна с помощью лазерного воздействия, однако при необходимости требуется расширение размеров раны.

В послеоперационном периоде у 1 (1,4 %) пациента возник некроз кожного мостика, обусловленный близким расположением (1,0–0,5 см) первичного и вторичного отверстий. Дополнительных хирургических вмешательств не потребовалось. При выполнении ежедневных перевязок уже на 40-й день отмечено полное заживление послеоперационной раны (рис. 3). Профилактикой данного осложнения будет выбор альтернативных методик вмешательства в случае близкого расположения отверстий.

В лечении свищей прямой кишки описаны методы использования лазера. В нашем центре выполнена лазерная термооблитерация свищевого хода у 23 пациентов с транс- и экстрасфинктерными свищами прямой кишки. Длина волны диодного лазера составляла 1470 нм, использовался радиальный световод в непрерывном режиме с мощностью 12 Вт.

В послеоперационном периоде в группе лазера у 2 пациентов отмечено развитие острого парапроктита, в связи с чем выполнено вскрытие и дренирование. В дальнейшем по причине незаживления свищевого хода в обоих случаях одному из пациентов было выполнено иссечение свища с ушиванием сфинктера, второму пациенту свищ ликвидирован лигатурным методом. Возможными причинами развития данного осложнения являются неадекватный отток экссудата по раневому каналу, а также более быстрая облитерация дистальной части раневого канала при сохранении раневого канала в среднем или проксимальном его сегменте. В целях профилактики данного осложнения рекомендовано



**Рисунок 3.** Некроз кожного мостика: А — до операции; Б — 2-е сутки; В — 21-е сутки; Г — 40-й день  
**Figure 3.** Necrosis of the skin bridge: А — preoperatively; Б — day 2; В — day 21; Г — day 40

иссечение дистальной части свищевого хода на глубину до 1,5 см и тщательное послеоперационное наблюдение за раневым каналом [6].

Лазерная вапоризация анальной трещины является не менее важным перспективным малоинвазивным методом лечения. На базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в рамках пилотного исследования 25 пациентам с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера выполнена лазерная вапоризация при помощи лазера длиной волны 1940 нм, мощностью 7,5 Вт, в импульсно-периодическом режиме. На данный момент наблюдения осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечалось.

## Обсуждение

На сегодняшний день лазерные технологии активно применяются в качестве малоинвазивного метода лечения заболеваний аноректальной области. Они позволяют добиться снижения интенсивности болевого синдрома, а также способствуют стимуляции процессов регенерации тканей, что позволяет сократить период реабилитации. Однако применение лазера не исключает риска развития ранних послеоперационных осложнений.

При сопоставлении выявленных нами осложнений большинство из них согласуются с данными литературы.

Исследование А.Г. Хитарьян и соавт. показало, что после применения трансанального способа лазерной деструкции у пациентов с геморроем 2–3-й стадий в раннем послеоперационном периоде развились осложнения: кровотечение, потребовавшее остановки, было отмечено у 2 (3,2 %) пациентов; у 1 (1,6 %) развился острый тромбоз наружных геморроидальных узлов, купированный консервативным способом; острый парапроктит диагностирован у 2 (3,2 %) больных, по поводу чего выполнено вскрытие и дренирование. Эти осложнения авторы связывают со смещением лазерного инструмента латеральнее внутреннего геморроидального узла, в результате чего происходит недостаточная визуализация анатомических структур в процессе выполнения операции [7].

По данным других исследований, частота развития таких осложнений, как тромбоз и парапроктит, значительно снижается при правильной технике выполнения процедуры и тщательном соблюдении необходимых предоперационных и послеоперационных рекомендаций [8].

Первый опыт применения лазерной деструкции геморроидальных узлов описан в 2007 г. А.Ф. Karaholiloğlu. 106 пациентам с геморроем 1–2-й стадий выполнено вмешательство трансанальным доступом с применением лазера длиной волны 980 нм, мощностью 15 Вт, в импульсном режиме. Интраоперационно у 0,9 % (1/106) развилось кровотечение из области геморроидального узла, которое было устранено путем прошивания кровоточащего

геморроидального узла. У 1,9 % пациентов (2/106) в раннем послеоперационном периоде образовалась подслизистая гематома, не потребовавшая лечения. Спустя год наблюдения рецидив симптомов заболевания отмечен у 11 % пациентов [9].

При лечении эпителиального копчикового хода с применением методики SiLaC с использованием лазера длиной волны 1470 нм и мощностью 10 Вт М. Dessily et al. отметили, что из 200 пациентов в послеоперационном периоде осложнения развились у 30 человек. Вторичное инфицирование области послеоперационной раны, потребовавшее проведения антибиотикотерапии, отмечено у 8,5 % (17/30) пациентов; развитие абсцесса, который был вскрыт и дренирован, — у 1 % (2/30); у 1,5 % (3/30) пациентов отмечено развитие гематомы, не потребовавшее дополнительных вмешательств. Кроме того, у 8 % пациентов (4/30) наблюдалось формирование фибрина в области первичных отверстий, что препятствовало дренированию раны, в этих случаях был выполнен кюретаж ран. Частота рецидивов эпителиального копчикового хода составила 15,2 % [10].

М. Abdelnaby et al. в рамках рандомизированного исследования выполнили лечение эпителиального копчикового хода у 62 пациентов методом SiLaC с использованием лазера 1470 нм и мощностью 13 Вт. Техника вмешательства не отличалась от техники, впервые предложенной М. Dessily. В рамках послеоперационного периода у 3,2 % (2/62) пациентов отмечено развитие незначительного кровотечения, у 9,7 % (6/62) наблюдалось наличие гнойных выделений в области послеоперационной раны. Данные осложнения соответствуют I–II степеням тяжести по классификации Clavien — Dindo [11].

В проспективном исследовании А.Ф. Pappas et al. в лечении эпителиального копчикового хода у 237 пациентов применяли тот же лазерный аппарат в аналогичной технике, что и М. Dessily. У 7 % пациентов (17/237) отмечено развитие вторичного инфицирования области послеоперационной раны, не потребовавшее повторного хирургического вмешательства, а частота рецидива заболевания составляла 7,5 % [12].

Наш опыт применения лазерных технологий в лечении колоректальных заболеваний позволяет проводить подробный анализ случаев осложнений, что, в свою очередь, дает возможность глубже понять механизмы их возникновения, выявить наиболее уязвимые этапы вмешательства и факторы риска, а также разработать подробные рекомендации по профилактике осложнений и повышению уровня безопасности лечения. Такой подход способствует не только снижению числа осложнений, но и повышению эффективности малоинвазивных методик, делая их более предсказуемыми и безопасными для пациента. Все это направлено на дальнейшее изучение лазерных технологий в колопроктологии, определение единого стандарта применения длины волны и мощности лазерного излучения. Дальнейшие

исследования должны включить значительное количество пациентов с различными заболеваниями аноректальной области, что позволит оценить эффективность, целесообразность их применения по сравнению с классическими методами лечения.

## Выводы

Таким образом, использование лазерных технологий в качестве малоинвазивного метода не исключает развитие таких осложнений, как кровотечение, подслизистая гематома, острый тромбоз

геморроидальных узлов, некроз и вторичное инфицирование послеоперационной раны. Важно отметить, что тщательная подготовка к операции, а также строгое соблюдение всех медицинских протоколов и стандартов ведения пациентов на этапе вмешательства крайне важны для минимизации этих рисков. Тем не менее следует стремиться к достижению единых подходов лечения заболеваний аноректальной области с применением лазерных технологий, а дальнейшие исследования помогут нам улучшить результаты лечения пациентов и минимизировать риск развития осложнений.

## Литература / References

1. Ambe P.C. Laser interventions in coloproctology. A plea for standardized treatment protocols. *Tech Coloproctol*. 2023;27(10):953–5. DOI: 10.1007/s10151-023-02859-2
2. Li Z., Wu J., Brown N.K.D., Kumassah P.K., Agbedinu K., Ambe P.C. A systematic review comparing the efficacy of 980 nm vs. 1470 nm wavelengths in laser hemorrhoidoplasty. *Int J Colorectal Dis*. 2024;39(1):117. DOI: 10.1007/s00384-024-04690-z
3. Bruscianno 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
4. Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богористров И.С. и др. Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al. Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78
5. Bi S., Sun K., Chen S., Gu J. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):13720. DOI: 10.1038/s41598-020-70641-7
6. Костарев И.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., Жарков Е.Е., Титов А.Ю., Болквядзе Э.Э. и др. Сравнительный анализ результатов лечения транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки методом термооблитерации свищевого хода с помощью диодного лазера или монополярной электрокоагуляции. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(4):36–43. [Kostarev I.V., Kiselev D.O., Blagadarni L.A., Zharkov E.E., Titov A.Yu., Bolkvadze E.E., et al. Comparative analysis of the results of treatment of trans- and suprasphincteric anal fistulae by thermo-obliteration of fistula track with diode laser or monopolar electrocoagulation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-36-43
7. 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 III стадии. *Колопроктология*. 2021;20(1):33–40. [Khitaryan A.G., Alibekov A.Z., Kovalev S.A., Orekhov A.A., Burdakov I.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
8. Danys D., Pacevicius J., Makunaite G., Palubeckas R., Mainelis A., Markevicius N., et al. Tissue coagulation in laser hemorrhoidoplasty – an experimental study. *Open Med (Wars)*. 2020;15:185–9. DOI: 10.1515/med-2020-0027
9. Karahaliloğlu A.F. Erste Ergebnisse der Laserobliteration von erst-bis zweitgradigen Hämorrhoiden. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
10. Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J.L. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: Technique and first Belgian experience. *Acta Chir Belg*. 2017;117(3):164–8. DOI: 10.1080/00015458.2016.1272285
11. Abdelnaby M., Fathy M., Emile S.H., Arnous M., Balata M., Abdelmawla A., et al. Sinus laser therapy versus sinus lay open in the management of sacrococcygeal pilonidal disease. *Colorectal Dis*. 2021;23(9):2456–65. DOI: 10.1111/codi.15755
12. Pappas A.F., Christodoulou D.K. A new minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease with the use of a diode laser: A prospective large series of patients. *Colorectal Dis*. 2018;20(8):O207–14. DOI: 10.1111/codi.14285

## Сведения об авторах

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

**Вышегородцев Дмитрий Вячеславович** — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Information about the authors

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

**Dmitry V. Vyshegorodtsev** — Dr. Sci. (Med.), Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

Контактная информация: info@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

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

**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 Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

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

**Богормистров Илья Сергеевич** — кандидат медицинских наук, заведующий дневного стационара, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: info@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

**Алибекова Тавус Абдулхалимовна\*** — аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tavuska@yandex.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Королик В.Ю.  
**Сбор и обработка материалов:** Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Алибекова Т.А.  
**Анализ и интерпретация данных:** Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Алибекова Т.А.  
**Написание текста:** Королик В.Ю., Алибекова Т.А.  
**Редактирование:** Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М.  
**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Алибекова Т.А.

Contact information: info@gnck.ru;  
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

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

**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>

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

**Ilya S. Bogormistrov** — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Chief of the Day Patient 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/0000-0002-9970-052X>

**Tavus A. Alibekova\*** — Postgraduate, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.  
Contact information: tavuska@yandex.ru;  
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8121-4159>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu.  
**Collection and processing of the material:** Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A.  
**Data analysis and interpretation:** Kuzminov A.M., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A.  
**Writing of the text:** Korolik V.Yu., Alibekova T.A.  
**Editing:** Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M.  
**Proof checking and approval with authors:** Alibekova T.A.

Поступила: 15.02.2025 Принята: 19.04.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
Submitted: 15.02.2025 Accepted: 19.04.2025 Published: 20.12.2025

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-98-104  
UDC 616.35-089.849.19



# Complications Associated With Coloproctological Surgeries Using a 1940 nm Wavelength Laser

Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Alexandr M. Kuzminov, Yulia L. Trubacheva, Vyacheslav Yu. Korolik, Ilya S. Bogormistrov, Tavus A. Alibekova\*

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

**Aim:** to analyze complications arising from coloproctological surgeries using a 1940 nm wavelength laser, identify their causes, and propose preventive measures.

**Materials and methods.** 148 patients with stage 2–3 hemorrhoids underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoids using a diode-pumped fiber laser with a wavelength of 1940 nm and a power of 7.5 W in a pulsed-periodic mode (pulse — 500 ms, pause — 750 ms).

**Results.** Intraoperatively, bleeding from the internal hemorrhoid developed in 4.4 % (3/148) of patients. The cause was its trauma with a laser instrument and a violation of the integrity of the mucous membrane of the internal hemorrhoid. In this regard, hemorrhoidectomy was performed. The occurrence of intraoperative hematoma was diagnosed in 10.1 % (15/148) of patients and regarded as a complication. In all cases, the submucous hematoma was characterized by small sizes (3.0–4.0 cm) and did not increase during observation for 5–10 minutes. In the early postoperative period (on the first day after surgery), thrombosis of external hemorrhoids developed in 5.4 % (8/148) of patients, which regressed completely with conservative treatment. In the early postoperative period, 0.7 % (1/148) of patients were diagnosed with the development of an ulcerative mucosal defect in the area of the internal hemorrhoid, which healed with conservative therapy. According to our analysis, the main causes of complications are incorrect surgical technique and excessive laser energy exposure.

**Conclusion.** Laser methods are promising for minimally invasive treatment of anorectal diseases but require strict adherence to surgical techniques and control of energy parameters. Optimizing methodology and standardizing approaches will help reduce the frequency of complications and improve treatment safety.

**Keywords:** complications, minimally invasive treatment, hemorrhoids, laser destruction, anal fissure, laser vaporization, laser technology

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

**For citation:** Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A. Complications Associated With Coloproctological Surgeries Using a 1940 nm Wavelength Laser. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-98-104>

## Осложнения колопроктологических операций с применением лазера длиной волны 1940 нм

С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, А.М. Кузьминов, Ю.Л. Трубачева, В.Ю. Королик, И.С. Богормистров, Т.А. Алибекова\*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

**Цель:** провести анализ осложнений, возникающих при колопроктологических операциях с использованием лазера длиной волны 1940 нм, выявить их причины и предложить меры профилактики.

**Материалы и методы.** 148 пациентам с геморроем 2–3-й стадий выполнена трансдермальная лазерная подслизистая деструкция внутренних геморроидальных узлов с применением волоконного лазера с диодной накачкой, длиной волны 1940 нм и мощностью 7,5 Вт в импульсно-периодическом режиме (импульс — 500 мс, пауза — 750 мс).

**Результаты.** Интраоперационно у 4,4 % (3/148) пациентов развилось кровотечение из внутреннего геморроидального узла, причиной которого являлась его травматизация лазерным инструментом с нарушением целостности слизистой оболочки внутреннего геморроидального узла, в связи с чем была выполнена геморроидэктомия. Возникновение интраоперационной гематомы было диагностировано у 10,1 % (15/148) пациентов, расценено как осложнение, во всех случаях подслизистая гематома характеризовалась небольшими размерами (3,0–4,0 см) и при наблюдении в течение 5–10 минут не нарастала. В раннем послеоперационном периоде (на 1-е сутки после операции) у 5,4 % (8/148) пациентов развился тромбоз наружных геморроидаль-

ных узлов, который регрессировал полностью на фоне консервативного лечения. В раннем послеоперационном периоде у 0,7 % (1/148) пациентов диагностировано формирование «язвенного» дефекта слизистой в области внутреннего геморроидального узла, который зажил на фоне консервативной терапии. По результатам нашего анализа основной причиной осложнений является некорректная техника выполнения вмешательства и избыточное воздействие лазерной энергии.

**Заключение.** Лазерные методы являются перспективными для малоинвазивного лечения заболеваний аноректальной области, но требуют строгого соблюдения техники выполнения и контроля параметров энергии. Оптимизация методики и стандартизация подходов позволят снизить частоту осложнений и повысить безопасность лечения.

**Ключевые слова:** осложнения, малоинвазивное лечение, геморрой, лазерная деструкция, анальная трещина, лазерная вапоризация, лазерные технологии

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

**Для цитирования:** Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Алибекова Т.А. Осложнения колопроктологических операций с применением лазера длиной волны 1940 нм. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):98–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-98-104>

## Introduction

Laser-assisted surgery represents an advanced approach to the treatment of various diseases of the anorectal region, such as hemorrhoids, rectal fistula, anal fissure, and chronic inflammation of the epithelial coccygeal passage. The use of laser technologies allows to reduce the intensity of pain syndrome, accelerate the rehabilitation of patients, and reduce the number of postoperative complications [1].

To date, there is no unified approach to the choice of wavelength and power of laser radiation in surgical treatment of diseases, but the trends are to reduce laser energy power (from 25 to 7.0–2.5 W) and increase wavelength (from 980 to 1940 nm) [2]. To achieve the highest efficiency and safety of intervention with the use of 1940 nm laser we analyzed the causes of occurring complications and methods of their elimination and prevention.

## Patients and methods

At the present time in National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, we accumulated experience of laser application in 148 patients with hemorrhoids of stages 2–3. All patients underwent transdermal laser submucosal destruction of internal hemorrhoidal nodes using a fiber laser with diode pumping, wavelength 1940 nm and power 7.5 W in pulse-periodic mode (pulse — 500 ms, pause — 750 ms).

Under the influence of laser radiation due to the effect of high temperature on tissues, denaturation of proteins occurs, as a result of which cavernous tissue is replaced by connective one. At the same time, laser treatment also affects the terminal branches of the superior rectal artery, which, ultimately, allows to eliminate the symptoms of hemorrhoidal disease [3].

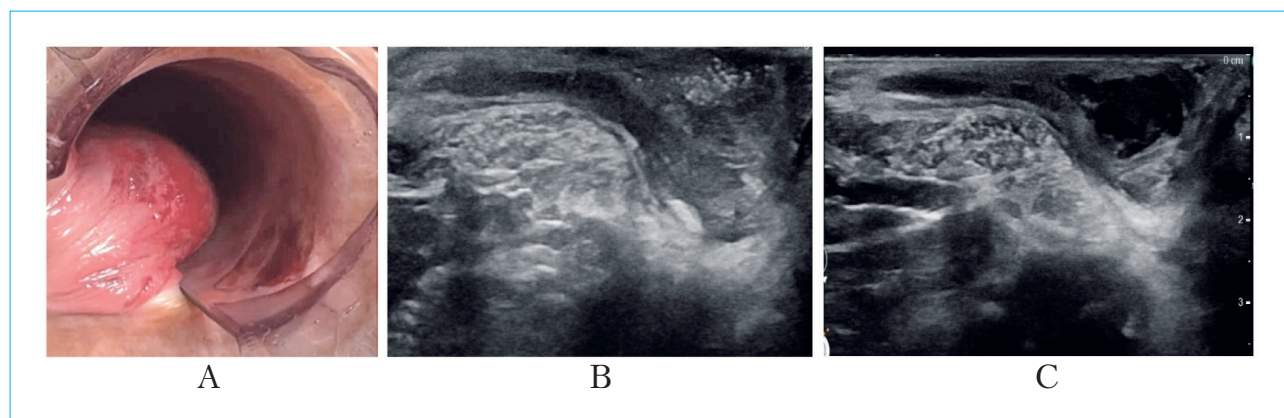
Intraoperatively, 4.4 % (3/148) of patients developed bleeding from the internal hemorrhoidal node, the reason for which was its traumatization by the laser instrument and violation of the integrity of the internal hemorrhoidal node mucosa, therefore hemorrhoidectomy was performed. In all three cases the complication occurred against the background of mechanical traumatization and was caused by insufficient control of the laser instrument during the intervention.

The prevention of this complication is the observance of the correct technique of laser instrument delivery strictly under the control of the pilot beam.

The occurrence of intraoperative hematoma was diagnosed in 10.1 % (15/148) of patients, it was considered as a complication, in all cases submucosal hematoma was characterized by small size (3.0–4.0 cm) and did not grow during 5–10 minutes of observation, in no case the hematoma was opened.

We noted that in some cases the increase in the size of the internal hemorrhoidal node during laser exposure occurs without a characteristic bluish tint, however, we also attributed these observations to hematomas, assuming that these changes are due to the effect of explosive boiling with the formation of bubble effect.

Intraoperative ultrasound cannot distinguish between a “true” hematoma and a hematoma caused by the effect of laser energy on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node. The reason for the development of “true” submucosal hematoma in 3/15 patients is the damage of the hemorrhoidal vein and insufficient effect of the transmitted laser energy (Fig. 1). Under the influence of laser energy as a result of explosive bubble boiling process the so-called “false” submucosal hematoma developed in 12/15 patients (Fig. 2).



**Figure 1.** “True” submucosal hematoma: A – intraoperative picture (result of laser-induced damage to the hemorrhoidal vein); B – intraoperative ultrasound examination; C – ultrasound examination on day 1 after surgery

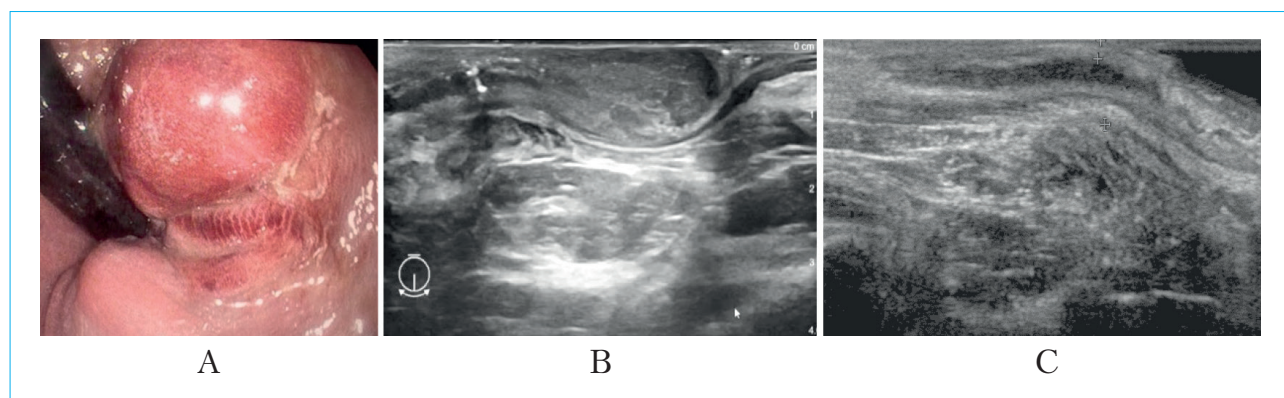
**Рисунок 1.** «Истинная» подслизистая гематома: А – интраоперационная картина (результат повреждения геморроидальной вены под влиянием лазерного воздействия); В – интраоперационное УЗИ; С – УЗИ на 1-е сутки после вмешательства

In the projection of laser destruction of the internal hemorrhoidal node a fluid formation of irregular shape with heterogeneous content, of medium echogenicity, avascular in color Doppler mapping is determined (Fig. 1A). In case of a “false” hematoma, a complete regression of the above-described changes is noted on the next day (Fig. 2C).

In case of hematoma, it is necessary to make sure that there is no hematoma growth by visual inspection and transrectal ultrasound examination. Such hematomas respond well to conservative therapy; most often complete regression occurs on day 3–5. We have not found any cases of hematoma growth, but in cases of hematoma growth it is necessary to perform its opening.

In the early postoperative period (1 day after surgery), 5.4 % (8/148) of patients developed thrombosis of external hemorrhoidal nodes, which, in our opinion, is associated with the effect of laser energy on the external hemorrhoidal node. This complication requires conservative treatment and regresses completely. For the purpose of prevention, it is necessary to exclude the impact of laser radiation on the external hemorrhoidal node.

In the early postoperative period, 0.7 % (1/148) of patients were diagnosed with the formation of “ulcerative” mucosal defect in the area of internal hemorrhoidal node, which is associated with the thermal effect of laser on the mucous membrane of hemorrhoidal node, leading to irreversible changes.



**Figure 2.** “False” submucosal hematoma: A – intraoperative picture (process of explosive bubble boiling of tissues as a result of laser radiation); B – intraoperative ultrasound examination; C – ultrasound examination on day 1 after the surgery, hematoma not identified

**Рисунок 2.** «Ложная» подслизистая гематома: А – интраоперационная картина (процесс взрывного пузырькового кипения тканей как результат лазерного излучения); В – интраоперационное УЗИ; С – УЗИ на 1-е сутки после вмешательства, гематома не определяется

Despite the use of a wavelength of 1940 nm, where the laser penetration depth is 0.5–0.7 mm, thermal effects are relevant, which can cause irreversible changes. This complication was managed by conservative therapy. The aim of prevention is to control the amount of energy transmitted.

According to the results of a single-factor analysis performed in our clinic, an increase in the risk of postoperative complications was found when the amount of energy transferred per hemorrhoidal node increased [4]. However, no cases of acute paraproctitis were detected during the entire observation period.

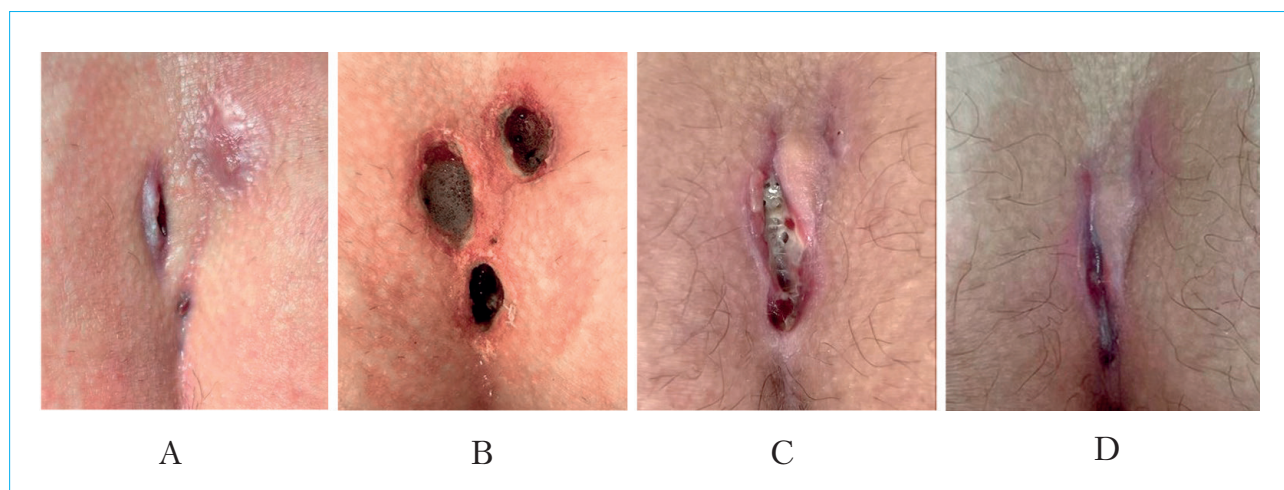
Minimally invasive treatment of chronic inflammation of the pilonidal sinus – laser coagulation of the epithelial coccygeal tract, known as SiLaC (Sinus Laser Coagulation) – is becoming increasingly common [5]. The intervention is performed by laser coagulation of the fistulous passage walls with preliminary curettage, removal of hair and inflammatory detritus. In National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh we are conducting a study including 68 patients who underwent a combination of pit-picking and laser coagulation of the fistula tract of pilonidal sinus using a laser with a wavelength of 1940 nm, power of 9 W in continuous mode. Dermopunch was used to excise the primary foramen, followed by mechanical treatment with a Folkman spoon and laser treatment of the fistulous passage walls. The technique of performance corresponds most of all to the combination of two methods described earlier (pit picking, SiLaC). Intraoperatively in 1 (1,4 %) patient there was a bleeding that required wider access for visualization and laser treatment of the bleeding area. It is possible to stop bleeding with laser treatment but

if there is a need, it is necessary to expand the size of the wound.

In the postoperative period, necrosis of the skin bridge occurred in 1 (1.4 %) patient due to the close location (1.0–0.5 cm) of the primary and secondary orifices. No additional surgical interventions were required. By performing daily dressings, complete healing of the postoperative wound was observed already on day 40 (Fig. 3). The prevention of this complication will be the choice of alternative intervention techniques in case of close proximity of the orifices.

Laser methods have been described in the treatment of rectal fistulas. In our Center laser thermal obliteration of fistulous passage was performed in 23 patients with trans- and extrasphincteric fistulas of rectum. The wavelength of the diode laser was 1470 nm, a radial light guide in continuous mode with a power of 12 W was used.

In the postoperative period in the laser group in two patients the development of acute paraproctitis was noted in connection with which the opening and drainage was performed. Later, due to non-healing of the fistulous passage in both cases, one of the patients underwent excision of the fistula with sphincter suturing, the second patient had the fistula eliminated by ligature method. Possible reasons for the development of this complication are inadequate outflow of exudate through the wound canal and also faster obliteration of the distal part of the wound canal, while the wound canal is preserved in the middle or proximal segment. In order to prevent this complication, excision of the distal part of the fistulous passage to a depth of 1.5 cm and careful postoperative monitoring of the wound channel are recommended [6].



**Figure 3.** Necrosis of the skin bridge: A – preoperatively; B – day 2; C – day 21; D – day 40

**Рисунок 3.** Некроз кожного мостика: А – до операции; В – 2-е сутки; С – 21-е сутки; D – 40-й день

Laser vaporization of anal fissure is an equally important promising minimally invasive treatment method. At National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, as part of a pilot study, 25 patients with chronic anal fissure with sphincter spasm underwent laser vaporization using a 1940 nm wavelength, 7.5 W laser in pulsed-periodic mode. No complications were noted in the early postoperative period at this time of observation.

## Discussion

Nowadays laser technologies are actively used as a minimally invasive method of treatment of anorectal diseases, they allow to reduce the intensity of pain syndrome and stimulate the processes of tissue regeneration, which allows to shorten the rehabilitation period. However, laser application does not exclude the risk of early postoperative complications.

When comparing the complications identified by us, most of them are consistent with the literature data.

A study by A.G. Khitryan et al. showed that after using the transnodal method of laser destruction in patients with stage 2–3 hemorrhoids, complications developed in the early postoperative period: bleeding that required stopping was noted in 2 (3.2 %) patients; acute thrombosis of external hemorrhoids developed in 1 (1.6 %) patient, which was stopped conservatively; acute paraproctitis was diagnosed in 2 (3.2 %) patients, for which incision and drainage were performed. The authors attribute these complications to the displacement of the laser instrument lateral to the internal hemorrhoidal node, resulting in insufficient visualization of anatomical structures during the operation [7]. According to other studies, the incidence of complications such as thrombosis and paraproctitis is significantly reduced with the correct technique of the procedure and careful compliance with the necessary preoperative and postoperative recommendations [8].

The first experience of application of laser destruction of hemorrhoidal nodes was described in 2007 by A.F. Karaholilo lu. 106 patients with hemorrhoids of the stage 1–2 underwent intervention by transnodal access using a laser with a wavelength of 980 nm, power of 15 W, in pulse mode. Intraoperatively, 0.9 % (1/106) developed hemorrhoidal bleeding, which was eliminated by stitching the hemorrhoidal node. In 1.9 % of patients (2/106) a submucosal hematoma developed in the early postoperative period, which did not require treatment. After one year of follow-up,

recurrence of the disease symptoms was noted in 11 % of patients [9].

In the treatment of pilonidal sinus using SiLaC technique with the use of 1470 nm wavelength laser with 10 W power by M. Dessily et al., it was noted that out of 200 patients in the postoperative period complications developed in 30 patients. Secondary infection of the postoperative wound area that required antibiotic therapy was detected in 8.5 % of patients (17/30), abscess development, which was opened and drained, – in 1 % (2/30). Hematoma developed in 1.5 % (3/30) of patients, and did not require additional interventions. In addition, 8 % of patients (4/30) had fibrin formation in the area of primary orifices, which prevented wound drainage: in these cases, wound curettage was performed. The recurrence rate of pilonidal sinus was 15.2 % [10].

M. Abdelnaby et al., in the framework of a randomized study performed treatment of pilonidal sinus in 62 patients by SiLaC method using 1470 nm laser with 13 W power. The intervention technique did not differ from the technique first proposed by M. Dessily. In the postoperative period 3.2 % (2/62) had minor bleeding, 9.7 % (6/62) had pus-like discharge in the area of the postoperative wound. These complications correspond to I–II degree of severity according to the Clavien – Dindo classification [11].

In a prospective study by A.F. Pappas et al., the same laser device was used in the treatment of pilonidal sinus in 237 patients in a similar technique to M. Dessily. In 7 % of patients (17/237) the development of secondary infection of the postoperative wound area was noted, which did not require repeated surgical intervention, and the disease recurrence rate was 7.5 % [12].

Our experience in using laser technologies in the treatment of colorectal diseases allows us to conduct a detailed analysis of complications, which in turn allows us to better understand the mechanisms of their occurrence, identify the most vulnerable stages of intervention and risk factors, and develop detailed recommendations for preventing complications and improving the safety of treatment. This approach contributes not only to reducing the number of complications, but also to improving the effectiveness of minimally invasive techniques, making them more predictable and safer for the patient. All this is aimed at further study of laser technologies in coloproctology, determining a common standard of application of wavelength and power of laser radiation. Further studies should include a significant number of patients with various diseases of the anorectal region, which will allow to evaluate the effectiveness,

feasibility of their application compared to classical methods of treatment.

## Conclusions

Thus, the use of laser technologies as a minimally invasive method does not exclude the development of complications such as bleeding, submucosal hematoma, acute thrombosis of hemorrhoids, necrosis and secondary infection of the

postoperative wound. It is important to note that careful preparation for surgery, as well as strict adherence to all medical protocols and standards of patient management at the intervention stage, are extremely important to minimize these risks. Nevertheless, we should strive to achieve unified approaches to the treatment of anorectal diseases using laser technology, and further research will help us improve patient treatment outcomes and minimize the risk of complications.

## References / Литература

1. Ambe P.C. Laser interventions in coloproctology. A plea for standardized treatment protocols. *Tech Coloproctol*. 2023;27(10):953–5. DOI: 10.1007/s10151-023-02859-2
2. Li Z., Wu J., Brown N.K.D., Kumassah P.K., Agbedinu K., Ambe P.C. A systematic review comparing the efficacy of 980 nm vs. 1470 nm wavelengths in laser hemorrhoidoplasty. *Int J Colorectal Dis*. 2024;39(1):117. DOI: 10.1007/s00384-024-04690-z
3. Bruscianno 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
4. Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богористров И.С. и др. Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [Frolov S.A., Vyshgorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al. Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78
5. Bi S., Sun K., Chen S., Gu J. Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):13720. DOI: 10.1038/s41598-020-70641-7
6. Костарев И.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., Жарков Е.Е., Титов А.Ю., Болквадзе Э.Э. и др. Сравнительный анализ результатов лечения транс- и экстрафинктерных свищей прямой кишки методом термооблитерации свищевого хода с помощью диодного лазера или монополярной электрокоагуляции. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(4):36–43. [Kostarev I.V., Kiselev D.O., Blagadarni L.A., Zharkov E.E., Titov A.Yu., Bolkvadze E.E., et al. Comparative analysis of the results of treatment of trans- and suprasphincteric anal fistulae by thermo-obliteration of fistula track with diode laser or monopolar electrocoagulation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-36-43
7. 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 III стадии. *Колопроктология*. 2021;20(1):33–40. [Khitarayan A.G., Alibekov A.Z., Kovalev S.A., Orekhov A.A., Burdakov I.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
8. Danys D., Pacevicius J., Makunaite G., Palubeckas R., Mainelis A., Markevicius N., et al. Tissue coagulation in laser hemorrhoidoplasty — an experimental study. *Open Med (Wars)*. 2020;15:185–9. DOI: 10.1515/med-2020-0027
9. Karahaliloğlu A.F. Erste Ergebnisse der Laserobliteration von erst-bis zweitgradigen Hämorrhoiden. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
10. Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J.L. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: Technique and first Belgian experience. *Acta Chir Belg*. 2017;117(3):164–8. DOI: 10.1080/00015458.2016.1272285
11. Abdelnaby M., Fathy M., Emile S.H., Arnous M., Balata M., Abdelmawla A., et al. Sinus laser therapy versus sinus lay open in the management of sacrococcygeal pilonidal disease. *Colorectal Dis*. 2021;23(9):2456–65. DOI: 10.1111/codi.15755
12. Pappas A.F., Christodoulou D.K. A new minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease with the use of a diode laser: A prospective large series of patients. *Colorectal Dis*. 2018;20(8):O207–14. DOI: 10.1111/codi.14285

## Information about the authors

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

**Dmitry V. Vyshgorodtsev** — Dr. Sci. (Med.), Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.

## Сведения об авторах

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

**Вышегородцев Дмитрий Вячеславович** — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: info@gnck.ru;  
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

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

**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>

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

**Ilya S. Bogormistrov** — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Chief of the Day Patient 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/0000-0002-9970-052X>

**Tavus A. Alibekova\*** — Postgraduate, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.  
Contact information: tavuska@yandex.ru;  
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8121-4159>

### Authors' contributions

**Concept and design of the study:** Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu.

**Collection and processing of the material:** Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A.

**Data analysis and interpretation:** Kuzminov A.M., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Alibekova T.A.

**Writing of the text:** Korolik V.Yu., Alibekova T.A.

**Editing:** Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M.

**Proof checking and approval with authors:** Alibekova T.A.

Контактная информация: info@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

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

**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. Салыма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

**Королик Вячеслав Юрьевич** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: info@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

**Богормистров Илья Сергеевич** — кандидат медицинских наук, заведующий дневного стационара, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: info@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

**Алибекова Тавус Абдулхалимовна\*** — аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tavuska@yandex.ru;  
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн исследования:** Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Королик В.Ю.

**Сбор и обработка материалов:** Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Алибекова Т.А.

**Анализ и интерпретация данных:** Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Алибекова Т.А.

**Написание текста:** Королик В.Ю., Алибекова Т.А.

**Редактирование:** Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Алибекова Т.А.

Submitted: 15.02.2025 Accepted: 19.04.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 15.02.2025 Принята: 19.04.2025 Опубликовано: 20.12.2025

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Ductular Reaction, Late-Onset Bile Duct Deficiency, and Cirrhosis: A Case Report Highlighting Misleading Histological Morphology in Alagille Syndrome

Grace E. R. Sigumonrong, Marini Stephanie, Hanifah Oswari, Tri H. Rahayatri, Nur Rahadiani\*, Ening Krisnuhoni, Amelia F. Manatar

*University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia*

**Aim:** to highlight the diagnostic challenges of Alagille syndrome (AGS), which can mimic other cholestatic diseases like biliary atresia. We aim to emphasize the importance of integrative diagnostic approaches, including genetic testing, to avoid misdiagnosis and unnecessary surgical procedures in cases where histological findings, such as ductular proliferation, do not follow typical patterns of AGS.

**Key points.** Diagnosing Alagille syndrome AGS is quite complex as it shares symptoms similar to those of other cholestatic diseases, especially biliary atresia. Bile duct paucity is the major pattern of AGS. Infants more than six months of age usually already show a visible bile duct paucity. However, in this case, our patient, who was more than six months old, didn't show bile duct paucity and ductular reaction was the major pattern. A four-year-old girl presented with chronic cholestasis, congenital heart disease, skeletal anomalies, ocular abnormalities, and facial deformity. Her liver biopsy at the age of one year predominantly showed ductular proliferation. Initially, we diagnosed her with biliary atresia. However, subsequent examination of a total hepatectomy sample at the age of four revealed bile ducts were difficult to identify in most portal tracts. Genetic testing in 2022 identified a heterozygous likely pathogenic variant in the *JAG1* gene, confirming AGS. The patient underwent liver transplantation.

**Conclusion.** We report the histology findings in AGS that can potentially be mistaken for other cholestatic diseases. We also highlight the importance of integrative diagnostic approaches to avoid misdiagnosis and unwarranted surgical procedures.

**Keywords:** Alagille syndrome, bile duct paucity, neonatal cholestasis, *JAG1* gene, case report

**Conflicts of interest:** the authors declared no conflicts of interest.

**For citation:** Sigumonrong G.E.R., Stephanie M., Oswari H., Rahayatri T.H., Rahadiani N., Krisnuhoni E., Manatar A.F. Ductular Reaction, Late-Onset Bile Duct Deficiency, and Cirrhosis: A Case Report Highlighting Misleading Histological Morphology in Alagille Syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(6):105–114. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-105-114>

## Дуктулярная реакция, недостаточность желчных протоков с поздним началом и цирроз: клинический случай, свидетельствующий о ложной гистологической морфологии при синдроме Алажиля

Г.Э.Р. Сигумонронг, М. Стефани, Х. Освари, Т.Х. Рахаятри, Н. Рахадияни\*, Э. Криснухони, А.Ф. Манатар  
*Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо, Джакарта, Индонезия*

**Цель:** акцентировать внимание на сложностях диагностики синдрома Алажиля, способного имитировать другие холестатические заболевания, такие как билиарная атрезия. Авторы стремились подчеркнуть, что для постановки точного диагноза необходимо применять комплексные методы, включая генетическое тестирование. Это позволит избежать ошибок в диагностике и предотвратить ненужные хирургические вмешательства в случаях, когда гистологические данные, например пролиферация протоков, не соответствуют типичным проявлениям синдрома Алажиля.

**Основные положения.** Диагностика синдрома Алажиля может быть затруднена из-за сходства его симптомов с проявлениями других холестатических заболеваний, особенно билиарной атрезии. Ключевым признаком синдрома Алажиля является небольшое количество желчных протоков. Обычно у младенцев старше шести месяцев уже наблюдается явная недостаточность желчных протоков. Однако в описанном случае у пациентки, которая была старше шести месяцев, не было выявлено малочисленности желчных протоков, а основным симптомом была дуктулярная реакция. У четырехлетней девочки наблюдались хронический

холестаза, врожденный порок сердца, аномалии скелета, глаз и деформация лица. Биопсия печени, проведенная в возрасте одного года, выявила преимущественно протоковую пролиферацию. Первоначально у пациентки диагностировали билиарную атрезию. Однако последующее исследование образца, полученного после тотальной гепатэктомии в возрасте четырех лет, показало, что желчные протоки трудно идентифицировать в большинстве портальных трактов. Генетическое исследование, проведенное в 2022 г., выявило гетерозиготный, вероятно патогенный вариант в гене *JAG1*, подтвердив наличие синдрома Алажиля. Пациентке была проведена трансплантация печени.

**Заключение.** Представлены результаты гистологического исследования при синдроме Алажиля, которые потенциально могут быть ошибочно приняты за другие холестатические заболевания. Авторы обращают внимание на необходимость комплексного подхода к диагностике, позволяющего избежать ошибок и необоснованных хирургических вмешательств.

**Ключевые слова:** синдром Алажиля, недостаточность желчных протоков, неонатальный холестаз, ген *JAG1*, клинический случай

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

**Для цитирования:** Сигумонронг Г.Э.Р., Стефани М., Освари Х., Рахаятри Т.Х., Рахадани Н., Криснухони Э., Манатар А.Ф. Дуктулярная реакция, недостаточность желчных протоков с поздним началом и цирроз: клинический случай, свидетельствующий о ложной гистологической морфологии при синдроме Алажиля. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2025;35(6):105–114. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-105-114>

## Introduction

Alagille syndrome (AGS) is a genetic disorder caused by mutations in two genes: Jagged 1 (*JAG1*) or Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 2 (*NOTCH2*) [1, 2]. Having the potential to affect multiple organs, AGS is considered a serious condition with significant repercussions for a child's growth, development, and overall quality of life. Timely management of AGS can be challenging for clinicians, as early intervention is crucial for improving outcomes [3]. Additionally, AGS is relatively uncommon, with reported incidence rates of 1 in 70,000 to 100,000 live births worldwide [4]. Between 2012 and 2024, there were only five AGS patients at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital (Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, RSCM). This lack of exposure may contribute to the inexperience and unawareness among some medical practitioners [5].

Diagnosing AGS is quite complex, as it shares symptoms with other cholestatic diseases, particularly biliary atresia. A retrospective study reported that 13 % of AGS patients were misdiagnosed and underwent the Kasai procedure [6]. Bile duct paucity, defined as a reduced ratio of interlobular bile ducts to portal tracts with a ratio of less than 0.5, is crucial for distinguishing AGS histologically [7, 8]. This bile duct paucity is considered age-related and tends to increase over time. Infants older than six months typically exhibit visible bile duct paucity [9].

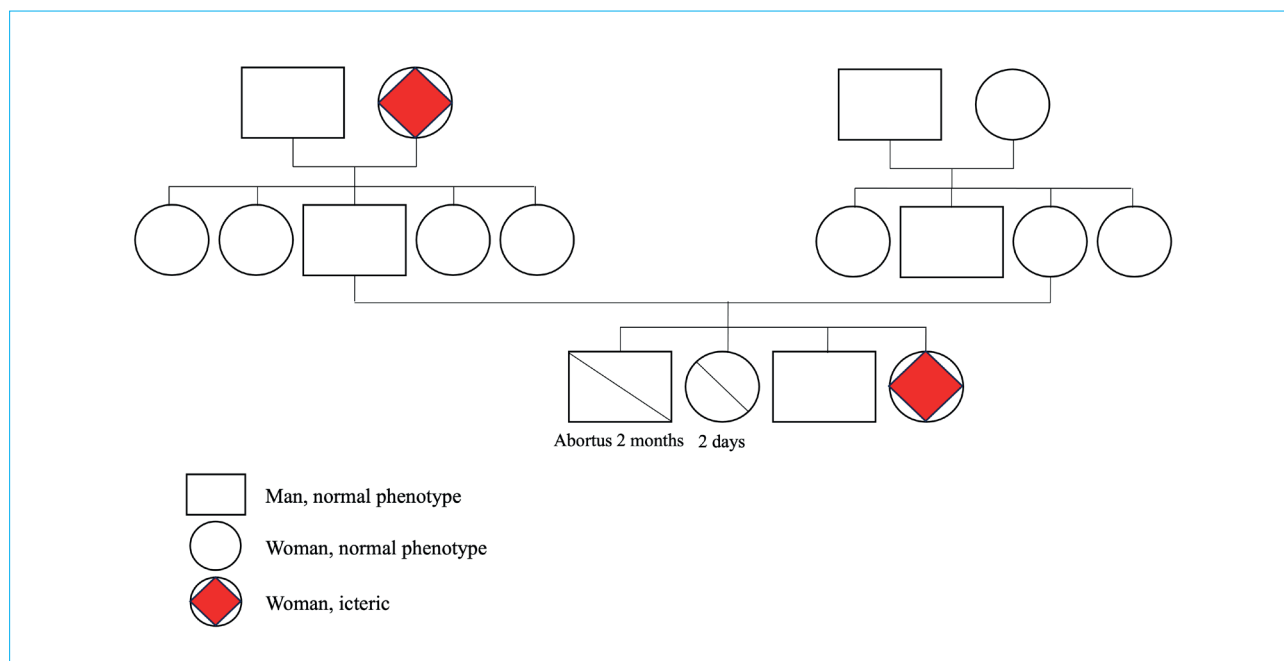
Our patient's liver biopsy examination at one year of age predominantly showed ductular proliferation, which we initially regarded as indicative of biliary atresia. Three years later, a second histopathological examination revealed bile duct paucity and biliary cirrhosis; however, ductular proliferation was still observed in other areas of the portal tracts. We aim to report these histological findings, which can be mistaken for other cholestatic diseases, and

to highlight the importance of integrative diagnostic approaches to avoid misdiagnosis and unwarranted surgical procedures.

## Case presentation

This is a case of a four-year-old girl referred to the gastroenterology clinic at RSCM with an initial diagnosis of biliary atresia. The patient was born at term with a borderline low-normal birth weight of 2,500 grams. She is the second child of two siblings, and her living elder sibling is asymptomatic (Fig. 1). She experienced delayed developmental milestones and malnutrition starting in early childhood. At two months old, she began showing signs of jaundice, accompanied by fever and elevated bilirubin levels. Her urine was dark brown, and her stool was pale. Phototherapy was administered in the perinatology intensive care unit. Although her bilirubin levels decreased, scleral icterus persisted, so treatment continued for another month. She was eventually referred to a (RSCM) after showing no significant improvement.

In November 2018, she was suspected of having AGS based on her clinical presentations. She had a triangular face with a head circumference of 40 cm, a wide and protruding forehead, deeply set eyes, a saddle nose with a rounded tip, a small, pointed chin, and prominent ears. Her eyes were icteric, with posterior embryotoxon and normal intraocular pressure. A cardiac examination revealed a grade III/6 holosystolic murmur. Her abdomen was distended, with an enlarged liver palpable 7 cm below the costal arch and 6 cm below the xiphoid process. The spleen was also palpable and firm, extending 4 cm below the left costal margin. Xanthoma, measuring 1.5 × 0.4 cm, was present in the subcutaneous tissue of the back, at the level of the second and third lumbar vertebrae. There were no pedal edema, purpura, palmar erythema, or spider nevi.

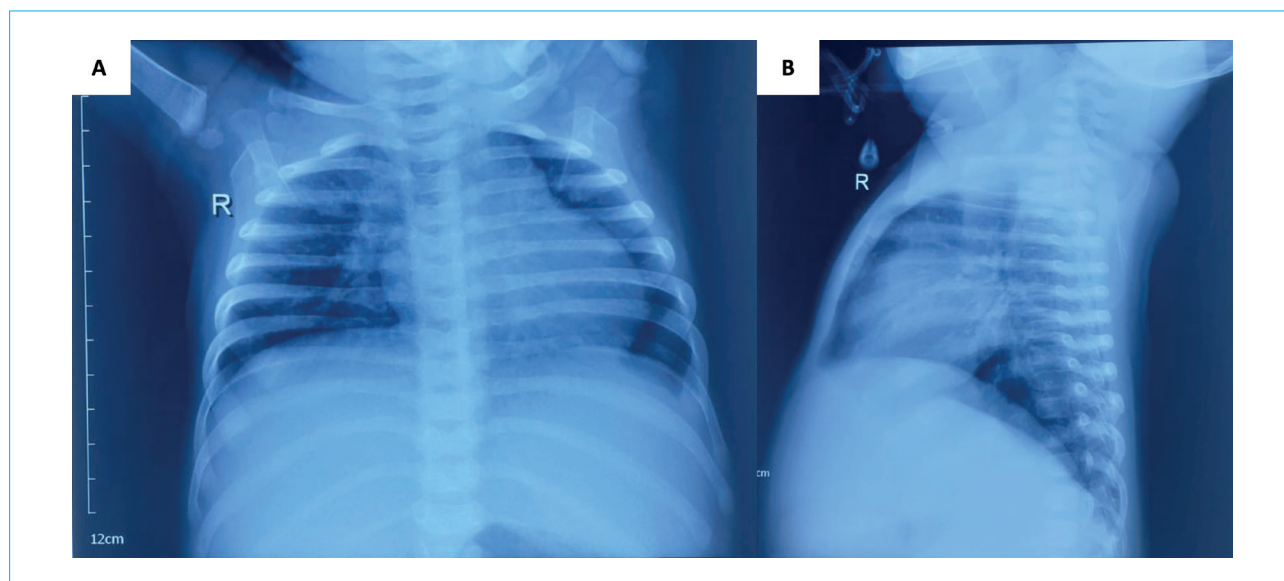


**Figure 1.** Pedigree of the patient. There is a history of jaundice in her lineage — which is her grandmother from her father's side of the family

**Рисунок 1.** Родословная пациентки. Желтуха в анамнезе имеется у ее родственников (у бабушки по отцовской линии)

Her bilirubin concentration was high at 30.96 mg/dL, with a direct fraction of 22.44 mg/dL, a high aspartate transaminase (AST) level of 168 U/L, a high alanine transaminase (ALT) level of 150 U/L, a low albumin concentration of 3.48 g/dL, and high gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) levels of 46 U/L. Her urine was yellow and cloudy,

containing bacteria, and was positive for 3+ bilirubin. Virology tests showed reactivity in EBV IgG, anti-Rubella IgG (640 IU/mL), and anti-CMV IgG (726.9 IU/mL). Meanwhile, anti-toxoplasma, anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total, and anti-HCV tests were all non-reactive. The patient had been vaccinated against hepatitis A virus,



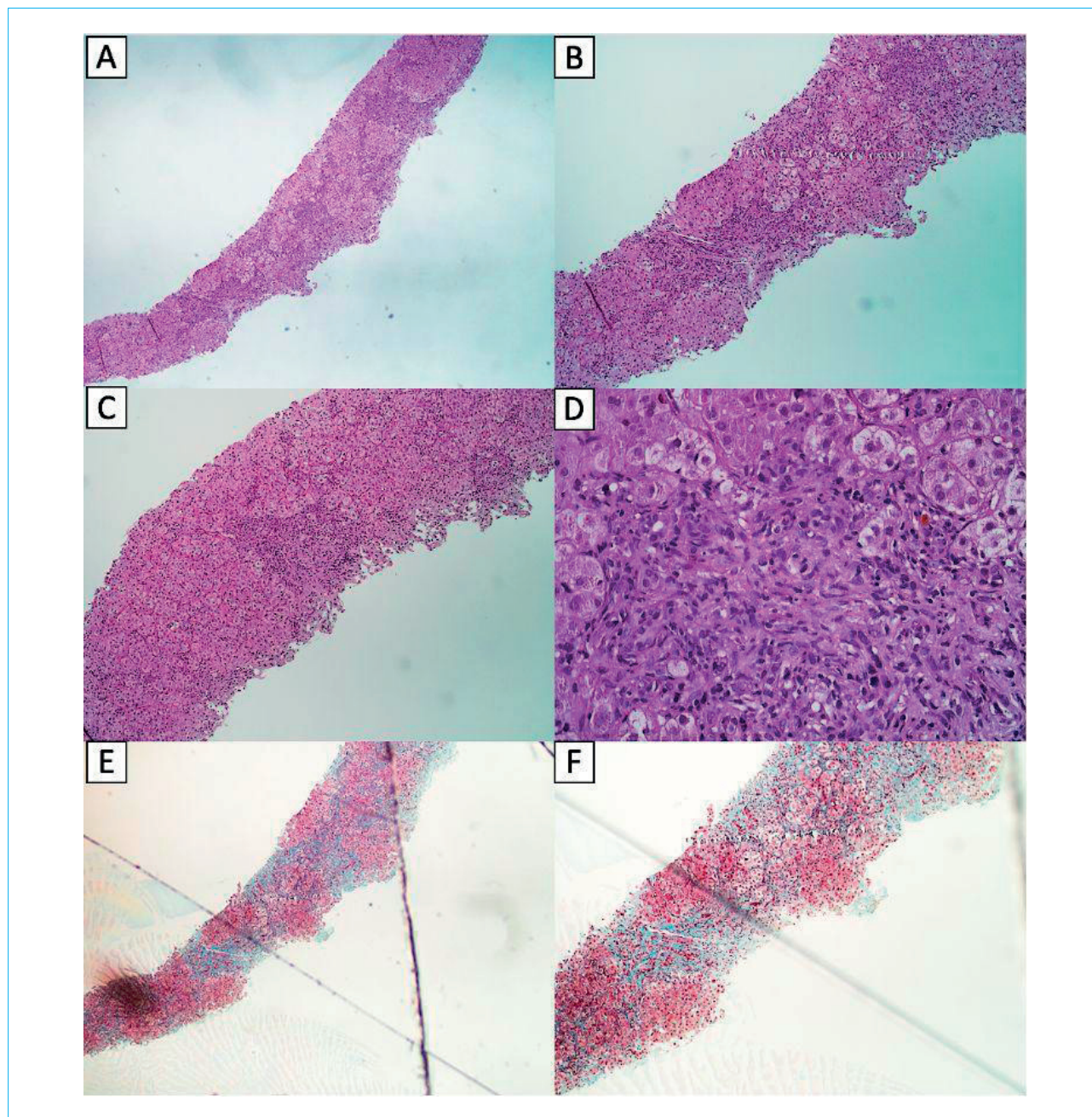
**Figure 2.** Imaging: A — chest X-ray in 2022 showed an enlarged heart and pulmonary infiltrate; B — whole spine X-ray showed butterfly vertebrae on T<sub>IV</sub>–T<sub>XII</sub>

**Рисунок 2.** Рентгенограмма: А — снимок грудной клетки в 2022 г., увеличенное сердце и легочный инфильтрат; В — снимок позвоночника, бабочковидные позвонки на уровне T<sub>IV</sub>–T<sub>XII</sub>

hepatitis B virus, tuberculosis, polio, diphtheria, influenza virus, pneumonia, mumps, typhoid, and varicella.

The results of her chest X-ray in 2019 showed a normal heart size and minimal infiltrates in the right paracardial region. However, a chest X-ray evaluation in 2022 revealed an enlarged heart with infiltration in the upper, middle, and lower fields

of the right lung (Fig. 2A). The X-ray of her spine showed butterfly vertebrae from the fourth to the twelfth thoracic vertebra (Fig. 2B). An ultrasound examination revealed portal hypertension and no visible gallbladder contractions, both when fasting and after drinking. A multi-slice computed tomography scan of the abdomen confirmed hepatosplenomegaly



**Figure 3.** Liver biopsy in 2019, histopathology: A – portal tract expansion (hematoxylin and eosin,  $\times 40$ ); B – portal tract expansion (hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); C – ductular proliferation (hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); D – bile deposit (hematoxylin and eosin,  $\times 40$ ); E – fibrosis F3 (trichrome,  $\times 40$ ); F – fibrosis F3 (trichrome,  $\times 100$ )

**Рисунок 3.** Биопсия печени 2019 г., гистопатология: А – расширение портального тракта (гематоксилин-эозин,  $\times 40$ ); В – расширение портального тракта (гематоксилин-эозин,  $\times 100$ ); С – протоковая пролиферация (гематоксилин-эозин,  $\times 100$ ); D – желчные отложения (гематоксилин-эозин,  $\times 40$ ); E – фиброз F3 (трихром,  $\times 40$ ); F – фиброз F3 (трихром,  $\times 100$ )

**Table.** Frameshift mutation of *JAG1* gene revealed by genetic testing

**Таблица.** Мутация со сдвигом рамки считывания гена *JAG1*, выявленная при генетическом тестировании

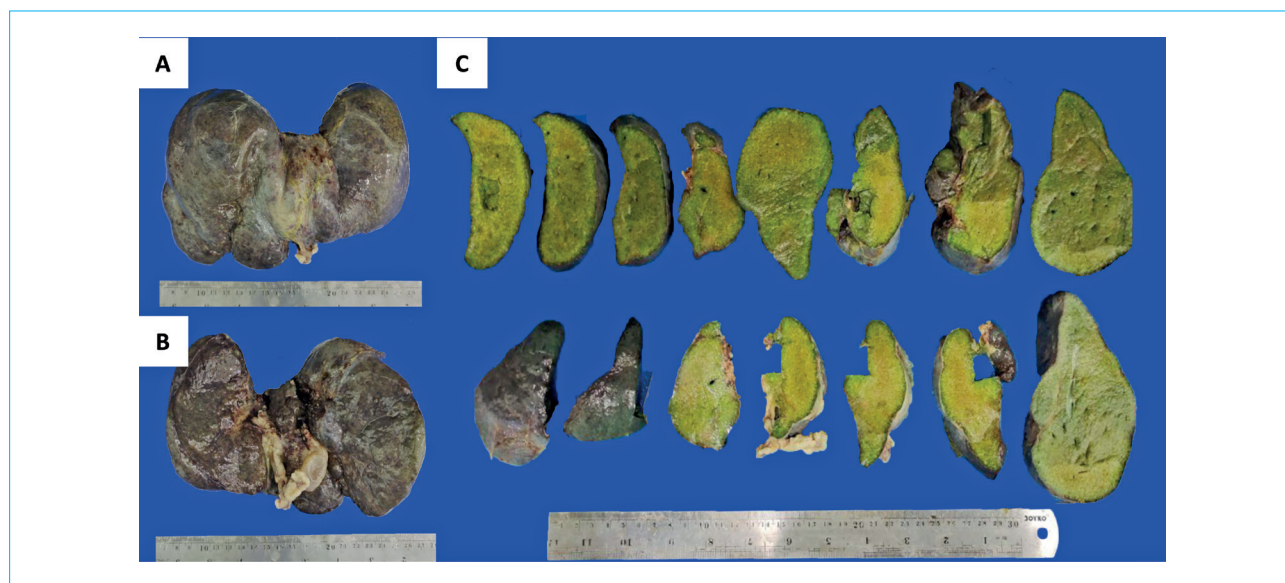
Gene	Subject	Variant Coordinates	Zygoty	Allele	Type and classification
<i>JAG1</i>	Patient	Exon 25 NM_000214.2:c.3061_3064del, p.(Ile1021Glyfs*14)	Het	ATAC/del	Frameshift likely pathogenic
<i>JAG1</i>	Mother		Hom		

and sagittal cleft bone deformity, with the gallbladder visualized in normal size and shape. She also underwent echocardiography, which showed a patent ductus arteriosus. Gastroduodenoscopy revealed esophageal varices grade I–II without any bleeding. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing revealed 70 % adenoid hypertrophy.

Her first liver biopsy was performed in 2019 when she was one year old. The sample was a 2 cm long, thread-like shape. We found six portal tracts. The liver cells had a trabecular appearance; some appeared degenerated and swollen. There were intra-cytoplasmic and intra-canalicular bile deposits. Acute and chronic inflammation was seen in the periportal and lobular areas. In almost all portal tracts, mild ductular proliferation and an intraepithelial inflammatory reaction in the ductules were found. The portal area was dilated with slight fibrosis, suggesting early cirrhosis (Fig. 3). We initially concluded that it may be biliary atresia as a differential diagnosis. However, molecular testing in 2022 revealed a four-nucleotide deletion in exon 25 of the *JAG1* gene, leading to a premature termination codon, supporting the diagnosis of AGS. After a board meeting, a joint decision was made that the patient was eligible for liver transplantation.

Our patient underwent genetic testing in 2022. A heterozygous variation was found. A four-nucleotide deletion, c.3061\_3064del, p.(Ile1021Glyfs\*14), was identified in exon 25 of the *JAG1* gene. This deletion changes the codon reading frame, leading to the formation of a premature termination codon, which results in the production of a truncated protein (Table). The deletion is classified as likely pathogenic according to the guidelines from the American College of Medical Genetics and Genomics. This finding is consistent with autosomal dominant Alagille Syndrome Type 1. The heterozygous variation in exon 25 (c.3061\_3064del) of the *JAG1* gene was not found in the mother.

An examination of the liver resection sample from when the patient was four years old in December 2022 revealed a liver with a soft consistency and a greenish-brown color. The total liver size was 18.5 × 12.0 × 6.0 cm. The outer surface was smooth with some nodular areas. The gallbladder was present, measuring 3.5 × 1.2 × 1.0 cm, white in color, springy, with a wall resembling a thin white membrane, and its lumen was filled with clear mucus. The cystic duct was difficult to identify. We did not find any velvety mucosa, erosion, ulceration, or gallstones (Fig. 4).



**Figure 4.** Liver resection in 2022: A–B – gross examination showed an 18.5 × 12.0 × 6.0 cm liver with gallbladder present; C – on the cut surface, there was no mass

**Рисунок 4.** Резекция печени в 2022 г.: А–В – макроскопическое исследование, печень размером 18,5 × 12,0 × 6,0 см с наличием желчного пузыря; С – на поверхности разреза образований не обнаружено

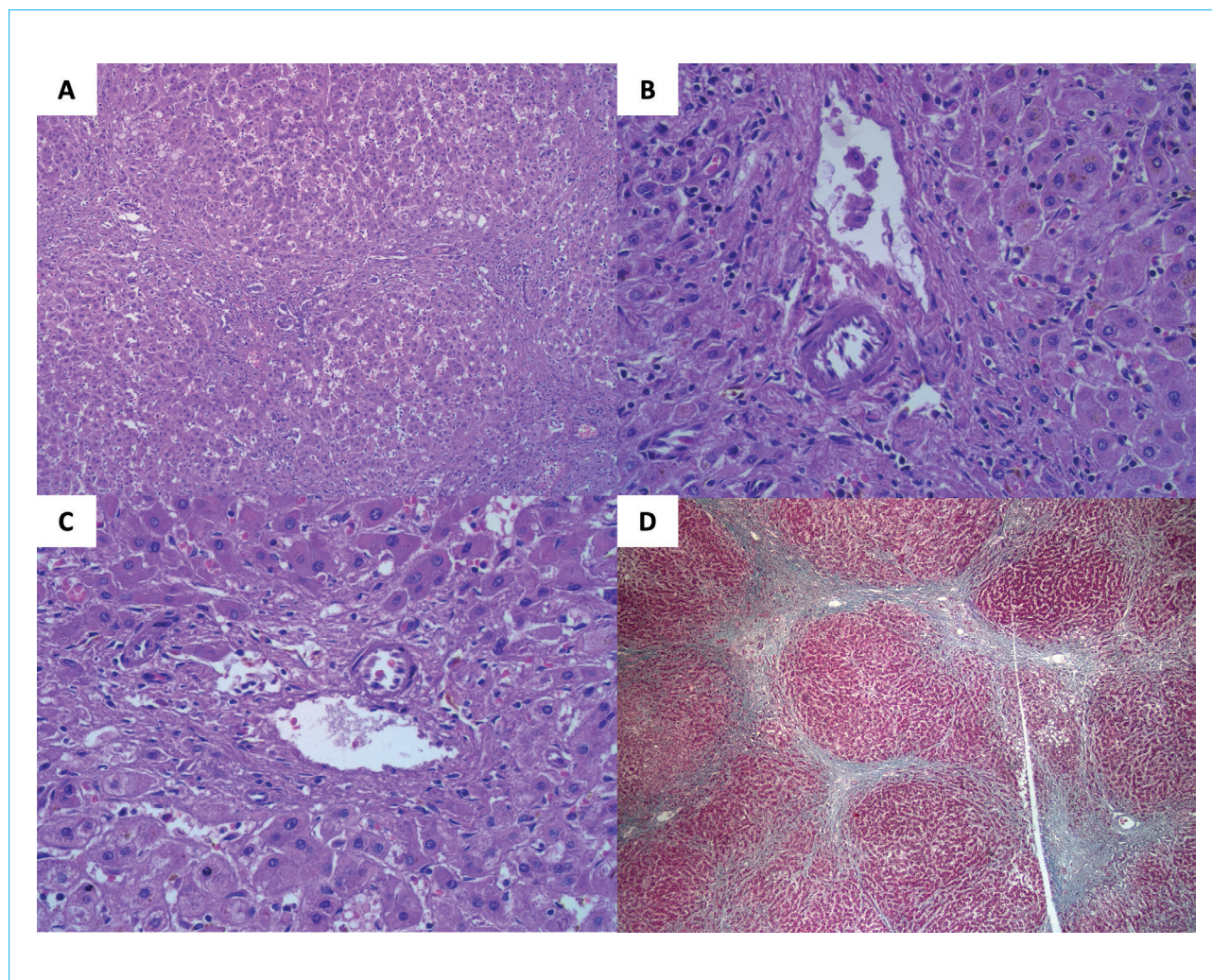
Histologic examination of total hepatectomy showed partially degenerated and swollen liver cells. Bile deposits were found in hepatocytes and canaliculi. There was mild steatosis. The bile duct was difficult to identify in most portal tracts. In other areas of the portal tract, ductular proliferation and chronic inflammatory cells were found. The gallbladder tissue showed a mucosa lined with single-layered columnar epithelial cells and lightly covered with chronic inflammatory cells. Bridging fibrous activity was found and coiled with the regenerating nodule formation (Fig. 5). We concluded it was in accordance with bile duct paucity which can be caused by AGS with Laennec scores 4A–4B suggesting biliary cirrhosis.

After a total hepatectomy was performed and the conclusion of AGS was obtained, the patient underwent liver transplantation in 2022. To date, the patient is alive and undergoing regular check-ups.

## Discussion

This is a case of a four-year-old female diagnosed with AGS [7]. AGS is inherited in an autosomal dominant pattern [10]. There was a history of jaundice in our patient's lineage, specifically in her paternal grandmother. If a parent has AGS, the offspring have a 50 % chance of inheriting the gene mutation. Regardless of whether she had a first-degree relative with the disorder, individuals who exhibit one or more clinical characteristics should be suspected of having AGS [7].

AGS is caused by mutations in the genes encoding *JAG1*, a ligand of the NOTCH receptors, or the *NOTCH2* receptor itself. More than 97 % of patients have a mutation in the *JAG1* gene, while less than 1 % have a mutation in the *NOTCH2* gene. Under physiological conditions, four NOTCH receptors interact with Jagged and Delta-like ligands, which



**Figure 5.** Liver resection in 2022, histopathology: A – bile duct paucity (hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); B–C – bile duct loss (hematoxylin and eosin,  $\times 400$ ); D – Laennec score 4A–4B (trichrome,  $\times 100$ )

**Рисунок 5.** Резекция печени в 2022 г., гистопатология: А – скудность желчных протоков (гематоксилин-эозин,  $\times 100$ ); В–С – отсутствие желчных протоков (гематоксилин-эозин,  $\times 400$ ); D – оценка по Лаэннеку 4А–4В (трихром,  $\times 100$ )

regulate intracellular pathways that specialize cells during embryonic organ development. While a misstep in this process can lead to other clinical conditions, AGS is considered one of the most prominent manifestations [11]. *JAG1* mutations may also disturb postnatal liver growth. Postnatal liver growth is thought to occur by increasing the number of mainly peripheral lobules and branching and elongating the accompanying portal tracts [9, 12].

The clinical presentation of AGS usually becomes visible during infancy and can vary greatly from patient to patient [7, 9]. Our patient was suspected of having AGS because she exhibited all five primary symptoms: chronic cholestasis, congenital heart disease, skeletal anomalies, ocular abnormalities, and facial deformity [7]. However, each of these symptoms is not exclusive to AGS, leaving room for the possibility of other diagnoses.

Cholestasis affects over 90 % of those with AGS. It is a major clinical presentation of hepatic involvement and most often manifests as conjugated hyperbilirubinemia [4]. The onset of conjugated hyperbilirubinemia can occur as early as two weeks of life, though it usually occurs within the first three months. In our case, it was marked by jaundice, dark brown urine, and pale stools starting at two to three months old [4, 13]. Laboratory examination showed elevated levels of direct and total bilirubin, ALT/AST, and GGT [4].

Cardiovascular diseases in AGS most often manifest as peripheral pulmonary artery stenosis, with 30 % involving structural defects such as pulmonary atresia, tetralogy of Fallot, ventricular septal defect, or atrial septal defect. Our patient was found to have a grade III/6 holosystolic murmur, cardiomegaly on chest X-ray, and patent ductus arteriosus on echocardiography [14]. As for ocular abnormalities, we found posterior embryotoxon with normal intraocular pressure. Posterior embryotoxon is characterized by a prominent Schwalbe's ring at the junction of the cornea and iris [8, 13]. However, without additional symptoms, embryotoxon alone cannot be a diagnostic indicator of AGS, as it occurs in 15 % of the general population without AGS, as well as in 70 % of patients with a deletion in 22Q11 [4]. Her facial deformity was characteristic of AGS, with features such as a broad forehead, straight nose with rounded tips, pointy chin, deep-set eyes, and a generally triangular facial appearance with prominent ears [13]. However, it should be noted that these facial characteristics are more subtle in neonates due to adipose tissue deposition, making the signs less noticeable [4].

In most cases, patients with AGS may also experience severe pruritus, xanthomas, and impaired growth or malnutrition [15]. Pruritus and growth failure occur at a higher rate in AGS compared to biliary atresia [14]. Our patient had both pruritus and growth failure. Minor clinical manifestations such as kidney disease, mental retardation, pancreatic

insufficiency, or intracranial abnormalities were not present [3]. While these findings do not heavily impact the diagnosis, they can be helpful for the physician in forming a more precise diagnosis based on the frequency of symptoms.

Another method that may increase the precision of AGS diagnosis is radiological imaging. However, it is not recommended to rely solely on radiological imaging to diagnose AGS due to the significant resemblance of imaging findings, such as non-visualization of the biliary tree and the presence of a small gallbladder. Histological analysis remains necessary to establish the diagnosis [16, 17].

Butterfly vertebrae can be assessed using radiographic modalities such as anteroposterior X-rays and multi-slice computed tomography [18, 19]. We found butterfly vertebrae from the fourth to the twelfth thoracic vertebra on the patient's spine X-ray. However, butterfly vertebrae are occasionally found in asymptomatic patients [4]. On ultrasound evaluation, AGS is distinguished from biliary atresia by the absence of triangular cord signs, smaller hepatic artery diameter, a lower incidence of gallbladder wall irregularities, and a lack of portal hypertension [3, 16]. AGS also has a narrower portal septum, fewer hepatic parenchymal changes, smaller portal vein diameters, larger hepatic artery diameters, and less severe hepatic cirrhosis compared to biliary atresia, especially in end-stage biliary atresia [20].

Histopathological examination is considered an essential step in diagnosing AGS [1, 16, 17, 21, 22]. Through this examination, a pathologist can identify a histological pattern and correlate it with clinical parameters, such as GGT levels, which provide guidance for diagnosis [5]. The major histological finding in AGS is bile duct paucity, defined as a bile duct/portal tract (BD/PT) ratio of less than 0.5 [2, 7]. However, it is important to be cautious when interpreting the presence of bile duct paucity in premature infants, as a BD/PT ratio of less than 0.9 may be considered physiological [5]. There is also debate, as some papers list ductular response as a sign of liver disease in AGS patients. This difference of opinion arises because newborns under six months old may not exhibit visible bile duct paucity or may instead show ductular proliferation [9].

This case report presents a patient with histopathological findings of mild ductular proliferation at one year of age. We also observed intraepithelial inflammatory reactions in the ductules, along with intra-cytoplasmic and intra-canalicular bile deposits in almost all portal tracts. The porta was dilated with slight fibrosis, suggesting early cirrhosis. Initially, based on histopathological examination alone, we had very little suspicion that this case could be AGS, as bile duct paucity is the only feature considered the major histopathological indicator of AGS. Although AGS may present with a few histopathological features, such as ductular proliferation, fibrosis, and giant hepatocytes, these are not the main indicators

of the condition [9]. Furthermore, histologic patterns that overlap, such as bile duct proliferation, are more common in AGS infants younger than six months [23]. We suspected this patient had biliary atresia due to the similar features observed under the microscope [7, 8, 23].

An examination of a total hepatectomy sample at the age of four years showed that the bile ducts were difficult to identify in most portal tracts. However, in other areas of the portal tracts, ductular proliferation and chronic inflammatory cells were still present. There was also evidence of bridging fibrous activity. We noted cirrhosis with broad fibrous septae forming regenerative nodules. A similar case reported by G.H. Deutsch indicated that ductular proliferation observed in the initial biopsy at six months transformed into a characteristic pattern of bile duct paucity when the patient was re-evaluated at two years of age [24]. Some ductules and cells in the canals of Hering within the periportal parenchyma of portal tracts may become more visible after CK7 immunostaining [9].

Different methods and timing of sampling in this case – namely, a biopsy when the patient was one year old and a total hepatectomy when the patient was four – might contribute to the differing histological findings. The assessment of incomplete portal tracts from the initial inspection is a significant concern with needle biopsies from neonates. We also suspect that the first liver examination revealed a spontaneous appearance of bile ducts because it was performed further toward the liver center. In contrast, the second liver examination sampled more peripheral hepatic parenchyma. This distinction may be explained by the fact that the liver's center experiences a ductular response, while the liver's periphery does not. This occurs when the bile ducts in AGS patients fail to branch and elongate during postnatal liver growth shortly after delivery. A lack of bile duct branching and elongation leads to progressively severe bile duct paucity when sequential needle liver biopsies are obtained from the peripheral liver area in AGS patients [9]. However, it is also possible that the interlobular bile ducts shrank as the patients aged. *JAG1* haploinsufficiency in AGS interferes with the branching and differentiation of biliary epithelium in newly formed hepatic lobules, as *JAG1* is required for the development of biliary epithelium [24].

Our patient underwent genetic testing in 2022, which revealed a heterozygous likely pathogenic variant in the *JAG1* gene [9]. Genetic testing, including next-generation sequencing, can be very helpful in cases where there is significant morphologic and clinical overlap, as the vast majority of patients with AGS have mutations in *JAG1* (approximately 90%), with a minority having mutations in *NOTCH2*

[5, 7]. Although *JAG1* has been reported by T. Kohsaka et al. to be associated with extrahepatic biliary atresia due to six missense *JAG1* mutations identified in about 100 patients, it is still considered sporadic [7, 25]. Apart from diagnosing the patient, the purpose of genetic testing in this case is also to evaluate the potential donor, in this case, the mother. A potential related liver donor should be assessed for AGS to exclude the diagnosis in the donor. If the pathogenic variant in the proband is known, targeted genetic testing for that variant should be performed on the potential donor [26].

Some AGS patients misdiagnosed as having biliary atresia may undergo Kasai portoenterostomy [4]. Since this procedure does not compensate for the loss of bile ducts within the liver, surgical repair of the extrahepatic bile duct system is not a viable treatment option for AGS patients. The already compromised intrahepatic bile ducts may sustain further damage due to the inflammatory processes triggered by exposure to intestinal contents [3]. Instead, liver transplantation is the preferred management for AGS [27, 28]. By the age of 18, over 75% of children with AGS who present with cholestasis require liver transplantation [29]. In this case, our patient underwent this procedure at the age of four.

It is difficult to predict disease progression based solely on histologic or clinical features due to the involvement of multiple organs. This underscores the importance of early and accurate detection of AGS. Various studies have confirmed that the progression of AGS often leads to critically poor outcomes. Generally, these outcomes are linked to the severity of liver abnormalities or cardiac complications, as these two organs account for patient mortality in approximately 25% of cases [11, 14, 16].

## Conclusion

Alagille syndrome presents with various clinical signs of differing severity. Accurate and early diagnosis is crucial for appropriate patient management and improved prognosis. While various papers agree on the importance of histopathological examination, there is always a chance that histological features observed under the microscope can be misleading. This poses a potential risk for misdiagnosing Alagille syndrome as other cholestatic diseases, such as biliary atresia. It is essential to integrate a variety of diagnostic approaches, including patient anamnesis, physical examination, laboratory testing, histopathology, radiological imaging, and genetic testing. These integrated diagnostic methods, especially early genetic testing, should be employed for suspected patients, particularly when multiple “grey areas” are identified throughout the process.

## References / Литература

1. Wang J.S., Wang X.H., Zhu Q.R., Wang Z.L., Hu X.Q., Zheng S. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children. *World J Pediatr.* 2008;4(4):283–8. DOI: 10.1007/s12519-008-0051-5
2. Gunadi, Kaneshiro M., Okamoto T., Sonoda M., Oga-wa E., Okajima H., et al. Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis. *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2387–91. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.04.022
3. Han S., Jeon T.Y., Hwang S.M., Yoo S.Y., Choe Y.H., Lee S.K., et al. Imaging findings of Alagille syndrome in young infants: Differentiation from biliary atresia. *Br J Radiol.* 2017;90(1077):20170406. DOI: 10.1259/bjr.20170406
4. Jesina D. Alagille syndrome: An overview. *Neonatal Netw.* 2017;36(6):343–7. DOI: 10.1891/0730-0832.36.6.343
5. Cho S.J., Kim G.E. A practical approach to the pathology of neonatal cholestatic liver disease. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(6):375–88. DOI: 10.1053/j.semmp.2019.07.004
6. Kaye A.J., Rand E.B., Munoz P.S., Spinner N.B., Flake A.W., Kamath B.M. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(3):319–21. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181df5fd8
7. Dedic T., Jirsa M., Keil R., Rygl M., Snajdauf J., Kotalova R. Alagille syndrome mimicking biliary atresia in early infancy. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143939. DOI: 10.1371/journal.pone.0143939
8. Jagadisan B., Srivastava A. Child with jaundice and pruritus: How to evaluate? *Indian J Pediatr.* 2016;83(11):1311–20. DOI: 10.1007/s12098-016-2058-6
9. Libbrecht L., Spinner N.B., Moore E.C., Cassiman D., Van Damme-Lombaerts R., Roskams T. Peripheral bile duct paucity and cholestasis in the liver of a patient with Alagille syndrome: Further evidence supporting a lack of postnatal bile duct branching and elongation. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):820–6. DOI: 10.1097/01.pas.0000161325.36348.25
10. Flynn D.M., Nijjar S., Hubscher S.G., de Goyet Jde V., Kelly D.A., Strain A.J., et al. The role of Notch receptor expression in bile duct development and disease. *J Pathol.* 2004;204(1):55–64. DOI: 10.1002/path.1615
11. Fabris L., Cadamuro M., Guido M., Spirli C., Fiorotto R., Colledan M., et al. Analysis of liver repair mechanisms in Alagille syndrome and biliary atresia reveals a role for notch signaling. *Am J Pathol.* 2007;171(2):641–53. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070073
12. Ahn K.J., Yoon J.K., Kim G.B., Kwon B.S., Go J.M., Moon J.S., et al. Alagille syndrome and a JAG1 mutation: 41 cases of experience at a single center. *Korean J Pediatr.* 2015;58(10):392–7. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.10.392
13. Subramaniam P., Knisely A., Portmann B., Qureshi S.A., Aclimandos W.A., Karani J.B., et al. Diagnosis of Alagille syndrome – 25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(1):84–9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d
14. Meena B.L., Khanna R., Bihari C., Rastogi A., Rawat D., Alam S. Bile duct paucity in childhood-spectrum, profile, and outcome. *Eur J Pediatr.* 2018;177(8):1261–9. DOI: 10.1007/s00431-018-3181-3
15. Saleh M., Kamath B.M., Chitayat D. Alagille syndrome: Clinical perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9:75–82. DOI: 10.2147/TACG.S86420
16. Aboughalia H., Kim H.H., Dick A.A.S., Pacheco M.C., Cilley R.E., Iyer R.S. Pediatric biliary disorders: Multi-modality imaging evaluation with clinicopathologic correlation. *Clin Imaging.* 2021;75:34–45. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.01.006
17. Lee C.N., Tiao M.M., Chen H.J., Concejero A., Chen C.L., Huang Y.H. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: A single-center experience. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(2):135–8. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.09.001
18. Mitchell E., Gilbert M., Loomes K.M. Alagille syndrome. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):625–41. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.001
19. Liu Y., Wang H., Dong C., Feng J.X., Huang Z.H. Clinical features and genetic analysis of pediatric patients with Alagille syndrome presenting initially with liver function abnormalities. *Curr Med Sci.* 2018;8(2):304–9. DOI: 10.1007/s11596-018-1879-0
20. Hwang S.M., Jeon T.Y., Yoo S.Y., Kim J.H., Kang B., Choe Y.H., et al. Alagille syndrome candidates for liver transplantation: Differentiation from end-stage biliary atresia using preoperative CT. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149681. DOI: 10.1371/journal.pone.0149681
21. Takeda M., Sakamoto S., Uchida H., Shimizu S., Yanagi Y., Fukuda A., et al. The morphological and histopathological assessment of Alagille syndrome with extrahepatic bile duct obstruction: The importance of the differential diagnosis with subgroup “o” biliary atresia. *Pediatr Surg Int.* 2021;37(9):1167–74. DOI: 10.1007/s00383-021-04932-z
22. Valampampil J.J., Reddy M.S., Shanmugam N., Vij M., Kanagavelu R.G., Relu M. Living donor liver transplantation in Alagille syndrome – Single center experience from South Asia. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8):e13579. DOI: 10.1111/ptr.13579
23. Sira M.M., Taha M., Sira A.M. Common misdiagnoses of biliary atresia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(11):1300–5. DOI: 10.1097/MEG.000000000000198
24. Deutsch G.H., Sokol R.J., Stathos T.H., Knisely A.S. Proliferation to paucity: Evolution of bile duct abnormalities in a case of Alagille syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4(6):559–63. DOI: 10.1007/s10024001-0102-6
25. Kohsaka T., Yuan Z.R., Guo S.X., Tagawa M., Nakamura A., Nakano M., et al. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):904–12. DOI: 10.1053/jhep.2002.35820
26. Spinner N.B., Loomes K.M., Krantz I.D., Gilbert M.A. Alagille syndrome. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., et al. (eds). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>
27. Kamath B.M., Ye W., Goodrich N.P., Loomes K.M., Romero R., Heubi J.E., et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: Results of a multicenter observational study. *Hepatol Commun.* 2020;4(3):387–98. DOI: 10.1002/hep4.1468
28. Kriegermeier A., Taylor S. Apical sodium-dependent bile acid transporter inhibition in children with Alagille syndrome. *Lancet.* 2021;398(10311):1544–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01447-1
29. Gilbert M.A., Bauer R.C., Rajagopalan R., Grochowski C.M., Chao G., McEldrew D., et al. Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. *Hum Mutat.* 2019;40(12):2197–220. DOI: 10.1002/humu.23879

## Information about the authors

**Grace E. R. Sigumonrong** – Anatomical Pathology Resident, Residency program, Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital.  
Contact information: [grace.elizabeth21@ui.ac.id](mailto:grace.elizabeth21@ui.ac.id);

## Сведения об авторах

**Грейс Э. Р. Сигумонронг** – ординатор, кафедра патологической анатомии медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо.  
Контактная информация: [grace.elizabeth21@ui.ac.id](mailto:grace.elizabeth21@ui.ac.id);

Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5353-3332>

**Marini Stephanie** — Lecturer and Staff Pathologist, Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Contact information: [marini2sh@gmail.com](mailto:marini2sh@gmail.com); Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-688X>

**Hanifah Oswari** — Lecturer and Staff Pediatrician, Division of Gastrohepatology, Department of Child Health, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital. Contact information: [hanifah.oswari@ui.ac.id](mailto:hanifah.oswari@ui.ac.id); Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4310-5841>

**Tri H. Rahayatri** — Lecturer and Staff Pediatric Surgeon, Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Contact information: [tri.hening.rahayatri@ui.ac.id](mailto:tri.hening.rahayatri@ui.ac.id); Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4484-3910>

**Nur Rahadiani\*** — Lecturer and Staff Pathologist, Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Contact information: [nur.rahadiani@ui.ac.id](mailto:nur.rahadiani@ui.ac.id); Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2342-8133>

**Ening Krisnuhoni** — Lecturer and Staff Pathologist, Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Contact information: [ening.krisnuhoni@ui.ac.id](mailto:ening.krisnuhoni@ui.ac.id); Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3560-5590>

**Amelia F. Manatar** — Lecturer and Staff Pathologist, Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Contact information: [ameliamanatar123@gmail.com](mailto:ameliamanatar123@gmail.com); Jalan Salemba Raya No. 6, Senen, Central Jakarta, DKI Jakarta 10430, Indonesia.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5470-3521>

### Authors' contributions

**Concept and aim:** Sigumonrong G.E.R., Stephanie M., Rahadiani N.  
**Participation in patient management, diagnosis and treatment:** Stephanie M., Oswari H., Rahayatri T.H.

**Collection and processing of the material:** Sigumonrong G.E.R., Stephanie M., Manatar A.F.

**Writing of the text:** Sigumonrong G.E.R., Stephanie M., Rahadiani N.

**Editing:** Sigumonrong G.E.R., Rahadiani N., Krisnuhoni E.

**Proof checking and approval with authors:** Stephanie M., Rahadiani N.

10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5353-3332>

**Марини Стефани** — преподаватель, патологоанатом, кафедра патологической анатомии медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо. Контактная информация: [marini2sh@gmail.com](mailto:marini2sh@gmail.com); 10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-688X>

**Ханифа Освари** — преподаватель, педиатр, отделение гастрогапатологии, кафедра детского здоровья медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо. Контактная информация: [hanifah.oswari@ui.ac.id](mailto:hanifah.oswari@ui.ac.id); 10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4310-5841>

**Три Х. Рахаятри** — преподаватель, детский хирург, кафедра детской хирургии медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо. Контактная информация: [tri.hening.rahayatri@ui.ac.id](mailto:tri.hening.rahayatri@ui.ac.id); 10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4484-3910>

**Нур Рахадани\*** — преподаватель, патологоанатом, кафедра патологической анатомии медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо. Контактная информация: [nur.rahadiani@ui.ac.id](mailto:nur.rahadiani@ui.ac.id); 10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2342-8133>

**Энинг Криснухони** — преподаватель, патологоанатом, кафедра патологической анатомии медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо. Контактная информация: [ening.krisnuhoni@ui.ac.id](mailto:ening.krisnuhoni@ui.ac.id); 10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3560-5590>

**Амелия Ф. Манатар** — преподаватель, патологоанатом, кафедра патологической анатомии медицинского факультета, Университет Индонезии, Национальная центральная государственная больница доктора Сипто Мангункусумо. Контактная информация: [ameliamanatar123@gmail.com](mailto:ameliamanatar123@gmail.com); 10430, г. Джакарта, Джалан Салемба Рая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5470-3521>

### Вклад авторов

**Концепция и цель:** Сигумонронг Г.Э.Р., Стефани М., Рахадани Н.

**Участие в ведении пациента, диагностике и лечении:** Стефани М., Освари Х., Рахаятри Т.Х.

**Сбор и обработка материала:** Сигумонронг Г.Э.Р., Стефани М., Манатар А.Ф.

**Написание текста:** Сигумонронг Г.Э.Р., Стефани М., Рахадани Н.

**Редактирование:** Сигумонронг Г.Э.Р., Рахадани Н., Криснухони Э.

**Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом:** Стефани М., Рахадани Н.

Submitted: 30.12.2024 Accepted: 29.11.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 30.12.2024 Принята: 29.11.2025 Опубликовано: 20.12.2025

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1\*</sup>, А.С.Трухманов<sup>1</sup>, Д.Е.Румянцева<sup>1</sup>,  
О.А. Сторонова<sup>1</sup>, А.В. Параскевова<sup>1</sup>, А.С. Тертычный<sup>1</sup>, А.П. Кирюхин<sup>1</sup>, П.В. Павлов<sup>1</sup>,  
С.Р. Абдулхаков<sup>3,4</sup>, О.П. Алексеева<sup>5</sup>, С.А. Алексеенко<sup>6</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, И.Г. Бакулин<sup>7</sup>,  
Н.В. Бакулина<sup>7</sup>, Д.С. Бордин<sup>2,8,9</sup>, Э.М. Галеева<sup>10</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>11</sup>, А.В. Кононов<sup>12</sup>,  
Н.В. Корочанская<sup>13,14</sup>, Р.О. Куваев<sup>15,16</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>17</sup>, М.А. Ливзан<sup>12</sup>,  
М.Ф. Осипенко<sup>18</sup>, С.С. Пирогов<sup>19</sup>, А.С. Сарсенбаева<sup>20</sup>, В.И. Симаненков<sup>7</sup>,  
Е.А. Трошина<sup>21</sup>, Е.Д. Федоров<sup>6,16</sup>, И.Б. Хлынов<sup>22</sup>, В.В. Цуканов<sup>23</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

<sup>10</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>11</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>14</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

<sup>15</sup> ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

<sup>16</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>17</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

<sup>18</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>19</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>20</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

<sup>21</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>22</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>23</sup> ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

**Цель:** представить клинические рекомендации с описанием клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических характеристик аутоиммунного гастрита (АИГ) и обеспечить информационную поддержку для принятия решений по диагностике, оценке прогноза и выбору тактики ведения пациентов с АИГ.

**Основное содержание.** АИГ — орган-специфическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется наличием антител к париетальным клеткам и/или внутреннему фактору, при котором воспаление и атрофия ограничены слизистой оболочкой тела желудка, функционально проявляющее себя гипо- и ахлоргидрией. Имеются данные об увеличении заболеваемости АИГ во всем мире. АИГ часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом (до 40 % случаев), сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным полигландулярным синдромом. Представлены данные о методах лабораторной диагностики, эзофагогастродуоденоскопии и гистологического исследования биоптатов с разбором типичной для АИГ эндоскопической и гистологической картины. При сочетании АИГ с инфекцией *H. pylori* рекомендуется проведение эрадикационной терапии. Кроме симптоматического лечения и лечения анемии рекомендуется терапия ребамипидом в течение длительного времени с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки желудка. Эндоскопическое наблюдение пациентам с АИГ рекомендуется с интервалом 1 раз в 3 года.

**Заключение.** Клиническое значение АИГ определяется возникновением  $B_{12}$ -дефицитной и железодефицитной анемии, повышением риска опухолей желудка — НЭО-1 и аденокарциномы. Наблюдение за пациентами с АИГ позволяет проводить своевременное лечение и профилактику анемии и выявления новообразований желудка.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гастрит, антитела к париетальным клеткам, антитела к внутреннему фактору, атрофия, анемия, аутоиммунный тиреоидит, нейроэндокринная опухоль желудка I типа, аденокарцинома

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

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Тертычный А.С., Кирюхин А.П., Павлов П.В., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бордин Д.С., Галеева З.М., Дехнич Н.Н., Кононов А.В., Корочанская Н.В., Куваев Р.О., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Трошина Е.А., Федоров Е.Д., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):115–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-115-136>

## Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Gastritis

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>, Tatiana L. Lapina<sup>1\*</sup>, Alexander S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Diana E. Romyantseva<sup>1</sup>, Olga A. Storonova<sup>1</sup>, Anna V. Paraskevova<sup>1</sup>, Alexander S. Tertychnyy<sup>1</sup>, Andrey P. Kiryukhin<sup>1</sup>, Pavel V. Pavlov<sup>1</sup>, Sayar R. Abdulkhakov<sup>3,4</sup>, Olga P. Alekseeva<sup>5</sup>, Sergei A. Alekseenko<sup>6</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>2</sup>, Igor G. Bakulin<sup>7</sup>, Natalia V. Bakulina<sup>7</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>2,8,9</sup>, Zarina M. Galeeva<sup>10</sup>, Natalia N. Dekhnich<sup>11</sup>, Alexey V. Kononov<sup>12</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>13,14</sup>, Roman O. Kuvaev<sup>15,16</sup>, Yury A. Kucheryavy<sup>17</sup>, Maria A. Livzan<sup>12</sup>, Marina F. Osipenko<sup>18</sup>, Sergey S. Pirogov<sup>19</sup>, Aiman S. Sarsenbaeva<sup>20</sup>, Vladimir I. Simanenkov<sup>7</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>21</sup>, Evgeny D. Fedorov<sup>6,16</sup>, Igor B. Khlynov<sup>22</sup>, Vladislav V. Tsukanov<sup>23</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>4</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>6</sup> Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

<sup>10</sup> Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>11</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

<sup>12</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>13</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>14</sup> Krai Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

<sup>15</sup> Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>16</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>17</sup> Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

<sup>18</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>19</sup> Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen — Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

<sup>20</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>21</sup> Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>22</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>23</sup> Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Division "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North", Krasnoyarsk, Russian Federation

**Aim:** to present clinical guidelines describing the clinical, laboratory, endoscopic and histological characteristics of autoimmune gastritis (AIG) and to provide information support for decision-making on diagnosis, prognosis assessment and choice of management tactics for patients with AIG.

**Key points.** AIG is an organ-specific autoimmune disease characterized by the presence of antibodies to parietal cells and/or intrinsic factor, in which inflammation and atrophy are limited to the gastric mucosa, functionally manifesting as hypo- and achlorhydria. There is evidence of an increase in the incidence of AIG worldwide. AIG is often associated with autoimmune thyroiditis (up to 40 % of cases), type 1 diabetes mellitus, and autoimmune polyglandular syndrome. Data on laboratory diagnostic methods, esophagogastroduodenoscopy, and histological examination of biopsies are presented, with an analysis of the endoscopic and histological picture typical of AIG. When AIG is combined with *H. pylori* infection, eradication therapy is recommended. In addition to symptomatic treatment and treatment of anemia, long-term rebamipide therapy is recommended to potentiate the protective properties of the gastric mucosa. Endoscopic monitoring of patients with AIG is recommended at intervals of once every 3 years.

**Keywords:** autoimmune gastritis, parietal cell antibodies, intrinsic factor antibodies, atrophy, anemia, autoimmune thyroiditis, gastric neuroendocrine tumor type I, adenocarcinoma

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Tertychny A.S., Kiryukhin A.P., Pavlov P.V., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bordin D.S., Galeeva Z.M., Dehnic N.N., Kononov A.V., Korochanskaya N.V., Kuvaev R.O., Kucheryavy Yu.A., Livzan M.A., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Sarsenbayeva A.C., Simanenko V.I., Tertychny A.S., Troshina E.A., Fedorov E.D., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):115–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-115-136>

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Хронический аутоиммунный гастрит (АИГ) — орган-специфическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется наличием антител к париетальным клеткам и/или внутреннему фактору, при котором воспаление и атрофия ограничены слизистой оболочкой тела желудка, функционально проявляющее себя гипо- и ахлоргидрией [1–4].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аутоантигеном служит  $H^+/K^+$ -АТФаза (протонная помпа), которая является мишенью не только для антител к париетальным клеткам, но и для аутореактивных Т-клеток.  $CD4^+$  Т-лимфоциты и цитотоксические Т-лимфоциты признаны основными участниками аутоиммунной реакции. Провоспалительные цитокины продуцируются активированными аутореактивными Т-клетками, усиливая иммунный ответ и способствуя апоптозу париетальных клеток по Fas-зависимому и перфорин-зависимому пути. Таким образом, атрофическая фаза АИГ ассоциирована с длительным воспалением и характеризуется потерей кислотопродуцирующих желез тела желудка. Считается, что активность Т-клеток приводит к длительной стимуляции В-лимфоцитов, которые, в свою очередь, продуцируют антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору [1, 4–6].

Пусковые механизмы развития АИГ мало изучены. Высокая частота АИГ у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по аутоиммунным заболеваниям или наличием аутоиммунных заболеваний свидетельствует о генетической предрасположенности. Связь *H. pylori* и АИГ нельзя считать установленной, однако большинство авторов предполагает, что *H. pylori* может индуцировать или ухудшить течение АИГ по крайней мере у части пациентов. Воспаление, индуцированное *H. pylori*, возможно, оказывает влияние на париетальные клетки и «раскрывает» молекулярные паттерны  $H^+/K^+$ -АТФазы с продукцией аутоантител к париетальным клеткам в дальнейшем. В белках *H. pylori* выявлены перекрестно-реагирующие с протонной помпой эпитопы, которые *in vitro* индуцировали пролиферацию Т-клеток с экспрессией профиля Th1. Таким образом, антигенная мимикрия бактерии и париетальных клеток связывает АИГ с ранее существовавшей или текущей инфекцией *H. pylori* [1, 4–8].

Гистологическая картина АИГ характеризуется потерей париетальных клеток, кислотопродуцирующих желез с их замещением фиброзной тканью и двумя типами метапластической трансформации — псевдопилорической метаплазией и кишечной метаплазией [1–3]. АИГ рассматривается как предраковое заболевание желудка по отношению к аденокарциноме [1, 5, 9]. Риск аденокарциномы желудка у пациентов с АИГ в том числе связан с наличием инфекции *H. pylori*. При первичном АИГ антральный отдел желудка не затрагивается. Атрофические поражения антрума убедительно свидетельствуют о предшествующей или текущей инфекции *H. pylori*. У этих пациентов с АИГ, имеющих высокую стадию OLGА (связанную с влиянием *H. pylori*), риск развития

неоплазии желудка оценивается в диапазоне от 6,3 до 25 % [1].

При АИГ атрофические изменения слизистой оболочки тела желудка с уменьшением количества париетальных клеток приводят к снижению секреции соляной кислоты с развитием гипохлоргидрии и ахлоргидрии. В отсутствие тормозного влияния ионов  $H^+$  секреция гастрина G-клетками возрастает, что обуславливает гипергастринемия при АИГ. Избыточное количество гастрин стимулирует рецепторы энтерохромоафиноподобных клеток с развитием их линейной и/или нодулярной гиперплазии. На фоне таких гиперпластических изменений в слизистой оболочке тела желудка может возникнуть дисплазия и развиться нейроэндокринная опухоль желудка 1-го типа (НЭО 1-го типа) [1, 9–11]. НЭО 1-го типа — нейроэндокринная опухоль из энтерохромоафиноподобных клеток, гистамин продуцирующая. Опухоль сочетается с гиперплазией G-клеток в антральном отделе желудка, гипохлоргидрией, практически не дает метастазов, 5-летняя выживаемость составляет почти 100 % [12]. В когортном исследовании гиперплазия энтерохромоафиноподобных клеток наблюдалась в 65,9 % случаев АИГ (29,5 % — простая/линейная, 30,7 % — микронодулярная, 5,7 % — макронодулярная). Годовая кумулятивная заболеваемость НЭО 1-го типа составила 5,7 % [13]. НЭО 1-го типа характеризуются благоприятным прогнозом: пятилетняя выживаемость пациентов (включая небольшую группу с метастазами в лимфатические узлы) составила 100 % [14].

Гипохлоргидрия патогенетически связана с развитием железодефицитной анемии, которая наблюдается у 30–50 % пациентов с АИГ [11, 15–17].

При АИГ атрофия кислотопродуцирующих желез приводит к снижению всасывания витамина  $B_{12}$  из-за гипохлоргидрии и дефицита внутреннего фактора. Дефицит витамина  $B_{12}$  проявляется макроцитарной анемией (пернициозной анемией) и неврологическими расстройствами [15–17].

### **1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

АИГ чаще встречается у женщин (соотношение женщин к мужчинам — 2–3 : 1) и у лиц старше 60 лет [5, 11, 18].

В систематическом обзоре 47 исследований с участием 15 817 человек распространенность АИГ в мире оценена как 3,85 % (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,94–5,04;  $I^2 = 99,3$  %). Выявлены значительные географические различия. В Европе распространенность составила 4,94 % (95% ДИ: 3,66–6,63), в Азии 2,23 % (95% ДИ: 1,19–4,14). Самые высокие показатели получены при диагностике с помощью серологических антител 5,4 % (95% ДИ:

3,79–7,65), при гистологическом исследовании — 2,71 % (95% ДИ: 1,68–4,36), при комбинации серологических и гистологических исследований — 1,81 % (95% ДИ: 0,80–4,07) [19].

При анализе данных Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Сеченовского Университета изучены гастробиоптаты 3162 пациентов, которым в период с 2017 по 2022 г. проведена эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсий. Аутоиммунный гастрит занял четвертое место по частоте встречаемости с достаточно высоким процентом наблюдений (8,6 %), что, с одной стороны, может быть обусловлено ростом заболеваемости, с другой стороны, «концентрацией» пациентов с этим диагнозом для динамического наблюдения в гастроэнтерологической клинике [20].

### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

K29.4 — Хронический атрофический гастрит  
Атрофия слизистой оболочки

### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В основе классификационного выделения аутоиммунного гастрита положен этиологический принцип [1].

### **1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Гастроэнтерологические симптомы при АИГ не являются специфичными и наблюдаются у 60 % пациентов [21, 22]. Среди них отмечены эпигастральная боль, изжога, тошнота, вздутие, абдоминальная боль и диарея [21]. У части пациентов симптомы напоминали таковые при функциональной диспепсии (преимущественно постпрандиальный дистресс синдром), при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, при синдроме раздраженного кишечника, функциональной диарее, запоре или вздутии [22].

Железодефицитная анемия и/или  $B_{12}$ -дефицитная анемия при АИГ проявляют себя слабостью, головной болью, снижением физической и когнитивной работоспособности [4, 5, 11].

Дефицит витамина  $B_{12}$  может стать причиной поражения как центральной, так и периферической нервной системы. Характерным примером служит фуникулярный миелоз — комплекс неврологических нарушений, который проявляется парестезиями, гипорефлексией, положительным рефлексом Бабинского и сопровождается симптомами ощущения ползания мурашек, покалывания, жжения, более выраженными в пальцах ног, слабости в конечностях, неуверенности при ходьбе [5, 11, 23, 24].

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

**Критерии установления диагноза/состояния:** диагноз аутоиммунного гастрита устанавливается на основании комплексного обследования с проведением эзофагогастроскопии с отдельным получением биоптатов из антрального отдела и тела желудка, демонстрирующих типичные гистологические признаки заболевания. Значимыми серологическими тестами для аутоиммунного гастрита служат определение антител к париетальным клеткам и антител к внутреннему фактору.

### 2.1. Жалобы и анамнез

Возможные жалобы у пациентов с АИГ и интерпретация данных жалоб представлены в подразделе 1.6.

При сборе анамнеза следует уточнить, была ли ранее проведена пациенту ЭГДС с биопсией; имелись ли при этом указания на наличие изменений слизистой оболочки желудка (атрофия тела желудка, кишечная метаплазия). Важно уточнить, была ли ранее проведена эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*, с помощью какой схемы лечения, проведен ли контроль эффективности антихеликобактерной терапии.

Для АИГ важны указания в анамнезе на дефицит витамина  $B_{12}$  и макроцитарную анемию, железодефицитную анемию, наличие таких аутоиммунных заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, витилиго и др., выявленную при ранее проведенном эндоскопическом и патологоанатомическом исследовании атрофию слизистой оболочки тела желудка при относительно сохранной слизистой оболочке антрального отдела.

### 2.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании, как правило, нет данных, которые были бы характерны конкретно для АИГ. Выявленные при физикальном обследовании симптомы анемии, сочетанных аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, витилиго, множественная эндокринная неоплазия) должны направить врача на подтверждение/исключение диагноза АИГ [4–6, 16, 17].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови с оценкой гематокрита, эритроцитов и ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов всем пациентам с АИГ с целью подтверждения/исключения железодефицитной или  $B_{12}$ -дефицитной анемии [15–17].

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 3.**

**Комментарии.** Клинический анализ крови при аутоиммунном гастрите может оставаться без существенных изменений, но может обнаруживаться анемия, как микроцитарная, свидетельствующая о нарушении всасывания железа, так и макроцитарная вследствие дефицита витамина  $B_{12}$  при аутоиммунном поражении желудка [15–17].

- Рекомендуется выполнение анализа крови на антитела к париетальным клеткам и антитела к внутреннему фактору (фактору Касла) всем пациентам с подозрением на АИГ для подтверждения диагноза [4, 24–28].

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 3.**

**Комментарии.** Антитела к париетальным клеткам присутствуют у 85–90 % пациентов с АИГ, а также у 2,5–9 % здоровых взрослых и у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями. Они выявляются на начальных стадиях АИГ, в дальнейшем их титр имеет тенденцию к колебаниям и постепенному снижению, вплоть до полного исчезновения на поздних стадиях атрофии из-за «истощения» париетальных клеток. Антитела к внутреннему фактору выявляют примерно у 80 % пациентов с пернициозной анемией; они более специфичны, чем антитела к париетальным клеткам (98,6 % vs. 90 %), но менее чувствительны (37 % vs. 81 %). Их выявляют чаще на более поздних (атрофических) стадиях аутоиммунного гастрита [4, 24–28].

- Рекомендуется определение уровня витамина  $B_{12}$  (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови пациентам с АИГ с подозрением на  $B_{12}$ -дефицитную анемию.

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 3.**

- Рекомендуется исследование сывороточных показателей обмена железа — исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ) для верификации наличия абсолютного дефицита железа всем пациентам с АИГ подозрением на железодефицитную анемию.

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 3.**

**Комментарии.** В мультицентровом перспективном исследовании дефицит витамина  $B_{12}$  был выявлен у 13,3 % пациентов с АИГ по сравнению с 1,5 % пациентов при атрофическом *H. pylori*-ассоциированном гастрите. Дефицит железа обнаружен у 28,9 % пациентов с АИГ, а средняя концентрация ферритина была существенно ниже по сравнению с хеликобактерным гастритом

[15]. Таким образом, перечисленные анализы служат важными методами как при установлении диагноза АИГ, так и при дальнейшем наблюдении за этими пациентами.

• Рекомендуется всем пациентам с подозрением на АИГ проведение анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 с целью установления диагноза [29–31].

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 2.**

**Комментарии.** У пациентов с атрофическим гастритом показатель пепсиногена I при иммуноферментном анализе продемонстрировал высокую диагностическую ценность для установления атрофии тела желудка с чувствительностью 92,7 % и специфичностью 99,1 %, при АИГ эти показатели составили 97,7 и 97,4 %. При многофакторном анализе уровни пепсиногена I были связаны с аутоиммунной природой гастрита ( $p < 0,001$ ), но не со степенью атрофического гастрита [29]. Низкие показатели соотношения пепсиногена I и пепсиногена II в сочетании с высоким уровнем гастрин-17 обеспечивают высокую достоверность для установления диагноза АИГ [31].

• Не рекомендуется выполнение анализа крови на хромогранин А пациентам с АИГ, так как этот показатель, как правило, будет высоким независимо от наличия или отсутствия НЭО 1-го типа [32, 33].

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 3.**

**Комментарии.** Повышение уровня сывороточного хромогранина А служит маркером нейроэндокринных опухолей, однако уровень хромогранина А повышается при наличии атрофического гастрита, в том числе аутоиммунной природы [32]. При наблюдении за пациентами с АИГ в течение 3,5–7 лет при исходной частоте гиперплазии энтерохромаффинных клеток в 65,9 % случаев годовая кумулятивная заболеваемость НЭО 1-го типа составила 5,7 %. Уровни циркулирующего хромогранина А достоверно не различались у пациентов с развитием НЭО 1-го типа и без НЭО 1-го типа [33].

#### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) всем пациентам с подозрением на АИГ с целью подтверждения/исключения диагноза, определения и ранжирования предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка, а также выявления новообразований (НЭО 1-го типа и аденокарциномы), при отсутствии противопоказаний.

**Уровень убедительности рекомендаций — 2; уровень достоверности доказательств — 2.**

**Комментарии.** Эндоскопическая диагностика АИГ основана на выявлении признаков атрофии слизистой оболочки с наибольшей

выраженностью в теле желудка: бледность и отсутствие складок слизистой оболочки, визуализация сосудов подслизистого слоя [3, 34, 35]. Слизистая оболочка антрального отдела желудка, как правило, не подвергается атрофическим изменениям, однако в 20–30 % случаев могут визуализироваться такие изменения как эритема, эрозии, очаги кишечной метаплазии, и, специфичный для АИГ признак — циркулярная складчатость (circular wrinkle-like pattern) [34, 36]. Несмотря на то, что в теле желудка, как правило, наблюдается диффузная атрофия, в трети случаев можно выявить остаточные зоны кислотопродуцирующей слизистой оболочки в виде островков или псевдополипов [3, 34, 35]. В отличие от *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита при развитии АИГ четкой «линии атрофии» не прослеживается, поэтому стадирование по классификации Kimura — Takemoto не представляется возможным. По данным E. Dilaghi et al., специфичность эндоскопической оценки распространенности кишечной метаплазии с помощью шкалы EGGIM при АИГ не превышала 21,7 % [37]. Это было связано с тем, что дифференциальная диагностика между кишечным и псевдопилорическим типами метаплазии сложна ввиду схожего тубуло-виллезного рисунка поверхности. В этой связи использование классификационных систем Kimura — Takemoto и EGGIM имеет существенные ограничения у пациентов с АИГ [1].

Особую сложность для эндоскопической диагностики представляют собой «ранние» формы АИГ без развития атрофии. В таких случаях возникают изменения складок слизистой оболочки с формированием признака «бамбуковых перетяжек» за счет псевдогипертрофии париетальных клеток фундальных желез, либо эритемы и отека по типу «лососевой икры» за счет воспалительной инфильтрации при отсутствии *H. pylori* [38].

Важной отличительной особенностью АИГ является наличие в 32,4 % случаев вязкого трудно отмываемого секрета, фиксированного на поверхности слизистой оболочки тела желудка, который затрудняет детальный осмотр и требует использования пеногасителей и муколитических препаратов для подготовки к осмотру во время проведения ЭГДС [34, 38, 39]. При оценке ямочного рисунка слизистой оболочки в узком спектре света с увеличением в 59 % случаев АИГ определяется феномен «сброшенной кожи», при котором исчезает визуализация ямок фундальных желез [34, 38]. В качестве дополнительных эндоскопических признаков АИГ рассматривается обнаружение белых сферических структур (white dots, white globe appearance) [34] и «гломусов» (glomus-like lesions) — округлых прозрачных очагов с наличием капиллярных клубочков [40, 41]. Наличие «гломусов» слизистой оболочки

дна и тела желудка является высокоспецифичным признаком АИГ и ассоциировано с патоморфологическими маркерами АИГ – атрофией фундальных желез и гиперплазией ECL-клеток [40, 41]. Обнаружение этого эндоскопического признака определяет повышение вероятности диагностики НЭО на фоне АИГ.

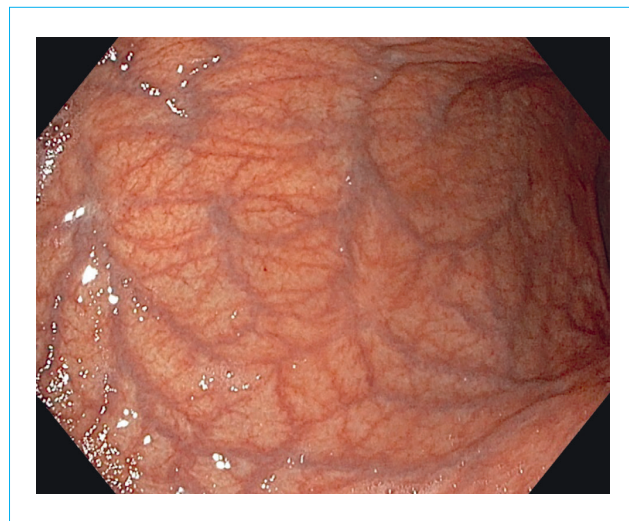
Основной целью поиска при эндоскопическом осмотре пациентов с АИГ является обнаружение НЭО [33], однако в ряде случаев, особенно в сочетании с инфекцией *H. pylori*, выявляется аденокарцинома [9].

Эндоскопическая картина АИГ представлена на рис. 1–19.



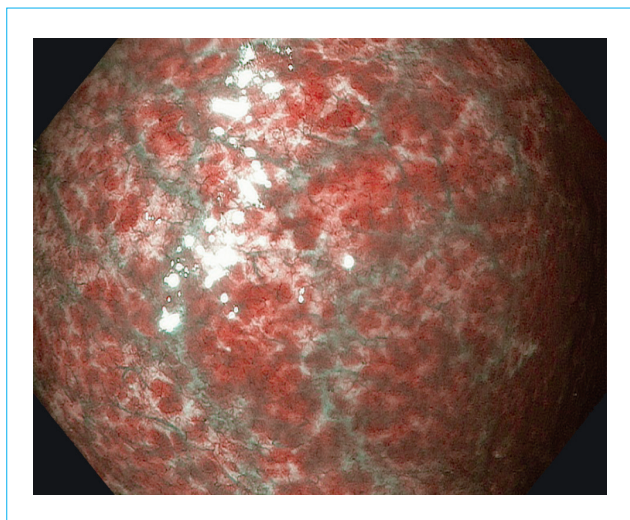
**Рисунок 1.** Белесоватый налет на слизистой оболочке тела желудка. Осмотр в белом свете

**Figure 1.** A whitish sticky adherent dense mucus on corpus mucosa. White light image



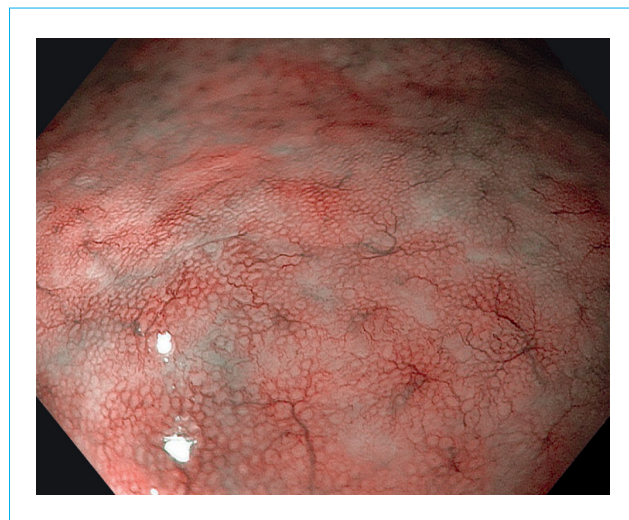
**Рисунок 2.** Выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка. Осмотр в белом свете

**Figure 2.** Severe atrophy of the corpus mucosa. White light image



**Рисунок 3.** Выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка. Узкоспектральная эндоскопия NBI

**Figure 3.** Severe atrophy of the corpus mucosa. NBI image



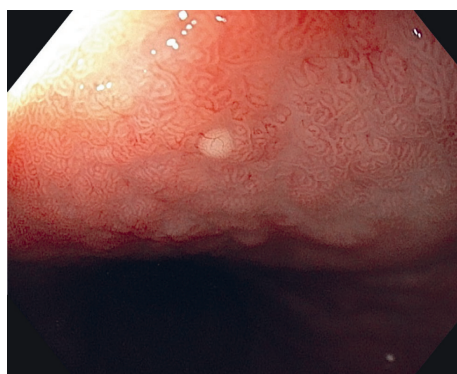
**Рисунок 4.** Отсутствие ямок наряду с сохраненным капиллярным рисунком (признак ‘cast-off skin’). Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 4.** Absence of pits along with preserved capillary pattern (‘cast-off skin’). NBI Near Focus



**Рисунок 5.** Глобулы гиперплазии из enteroхромаффиноподобных клеток (ECL). Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 5.** “Glomus-like” lesions as hyperplasia of ECL-cells. NBI Near Focus



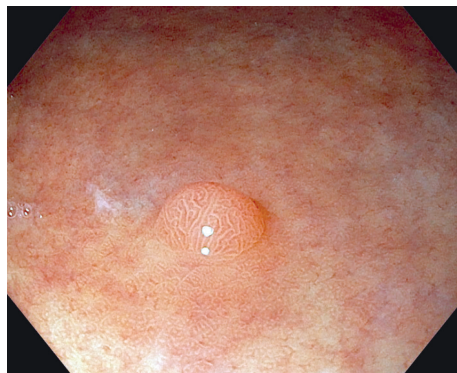
**Рисунок 6.** Белесые участки детрита в железах (WGA). Осмотр в белом свете

**Figure 6.** Whitish areas of detritus in the glands (WGA). White light image



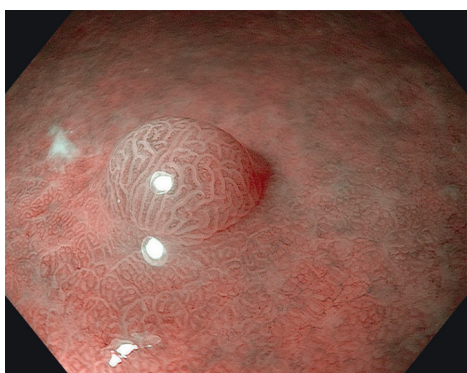
**Рисунок 7.** Белесые участки детрита в железах (WGA). Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 7.** Whitish areas of detritus in the glands (WGA). NBI Near Focus



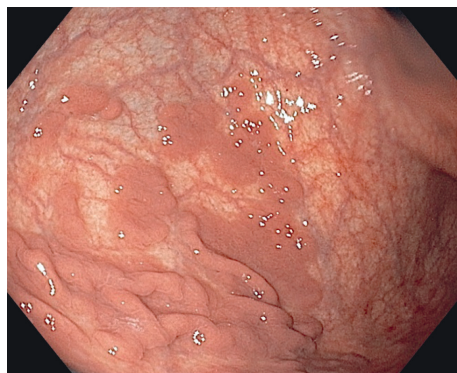
**Рисунок 8.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (псевдополиповидный тип) Осмотр в белом свете

**Figure 8.** Residual secreting mucosa (pseudopolypoid type). White light image



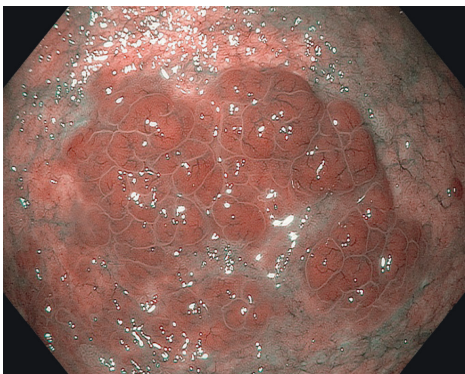
**Рисунок 9.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (псевдополиповидный тип) Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 9.** Residual secreting mucosa (pseudopolypoid type). NBI Near Focus



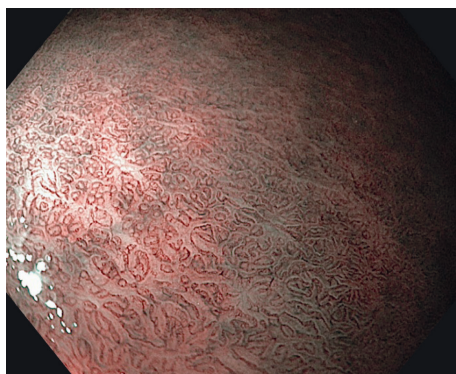
**Рисунок 10.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (диффузный тип). Осмотр в белом свете

**Figure 10.** Residual secreting mucosa (diffuse type). White light image



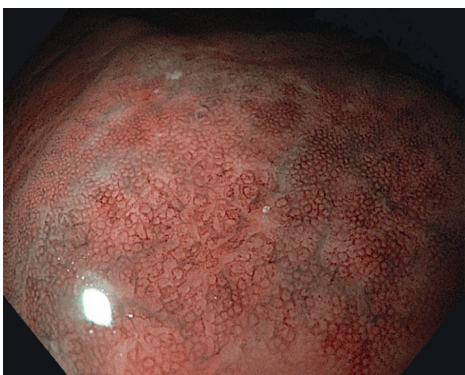
**Рисунок 11.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (диффузный тип). Узкоспектральная эндоскопия NBI

**Figure 11.** Residual secreting mucosa (diffuse type). NBI image



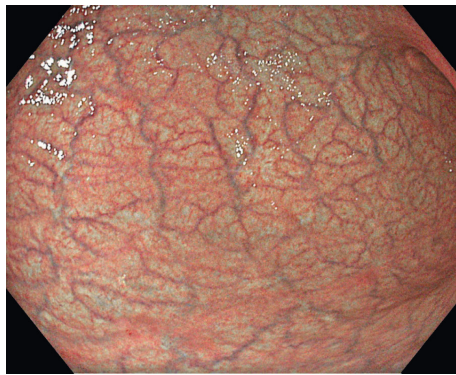
**Рисунок 12.** Бороздчатый тип рисунка ямок. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 12.** Grooved type of pit pattern. NBI Near Focus



**Рисунок 13.** Фовеолярный тип рисунка ямок. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 13.** Foveal type of pit pattern. NBI Near Focus



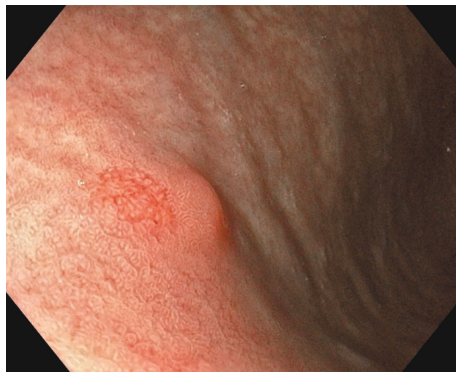
**Рисунок 14.** Выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка. Осмотр в режиме TXI

**Figure 14.** Severe atrophy of the corpus mucosa. TXI image



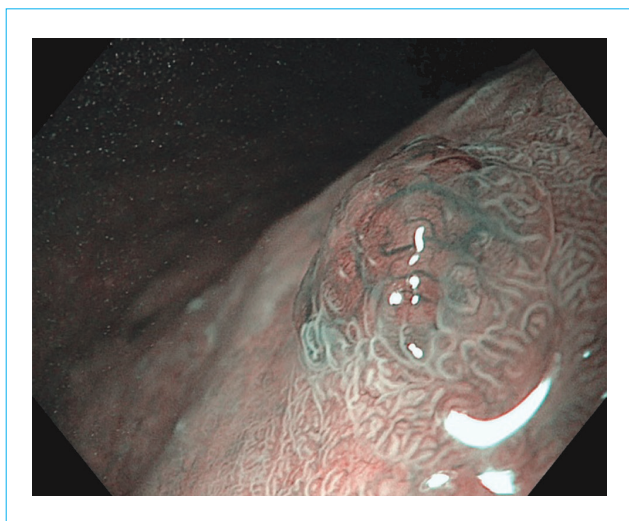
**Рисунок 15.** Нейроэндокринные опухоли 1-го типа. Осмотр в белом свете

**Figure 15.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor. White light image



**Рисунок 16.** Нейроэндокринная опухоль 1-го типа. Осмотр в режиме TXI

**Figure 16.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor. TXI image



**Рисунок 17.** Нейроэндокринная опухоль 1-го типа. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 17.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor NBI Near Focus



**Рисунок 18.** Гиперпластические полипы. Осмотр в белом свете

**Figure 18.** Hyperplastic polyps. White light image



**Рисунок 19.** Гиперпластические полипы. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

**Figure 19.** Hyperplastic polyps. NBI Near Focus

- Рекомендуется проведение щипцовой биопсии (рутинно — по два биоптата из тела и антрального отдела по малой и большой кривизне; дополнительная биопсия — из каждого видимого подзорительного/патологического участка слизистой оболочки) всем пациентам, у которых впервые проводится диагностическая ЭГДС, для установления диагноза АИГ и адекватного стадирования предраковых состояний слизистой оболочки желудка [1, 3, 34, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

- Рекомендуется патолого-анатомическое исследование биопсийного материала желудка, в том

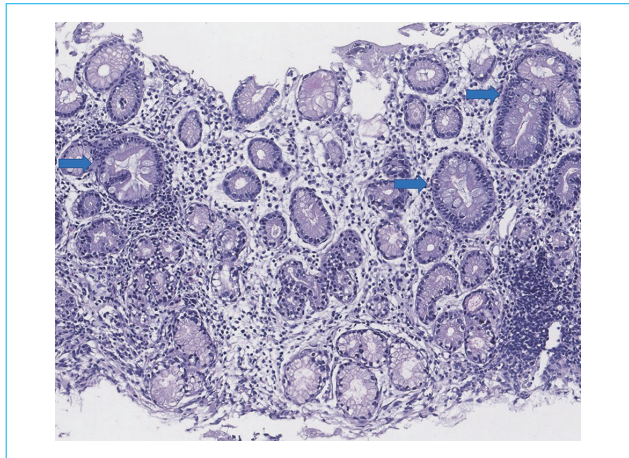
числе с применением гистохимических и иммуногистохимических методов, всем пациентам, у которых впервые проводится диагностическая ЭГДС, для установления диагноза АИГ и адекватного стадирования предраковых состояний слизистой оболочки желудка и описания атрофических, метапластических и неопластических изменений [1, 3–5, 28, 34, 35, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

**Комментарии. Ранняя фаза АИГ** характеризуется диффузной или очаговой лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки тела желудка, преимущественно в глубоких (базальных) отделах собственной пластинки. Pariетальные и главные клетки еще относительно сохранены, но могут обнаруживаться гипертрофия и дистрофические изменения париетальных клеток. Атрофия кислотопродуцирующих желез либо отсутствует или незначительна. Могут появляться участки псевдопилорической метаплазии как ранний признак АИГ. **Зрелая фаза АИГ** характеризуется выраженной лимфоплазматической инфильтрацией собственной пластинки, дефицитом кислотопродуцирующих желез с формированием умеренной/выраженной атрофии, чередованием остаточных париетальных/главных клеток с метапластическим эпителием, главным образом псевдопилорической метаплазией («антрализация тела желудка»). Определяется гиперплазия энтерохромоаффиноподобных (ECL) клеток в теле желудка по типу линейной и нодулярной. В биоптатах антрального отдела возможно установить гиперплазию гастринпродуцирующих клеток. Именно в этой фазе

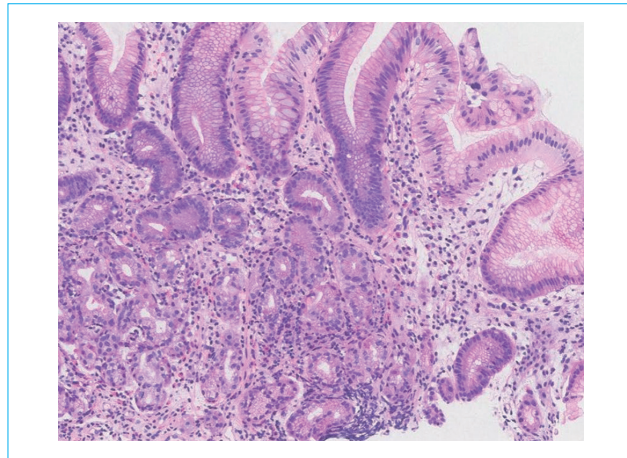
морфологическая картина становится наиболее типичной для АИГ. **Конечная фаза** АИГ протекает с почти полной утратой кислотопродуцирующих/фундальных желез (выраженная атрофия) («опустынивание» типичной слизистой тела желудка с кислотопродуцирующими железами), преобладание псевдопилорической и кишечной метаплазии, фовеолярная гиперплазия. Возможно формирование гиперпластических полипов. По мере исчезновения мишени аутоиммунной

реакции (париетальных клеток) выраженность воспалительного инфильтрата снижается, можно наблюдать тяжелую атрофию с относительно скудным воспалением. Сохраняется и нарастает гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток: слияние мелких узелковых пролифератов в более крупные (аденоматозная гиперплазия), возможны очаги дисплазии энтерохромаффиноподобных клеток и развитие НЭО 1-го типа [1, 3–5, 28, 34, 35, 42] (рис. 20–24).



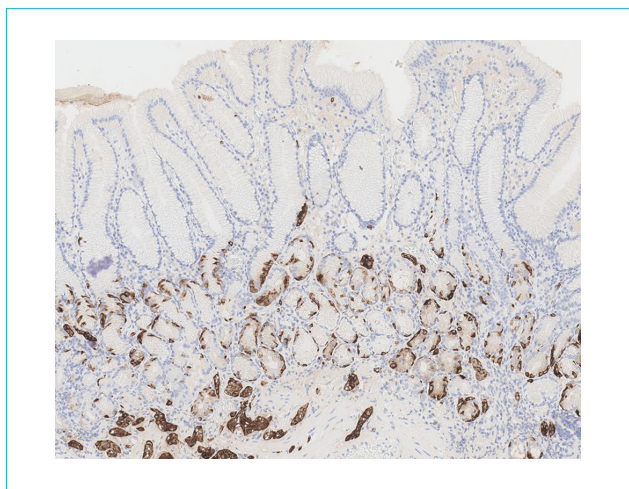
**Рисунок 20.** Распространенная псевдопилорическая и очаговая полная кишечная метаплазия (показана стрелками).  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином

**Figure 20.** Disseminated pseudopyloric and focal complete intestinal metaplasia (shown by arrows).  $\times 200$ . H&E



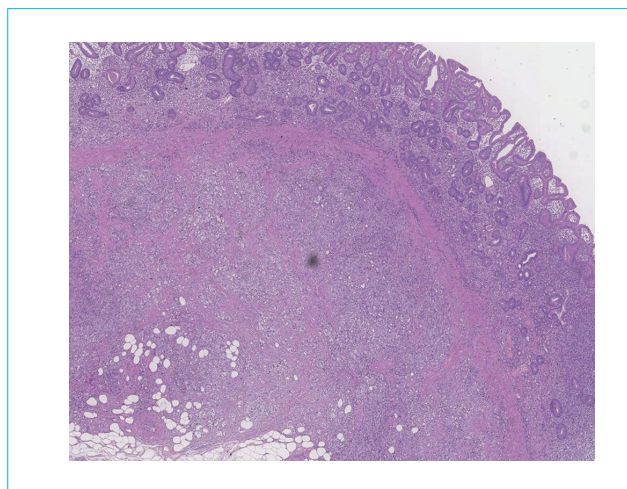
**Рисунок 21.** Распространенная псевдопилорическая метаплазия с повреждением желез.  $\times 250$ . Окраска гематоксилином и эозином

**Figure 21.** Disseminated pseudopyloric metaplasia with glandular damage.  $\times 250$ . H&E



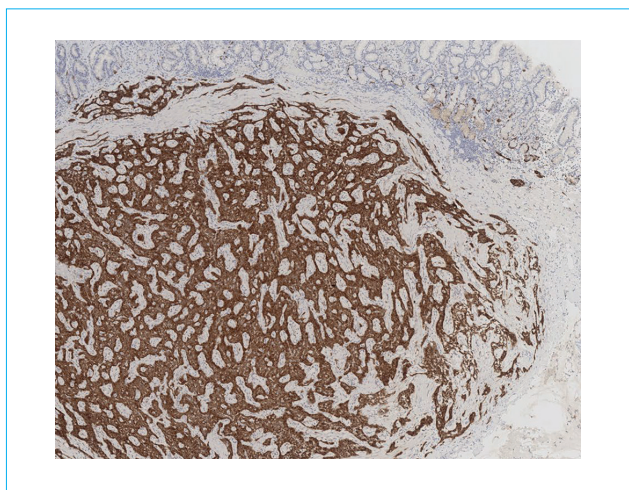
**Рисунок 22.** Гиперплазия нейроэндокринных клеток слизистой оболочки тела желудка с формированием мелких узелковых скоплений. Иммуногистохимическая реакция с антителом к хромогранину А,  $\times 50$

**Figure 22.** Hyperplasia of neuroendocrine cells in the gastric body mucosa with the formation of small nodular clusters. Immunohistochemical reaction with an antibody to chromogranin A,  $\times 100$



**Рисунок 23.** НЭО 1-го типа (материал эндоскопической резекции).  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином

**Figure 23.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor (endoscopic resection specimen).  $\times 100$ . H&E



**Рисунок 24.** НЭО 1-го типа (иммуногистохимическая реакция с антителом к синаптофизину),  $\times 100$

**Figure 24.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor (immunohistochemical reaction with an antibody to synaptophysin,  $\times 100$ )

Для верификации гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток или НЭО 1-го типа применяется иммуногистохимическое исследование с хромогранином А [1, 3, 34].

У пациентов с АИГ применение гистопатологического стадирования OLGA ограничено, поскольку при первичном АИГ антральный отдел не подвергается атрофическим изменениям и стадия OLGA у таких пациентов не превышает стадию II [1].

- Пациентам с АИГ, с подозрением на раннюю стадию заболевания, гастроэзофагеальный рефлюкс, рекомендуется проводить суточную рН-метрию с целью оценки кислотопродуцирующей функции желудка для подтверждения диагноза АИГ, подтверждения патологического рефлюкса и прогнозирования вероятности развития анемии [11, 15–17, 21, 22].

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

### 2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам с АИГ проводить первичную диагностику *H. pylori* и контролировать эффективность эрадикационной терапии не ранее, чем через 4 недели после окончания курса антихеликобактерной терапии либо после окончания лечения антисекреторными средствами (ингибиторами протонного насоса) или висмутом трикалия дицитрата [43–45].

**Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.**

**Комментарии.** Порядок назначения методов первичной и вторичной диагностики *H. pylori* описан в клинических рекомендациях «Гастрит и дуоденит» [[https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2)]. Оптимальными тестами

первичной диагностики инфекции *H. pylori* и контроля эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* служат неинвазивные (не требующие проведения эзофагогастродуоденоскопии)  $^{13}\text{C}$ -дыхательный уреазный тест и моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале. Согласно Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность  $^{13}\text{C}$ -дыхательного теста составляет 94 % (95% ДИ: 0,89–0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале — 83 % (95% ДИ: 0,73–0,90) при специфичности в 90 % [43].

- Рекомендуется пациентам АИГ с впервые установленным диагнозом  $\text{B}_{12}$ -дефицитной анемии прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный для выявления и документации возможных неврологических нарушений, обусловленных дефицитом витамина  $\text{B}_{12}$  [5, 11, 23, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

**Комментарии.** См. раздел 1.6 «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)».

- Рекомендуется пациентам с АИГ с подозрением или установленными диагнозами аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунного полигландулярного синдрома прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный для подтверждения диагноза и уточнения тактики ведения пациента [1, 2, 6, 46–48].

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

**Комментарии.** Примерно у 40 % пациентов с АИГ имеет место аутоиммунный тиреоидит [46]. По данным метаанализа 20 исследований ( $n = 3721$ ), частота обнаружения антител к париетальным клеткам у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы составляет 27,0 % (95% ДИ: 20,0–36,0) [47]. По данным метаанализа 18 исследований, частота обнаружения антител к париетальным клеткам у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с контрольной группой существенно выше (отношение шансов — 4,11; 95% ДИ: 3,12–5,42) [48].

## 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

### 3.1. Консервативное лечение

- Рекомендуется соблюдение принципов здорового питания [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>] всем пациентам с АИГ. Специальных диет при атрофическом гастрите, доказавших свою эффективность, не существует.

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

• Рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* всем пациентам с АИГ при выявлении этой инфекции [49, 50].

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.**

**Комментарии.** Значение эрадикационной терапии при АИГ требует дальнейших исследований. Показано, что у 80 % пациентов с АИГ в ранней стадии без атрофических изменений в результате эрадикации *H. pylori* исчезла активность гастрита тела желудка, а лимфоцитарная инфильтрация желез, их деструкция и гипертрофия париетальных клеток значительно уменьшились [49]. В клиническом наблюдении спустя 26 месяцев после успешной эрадикационной терапии было констатировано уменьшение атрофии тела желудка, восстановление париетальных и главных клеток в железах, нормализация сывороточного уровня гастрина и падение титра антител к париетальным клеткам [50].

• Рекомендуется терапия ребамипидом в течение длительного времени пациентам с АИГ с целью потенцирования защитных свойств гастроудоденальной слизистой оболочки [51–53].

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

**Комментарии.** В клинических исследованиях ребамипид показал свою эффективность при атрофическом и при аутоиммунном гастрите. При назначении ребамипида в течение 12 месяцев уменьшилась балльная оценка атрофии и кишечной метаплазии в антральном отделе у пациентов, которые перенесли эндоскопическую резекцию раннего рака или дисплазии желудка [51]. После курса ребамипида в течение 6 месяцев у пациентов АИГ отмечена статистически значимое повышение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II ( $p < 0,001$ ), снижение гастрин-17 ( $p < 0,001$ ), указывающие на регресс атрофии тела желудка [52]. Через 12 месяцев терапии ребамипидом у пациентов с АИГ определен статистически значимый рост соотношения пепсиногена I к пепсиногену II с 1,38 (0,96; 2,62) до 2,00 (1,60; 3,10) ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Без лечения, наоборот, выявлено снижение этого соотношения ( $p = 0,002$ ). При гистологическом исследовании на фоне терапии ребамипидом выявлена положительная динамика по выраженности воспаления ( $p = 0,002$ ) [53].

• Не рекомендуется терапия ингибиторами протонного насоса (ИПН) пациентам с АИГ за исключением их назначения на 14 дней в составе эрадикационной терапии *H. pylori* [54, 55].

**Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.**

**Комментарии.** У пациентов с АИГ и приемом ИПН в полной дозе в анамнезе были выявлены более выраженные стадии атрофии и кишечной метаплазии, чем у пациентов, которые ранее не принимали ИПН [54]. При эндоскопическом

наблюдении за пациентами с АИГ частота неоплазии желудка была выше в группе пациентов, в анамнезе которых до установления диагноза АИГ прием ИПН был зарегистрирован в течение 12 месяцев и более (54,3 % vs. 18,6 %;  $p < 0,001$ ) [55].

#### 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

• Пациентам с АИГ рекомендуется санаторно-курортное лечение с учетом возраста и наличия сопутствующих заболеваний, что определяет выбор климатического региона.

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

**Комментарии.** Показания, противопоказания к санаторно-курортному лечению, а также его характеристики при хроническом гастрите представлены в Клинических рекомендациях «Гастрит и дуоденит» ([https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2)) и Методических рекомендациях «Диспансерное наблюдение пациентов с гастритом и дуоденитом врачом-терапевтом с первичном звене здравоохранения» [56].

#### 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Рекомендуется эндоскопическое наблюдение 1 раз в 3 года всем пациентам с АИГ [27].

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

**Комментарии.** Аутоиммунный гастрит является предраковым заболеванием, что оправдывает эндоскопическое наблюдение [1, 5, 9, 27, 57, 58]. Относительный риск рака желудка при пернициозной анемии составил 6,8 (95% ДИ: 2,6–18,1). Недостатком этого метаанализа служит включение любых пациентов с низким уровнем витамина  $B_{12}$ , причиной которого служит не только аутоиммунный гастрит [59]. В когортном исследовании пациентов с АИГ аденокарцинома желудка была выявлена в 5,3 % случаев, а высчитанная заболеваемость раком желудка при АИГ составила 14,2 случая на 1000 человеко-лет, что существенно превышало средние показатели [60]. Рекомендуемый интервал наблюдения не разработан в рандомизированных контролируемых исследованиях. Учитывая кроме риска аденокарциномы желудка риск развития нейроэндокринной опухоли желудка, мы рекомендуем эндоскопический контроль 1 раз в 3 года. При проведении эндоскопического наблюдения пациентам с установленным диагнозом АИГ рекомендовано проведение только прицельной биопсии патологических образований,

подозрительных на неоплазию, повторной верификации гастрита не требуется [1].

• Рекомендуется эндоскопическое наблюдение не реже 1 раза в 2 года всем пациентам с АИГ,

которым проведена эндоскопическая резекция НЭО желудка 1-го типа [27].

**Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.**

## Литература / References

- Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., Dinis-Ribeiro M., El-Serag H., Graham D.Y., et al.; RE.GA.IN. RE.GA.IN.: The Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–41. DOI: 10.1136/gut.jnl-2023-331164
- Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):13–20. [Losik Ye.A., Selivanova L.S., Antonova T.V., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):13–20. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-5-13-20
- Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Марешич Н.С. и др. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):58–69. [Kiryukhin A.P., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., et al. Autoimmune gastritis: Focus on endoscopic and morphological characteristics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):58–69. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69
- Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
- Castellana C., Eusebi L.H., Dajti E., Iacone V., Vestito A., Fusaroli P., et al. Autoimmune Atrophic gastritis: A clinical review. *Cancers (Basel)*. 2024;28;16(7):1310. DOI: 10.3390/cancers16071310
- Soykan I., Er R.E., Baykara Y., Kalkan C. Unraveling the mysteries of autoimmune gastritis. *Turk J Gastroenterol*. 2024;36(3):135–44. DOI: 10.5152/tjg.2024.24563
- Bordin D.S., Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V. Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: Molecular mechanisms of relationship. *Int J Mol Sci*. 2025;26(16):7737. DOI: 10.3390/ijms26167737
- Polyakova V., Vodunova N., Rumyantsev K., Khatkov I., Bordin D., Bilyalov A., et al. Genetic determinants of autoimmune gastritis. *BioNanoScience*. 2023;13(1):322–9. DOI: 10.1007/s12668-023-01068-3
- Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Лапина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б. и др. Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):16–33. [Tertychny A.S., Pachuashvili N.V., Nagornaya D.P., Lapina T.L., Losik E.A., Ponomarev A.B., et al. Clinical and morphological features of dysplasia and early gastric cancer in the patients with autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):16–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33
- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(4):81–5. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Autoimmune gastritis pathogenesis and risk factors of stomach malignant neoplasia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):81–5. (In Russ.)].
- Vavallo M., Cingolani S., Cozza G., Schiavone F.P., Dottori L., Palumbo C., et al. Autoimmune gastritis and hypochlorhydria: Known concepts from a new perspective. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):6818. DOI: 10.3390/ijms25136818
- La Rosa S., Rindi G., Solcia E., Tang L.H. Neuroendocrine neoplasms. In: The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. *Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours*. 5th ed., Vol. 1. IARC;2019:104–9.
- Massironi S., Gallo C., Elvevi A., Stegagnini M., Coltro L.A., Invernizzi P. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumors in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(8):1451–60. DOI: 10.4251/wjgo.v15.i8.1451
- Tsolakis A.V., Ragkousi A., Vujanovic M., Kaltsas G., Daskalakis K. Gastric neuroendocrine neoplasms type 1: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(35):5376–87. DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5376
- Osmola M., Chapelle N., Vibet M.A., Bigot-Corbel E., Masson D., Hemont C., et al. Iron and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* gastritis: Results from a prospective multicenter study. *Dig Dis*. 2024;42(2):145–53. DOI: 10.1159/000535206
- Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micro-nutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.563
- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):37–43. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):37–43. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43
- Lahner E., Dilaghi E., Cingolani S., Pivetta G., Dottori L., Esposito G., et al. Gender-sex differences in autoimmune atrophic gastritis. *Transl Res*. 2022;248:1–10. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.04.006
- Li M., Huang Y., Liang X., Lu H. Prevalence of autoimmune gastritis worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2025;30(4):e70065. DOI: 10.1111/hel.70065
- Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П., Пачуашвили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А. и др. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):45–56. [Tertychny A.S., Lapina T.L., Nagornaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., et al. Spectrum of chronic gastritis based on morphological examination of gastric biopsies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):45–56. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56
- Carabotti M., Lahner E., Esposito G., Sacchi M.C., Severi C., Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. DOI: 10.1097/MD.00000000000005784
- Miceli E., Lenti M.V., Padula D., Luinetti O., Vattiato C., Monti C.M., et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):812–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018
- Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю., Кожев А.И., Ольховская А.А., Николаев М.Д. Неврологические проявления дефицита витамина В<sub>12</sub>. *Эффективная фармакотерапия*.

- 2021;17(6):22–8. [Zinovyeva O.Ye., Yemelyanova A.Yu., Kozhev A.I., Olkhovskaya A.A., Nikolayev M.D. Neurological manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(6):22–8. (In Russ.]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28
24. Salinas M., Flores E., López-Garrigós M., Leiva-Salinas C. High frequency of anti-parietal cell antibody (APCA) and intrinsic factor blocking antibody (IFBA) in individuals with severe vitamin B<sub>12</sub> deficiency – an observational study in primary care patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(3):424–9. DOI: 10.1515/cclm-2019-0749
25. Lahner E., Norman G.L., Severi C., Encabo S., Shums Z., Vannella L., et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2071–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
26. Križek P., Shums Z., Pojaka I., Kikuste I., Vanags A., Tolmanis I., et al. The diagnostic value of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies, pepsinogens, and gastrin-17 in corpus-restricted atrophic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2784. DOI: 10.3390/diagnostics12112784
27. Shah S.C., Piazuolo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–32.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
28. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: Modern diagnostic principles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2113. DOI: 10.3390/diagnostics11112113
29. Chapelle N., Martin J., Osmola M., Hémond C., Leroy M., Vibet M.A., et al. Serum pepsinogens can help to discriminate between *H. pylori*-induced and autoimmune atrophic gastritis: Results from a prospective multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2023;55(10):1345–51. DOI: 10.1016/j.dld.2023.03.015
30. Чеботарева М.В., Никольская К.А., Андреев Д.Н., Дорофеев А.С., Хомерики С.Г., Цапкова Л.А. и др. Серологические маркеры как предикторы тяжести атрофии слизистой оболочки желудка при аутоиммунном и *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастритах. *Терапевтический архив*. 2025;97(8):651–9. [Chebotareva M.V., Nikolskaya K.A., Andreev D.N., Dorofeev A.S., Khomeriki S.G., Tsapkova L.A., et al. Serological markers as predictors of the severity of gastric mucosal atrophy in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(8):651–9. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203343
31. Xiang L., Zhou Y., Guo X., Mommersteeg M.C., Nieuwenburg S.A.V., Peppelenbosch M.P., et al. Evaluation of pepsinogen I, II, gastrin 17 and *Helicobacter pylori* IgG in atrophic gastritis: A head-to-head comparison of lateral flow and enzyme-linked immunosorbent assays. *Helicobacter*. 2025;30(4):e70066. DOI: 10.1111/hel.70066
32. Herold Z., Herold M., Nagy P., Patocs A., Doleschall M., Somogyi A. Serum chromogranin A level continuously rises with the progression of type 1 diabetes, and indicates the presence of both enterochromaffin-like cell hyperplasia and autoimmune gastritis. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):865–73. DOI: 10.1111/jdi.13203
33. Massironi S., Gallo C., Elvevi A., Stegagnini M., Coltro L.A., Invernizzi P. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumors in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(8):1451–60. DOI: 10.4251/wjgo.v15.i8.1451
34. Terao S., Suzuki S., Yaita H., Kurahara K., Shunto J., Furuta T., et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc*. 2020;32(3):364–72. DOI: 10.1111/den.13500
35. Kamada T., Watanabe H., Furuta T., Terao S., Maruyama Y., Kawachi H., et al. Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan. *J Gastroenterol*. 2023;58(3):185–95. DOI: 10.1007/s00535-022-01954-9
36. Kishino M., Nonaka K. Endoscopic features of autoimmune gastritis: Focus on typical images and early images. *J Clin Med*. 2022;11(12):3523. DOI: 10.3390/jcm11123523
37. Dilaghi E., Esposito G., Pivetta G., Galli G., Pilozi E., Annibale B., Lahner E. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia in patients with autoimmune gastritis using narrow-band imaging: Does pseudopyloric metaplasia muddy the waters? *Endosc Int Open*. 2022;10(4):E434–40. DOI: 10.1055/a-1776-7628
38. Kotera T., Ayaki M., Sumi N., Aoki R., Mabe K., Inoue K., et al. Characteristic endoscopic findings in early-stage autoimmune gastritis. *Endosc Int Open*. 2024;12(3):E332–8. DOI: 10.1055/a-2215-3284
39. Драпкина О.М., Кашин С.В., Куваев Р.О., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Шепель Р.Н. и др. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):7–10. [Drapkina O.M., Kashin S.V., Kuvaev R.O., Kaibysheva V.O., Krainova E.A., Shepel R.N., et al. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):7–10. (In Russ.]. DOI: 10.17116/profmed2023260117
40. Kuvaev R., Kashin S., Krainova E. A new indicator for autoimmune gastritis by magnifying image enhanced endoscopy: “Glomus like” lesions of the gastric corpus. *Dig Endosc*. 2022;34(Suppl 1):52.
41. Куваев Р.О., Кашин С.В., Крайнова Е.А., Чаморовская А.Б. «Гломусы» слизистой оболочки свода и тела желудка – новый эндоскопический признак аутоиммунного атрофического гастрита. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(4):66–75. [Kuvaev R.O., Kashin S.V., Krainova E.A., Chamorovskaya A.B. “Glomus-like lesions” of the gastric fundic type mucosa – a novel endoscopic sign of autoimmune atrophic gastritis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2025;14(4):66–75. (In Russ.]. DOI: 10.17116/dokgastro.20251404166
42. Тертышный А.С., Пацуашвили Н.В., Проценко Д.Д., Нагорная Д.П., Казумова А.Б. Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. *Архив патологии*. 2024;86(6):15–20. [Tertychnyy A.S., Patsushvili N.V., Protchenko D.D., Nagornaya D.P., Kazumova A.B. Morphological characteristics of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2024;86(6):15–20. (In Russ.]. DOI: 10.17116/patol20248606115
43. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B., et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012080. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2
44. Abd Rahim M.A., Johani F.H., Shah S.A., Hassan M.R., Abdul Manaf M.R. <sup>13</sup>C-urea breath test accuracy for *Helicobacter pylori* infection in the Asian population: A meta-analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):110. DOI: 10.5334/aogh.2570
45. Shin C.M., Kim N., Lee H.S., Lee H.E., Lee S.H., Park Y.S., et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. *Helicobacter*. 2009;14(6):512–9. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00726.x
46. Cellini M., Santaquida M.G., Virili C., Capriello S., Brusca N., Gargano L., et al. Hashimoto’s thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:92. DOI: 10.3389/fendo.2017.00092
47. Benites-Zapata V.A., Ignacio-Cconchay F.L., Ulloque-Badaracco J.R., Hernandez-Bustamante E.A., Alarcón-Braga E.A., Al-Kassab-Córdova A., et al. Vitamin B<sub>12</sub> levels in thyroid disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1070592. DOI: 10.3389/fendo.2023.1070592
48. Pan X.F., Gu J.Q., Shan Z.Y. Type 1 diabetic populations have an increased prevalence of parietal cell antibody: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1440. DOI: 10.1097/MD.0000000000001440
49. Müller H., Rappel S., Wündisch T., Bayerdörffer E., Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gas-

- tritis by *H. pylori* eradication. *Digestion*. 2001;64(1):30–9. DOI: 10.1159/00048836
50. Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of autoimmune gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Case Rep Gastroenterol*. 2023;17(1):34–40. DOI: 10.1159/000528388
  51. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
  52. Бакулин И.Г., Сушилова А.Г., Жарков А.В., Мальков В.А. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):28–34. [Bakulin I.G., Sushilova A.G., Zharkov A.V., Malkov V.A. Effectiveness of 6-month rebamipide therapy in chronic atrophic gastritis: Results of the OPLOT study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(46):28–34. (In Russ.)]. DOI: 10.323978/2307-3586-2024-20-46-28-34
  53. Бакулин И.Г., Сушилова А.Г., Жарков А.В. Эффективность ребамипида при хроническом атрофическом гастрите (результаты исследования «ОПЛОТ»). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(9):580–6. [Bakulin I.G., Sushilova A.G., Zharkov A.V. Rebamipide efficacy in chronic atrophic gastritis (OPLOT study results). *Russian Medical Inquiry*. 2025;9(9):580–6. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-9-7
  54. Calabrese F., Pasta A., Bodini G., Furnari M., Grillo F., Mastracci L., et al. Autoimmune chronic atrophic gastritis: Association between chronic proton pump inhibitors use and more severe atrophy and gastric intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2025;37(8):905–10. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002989
  55. Dilaghi E., Bellisario M., Esposito G., Carabotti M., Annibale B., Lahner E. The impact of proton pump inhibitors on the development of gastric neoplastic lesions in patients with autoimmune atrophic gastritis. *Front Immunol*. 2022;13:910077. DOI: 10.3389/fimmu.2022.910077
  56. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ливзан М.А., Абдулганиева Д.И., Бакулин И.Г. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с гастритом и дуоденитом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. *Первичная медико-санитарная помощь*. 2025;2(3):263–80. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T., Maev I.V., Livzan M.A., Abdulganieva D.I., Bakulin I.G., et al. Follow-up monitoring of patients with gastritis and duodenitis by a primary care physician. *Guidelines. Primary Health Care (Russian Federation)*. 2025;2(3):263–80. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/3034-4123-2025-67
  57. Angerilli V., Vanoli A., Celin G., Ceccon C., Gasparello J., Sabbadin M., et al. Gastric carcinoma in autoimmune gastritis: A histopathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2024;37(6):100491. DOI: 10.1016/j.modpat.2024.100491
  58. Kishikawa H., Takarabe S., Ichikawa M., Sasaki A., Nishida J. Gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-negative autoimmune gastritis: A case report and literature review. *Cureus*. 2024;16(8):e66910. DOI: 10.7759/cureus.66910
  59. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375–82. DOI: 10.1111/apt.12177
  60. Mahmud N., Stashek K., Katona B.W., Tondon R., Shroff S.G., Roses R., et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):67–72. DOI: 10.20524/aog.2018.0325

### Сведения об авторах

**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>

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

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

**Лапина Татьяна Львовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, 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>

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

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

**Tatiana L. Lapina\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**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](mailto:trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Румянцева Диана Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: [diana-ryazanceva@yandex.ru](mailto:diana-ryazanceva@yandex.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**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](mailto:storonova_o_a@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Параскевова Анна Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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](mailto:paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: [atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru); 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Кiryukhin Андрей Павлович** — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения 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: [a.p.kiryukhin@gmail.com](mailto:a.p.kiryukhin@gmail.com); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

**Павлов Павел Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

**Alexander S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [trukhmanov\\_a\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Diana E. Rumyantseva** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [diana-ryazanceva@yandex.ru](mailto:diana-ryazanceva@yandex.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

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

**Anna V. Paraskevova** — Cand. Sci. (Med.), Physician 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](mailto:paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Alexander S. Tertychnyy** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Andrey P. Kiryukhin** — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [a.p.kiryukhin@gmail.com](mailto:a.p.kiryukhin@gmail.com); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

**Pavel V. Pavlov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: pavlov\_p\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

**Абдулхаков Сайяр Рустамович** — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;  
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

**Алексеева Ольга Поликарповна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: al\_op@mail.ru;  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Алексеев Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;  
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Бакулин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

**Бакулина Наталья Валерьевна** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармакологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Contact information: pavlov\_p\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

**Sayar R. Abdulkhakov** — Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.  
Contact information: sayarabdul@yandex.ru;  
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

**Olga P. Alekseeva** — Dr. Sci. (Med.); Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; Chief Gastroenterologist of the Volga Federal District.  
Contact information: al\_op@mail.ru;  
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Sergei A. Alekseenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Far-Eastern Federal District.  
Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;  
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Dmitry N. Andreev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.  
Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Igor G. Bakulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
Contact information: igbakulin@yandex.ru;  
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

**Natalia V. Bakulina** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;  
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

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

**Галева Зарина Мунировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: zarina26@bk.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

**Дехнич Наталья Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru;  
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

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

**Корочанская Наталья Всеволодовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».  
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;  
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Куваев Роман Олегович** — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; доцент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного образования, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kuvaev\_roman@mail.ru;  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница»; научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства «Eventum Medical Consulting».

**Dmitry S. Bordin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Biliary and Upper Digestive Tract Disorders, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 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, build. 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

**Zarina M. Galeeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: zarina26@bk.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

**Natalia N. Dekhnich** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Continuing Professional Education and Development of Regional Healthcare, Smolensk State Medical University.  
Contact information: n.dekhnich@mail.ru;  
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

**Alexey V. Kononov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: profavkononov@mail.ru;  
644099, Omsk, Lenina str., 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

**Natalia V. Korochanskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2.  
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;  
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Roman O. Kuvaev** — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Gastroenterologist, Clinical Oncological Hospital; Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
Contact information: kuvaev\_roman@mail.ru;  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

**Yury A. Kucheryavyu** — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital; Scientific Advisor, DiaGastro Educational Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties of the Eventum Medical Consulting agency.

Контактная информация: proped@mail.ru;  
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул.  
Рублевское предместье, 2, корп. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Ливзан Мария Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru); 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

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

**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](mailto:pirogov@mail.ru); 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

**Сарсенбаева Айман Силкановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, декан, Институт дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [fpdro@mail.ru](mailto:fpdro@mail.ru); 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

**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](mailto:visimanenkov@mail.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

**Трошина Екатерина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [troshina@inbox.com](mailto:troshina@inbox.com); 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Федоров Евгений Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Contact information: proped@mail.ru;  
143421, Moscow region, Krasnogorsk, Glukhovo village,  
Rublevskoe Predmestye str., 2, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

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

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

**Sergey S. Pirogov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: [pirogov@mail.ru](mailto:pirogov@mail.ru); 125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

**Aiman S. Sarsenbaeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Dean of the Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University. Contact information: [fpdp@mail.ru](mailto:fpdp@mail.ru); 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

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

**Ekaterina A. Troshina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director, Endocrinology Research Centre. Contact information: [troshina@inbox.com](mailto:troshina@inbox.com); 17292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Evgeny D. Fedorov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Контактная информация: efedo@mail.ru;  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

**Хлынов Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Цуканов Владислав Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера; Главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gastro@impn.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

### Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор и анализ данных, написание документа, утверждение финальной версии и дали согласие на публикацию. С.С.Пирогов предоставил рисунки 1–19. А.С. Тертычный предоставил рисунки 20–24.

Contact information: efedo@mail.ru;  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

**Igor B. Khlynov** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ural Federal District.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;  
620028, Yekaterinburg, Repina str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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

Contact information: gastro@impn.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

### Authors' contributions

All the authors contributed with data collection and analysis, writing of the manuscript, approving final version and its publication. S.S. Pirogov provided figures 1–19. A.S. Tertychnyy provided figures 20–24.

Поступила: 20.11.2025 Принята: 15.12.2025 Опубликовано: 20.12.2025  
Submitted: 20.11.2025 Accepted: 15.12.2025 Published: 20.12.2025



# Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Gastritis

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>, Tatiana L. Lapina<sup>1\*</sup>, Alexander S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Diana E. Rumyantseva<sup>1</sup>, Olga A. Storonova<sup>1</sup>, Anna V. Paraskevova<sup>1</sup>, Alexander S. Tertychnyy<sup>1</sup>, Andrey P. Kiryukhin<sup>1</sup>, Pavel V. Pavlov<sup>1</sup>, Sayar R. Abdulkhakov<sup>3,4</sup>, Olga P. Alekseeva<sup>5</sup>, Sergei A. Alekseenko<sup>6</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>2</sup>, Igor G. Bakulin<sup>7</sup>, Natalia V. Bakulina<sup>7</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>2,8,9</sup>, Zarina M. Galeeva<sup>10</sup>, Natalia N. Dekhnich<sup>11</sup>, Alexey V. Kononov<sup>12</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>13,14</sup>, Roman O. Kuvayev<sup>15,16</sup>, Yury A. Kucheryavyy<sup>17</sup>, Maria A. Livzan<sup>12</sup>, Marina F. Osipenko<sup>18</sup>, Sergey S. Pirogov<sup>19</sup>, Aiman S. Sarsenbaeva<sup>20</sup>, Vladimir I. Simanenkov<sup>7</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>21</sup>, Evgeny D. Fedorov<sup>6,16</sup>, Igor B. Khlynov<sup>22</sup>, Vladislav V. Tsukanov<sup>23</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>4</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>6</sup> Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

<sup>10</sup> Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>11</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

<sup>12</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>13</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>14</sup> Krai Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

<sup>15</sup> Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>16</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>17</sup> Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

<sup>18</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>19</sup> Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen – Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

<sup>20</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>21</sup> Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>22</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>23</sup> Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Aim:** to present clinical guidelines describing the clinical, laboratory, endoscopic and histological characteristics of autoimmune gastritis (AIG) and to provide information support for decision-making on diagnosis, prognosis assessment and choice of management tactics for patients with AIG.

**Key points.** AIG is an organ-specific autoimmune disease characterized by the presence of antibodies to parietal cells and/or intrinsic factor, in which inflammation and atrophy are limited to the gastric mucosa, functionally manifesting as hypo- and achlorhydria. There is evidence of an increase in the incidence of AIG worldwide. AIG is often associated with autoimmune thyroiditis (up to 40 % of cases), type 1 diabetes mellitus, and autoimmune polyglandular syndrome. Data on laboratory diagnostic methods, esophagogastroduodenoscopy, and histological examination of biopsies are presented, with an analysis of the endoscopic and histological picture typical of AIG. When AIG is combined with *H. pylori* infection, eradication therapy is recommended. In addition to symptomatic treatment and treatment of anemia, long-term rebamipide therapy is recommended to potentiate the protective properties of the gastric mucosa. Endoscopic monitoring of patients with AIG is recommended at intervals of once every 3 years.

**Keywords:** autoimmune gastritis, parietal cell antibodies, intrinsic factor antibodies, atrophy, anemia, autoimmune thyroiditis, gastric neuroendocrine tumor type I, adenocarcinoma

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E., Storonova O.A., Paraskevova A.V., Tertychny A.S., Kiryukhin A.P., Pavlov P.V., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bordin D.S., Galeeva Z.M., Dehnic N.N., Kononov A.V., Korochanskaya N.V., Kuvaev R.O., Kucheryavy Yu.A., Livzan M.A., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Sarsenbayeva A.C., Simanenkov V.I., Tertychny A.S., Troshina E.A., Fedorov E.D., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(6):115–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-115-135>

## Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1\*</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, Д.Е. Румянцова<sup>1</sup>, О.А. Стороннова<sup>1</sup>, А.В. Параскевова<sup>1</sup>, А.С. Тertychny<sup>1</sup>, А.П. Кирюхин<sup>1</sup>, П.В. Павлов<sup>1</sup>, С.Р. Абдулхаков<sup>3,4</sup>, О.П. Алексеева<sup>5</sup>, С.А. Алексеенко<sup>6</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, И.Г. Бакулин<sup>7</sup>, Н.В. Бакулина<sup>7</sup>, Д.С. Бордин<sup>2,8,9</sup>, З.М. Галеева<sup>10</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>11</sup>, А.В. Кононов<sup>12</sup>, Н.В. Корочанская<sup>13,14</sup>, Р.О. Куваев<sup>15,16</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>17</sup>, М.А. Ливзан<sup>12</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>18</sup>, С.С. Пирогов<sup>19</sup>, А.С. Сарсенбаева<sup>20</sup>, В.И. Симаненков<sup>7</sup>, Е.А. Трошина<sup>21</sup>, Е.Д. Федоров<sup>6,16</sup>, И.Б. Хлынов<sup>22</sup>, В.В. Цуканов<sup>23</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина»», Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

<sup>10</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>11</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>14</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

<sup>15</sup> ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

<sup>16</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>17</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

<sup>18</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>19</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>20</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

<sup>21</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>22</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>23</sup> ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

**Цель:** представить клинические рекомендации с описанием клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических характеристик аутоиммунного гастрита (АИГ) и обеспечить информационную поддержку для принятия решений по диагностике, оценке прогноза и выбору тактики ведения пациентов с АИГ.

**Основное содержание.** АИГ — орган-специфическое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется наличием антител к париетальным клеткам и/или внутреннему фактору, при котором воспаление и атрофия ограничены слизистой оболочкой тела желудка, функционально проявляющее себя гипо- и ахлоргидрией. Имеются данные об увеличении заболеваемости АИГ во всем мире. АИГ часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом (до 40 % случаев), сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным полигландулярным синдромом. Представлены данные о методах лабораторной диагностики, эзофагогастроуденоскопии и гистоло-

гического исследования биоптатов с разбором типичной для АИГ эндоскопической и гистологической картины. При сочетании АИГ с инфекцией *H. pylori* рекомендуется проведение эрадикационной терапии. Кроме симптоматического лечения и лечения анемии рекомендуется терапия ребамипидом в течение длительного времени с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки желудка. Эндоскопическое наблюдение пациентам с АИГ рекомендуется с интервалом 1 раз в 3 года.

**Заключение.** Клиническое значение АИГ определяется возникновением  $V_{12}$ -дефицитной и железодефицитной анемии, повышением риска опухолей желудка — НЭО-1 и аденокарциномы. Наблюдение за пациентами с АИГ позволяет проводить своевременное лечение и профилактику анемии и выявление новообразований желудка.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гастрит, антитела к париетальным клеткам, антитела к внутреннему фактору, атрофия, анемия, аутоиммунный тиреодит, нейроэндокринная опухоль желудка I типа, аденокарцинома

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

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Румянцева Д.Е., Сторонова О.А., Параскевова А.В., Тертычный А.С., Кирюхин А.П., Павлов П.В., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бордин Д.С., Галева З.М., Дехнич Н.Н., Кононов А.В., Корочанская Н.В., Куваев Р.О., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Трошина Е.А., Федоров Е.Д., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(6):115–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-6-115-135>

## 1. Brief information on the disease or condition (a group of diseases or conditions)

### 1.1. Definition of the disease or condition (group of diseases or conditions)

Chronic autoimmune gastritis (AIG) is an organ-specific autoimmune disease featured by presence of antibodies to parietal cells and/or to the intrinsic factor, where inflammation and atrophy are limited to the gastric mucosa, functionally manifested by hypo- and achlorhydria [1–4].

### 1.2. Etiology and pathogenesis of the disease or condition (groups of diseases or conditions)

The autoantigen is  $H^+/K^+$ -ATPase (proton pump), which is a target not only for antibodies to parietal cells, but also for autoreactive T cells.  $CD4^+$  T lymphocytes and cytotoxic T lymphocytes are recognized as the main participants in the autoimmune reaction. Pro-inflammatory cytokines are produced by activated autoreactive T cells, enhancing the immune response and promoting apoptosis of parietal cells via the Fas-dependent and perforin-dependent pathways. Therefore, the atrophic phase of AIG is associated with prolonged inflammation and is featured by loss of acid-producing glands of the stomach body. It is believed that the activity of T cells leads to prolonged stimulation of B lymphocytes, which, in turn, produce antibodies to parietal cells and intrinsic factor [1, 4–6].

The triggering mechanisms of AIG development are insufficiently studied. The high AIG disease incidence in patients with a burdened family history of autoimmune diseases or presence of autoimmune diseases is indicative of genetic predisposition. The relationship between *H. pylori*

and AIG cannot be established; however, majority of authors suggest that *H. pylori* can induce or aggravate AIG progression in at least some of the patients. Inflammation induced by *H. pylori* may have an effect on parietal cells and “reveals” the molecular patterns of  $H^+/K^+$ -ATPase with the production of autoantibodies to parietal cells in the future. *H. pylori* proteins revealed proton pump cross-reacting epitopes that *in vitro* induced the proliferation of T cells expressing the Th1 profile. Therefore, the antigenic mimicry of the bacterium and parietal cells links AIG to a pre-existing or current *H. pylori* infection [1, 4–8].

The histological pattern of AIG is featured by loss of acid-producing glands with their replacement by fibrous tissue (nonmetaplastic atrophy). The disappearance of acid-producing glands co-exists with two types of metaplastic transformation — pseudopyloric metaplasia and intestinal metaplasia [1–3]. AIG is reviewed as a precancerous disease of the stomach in relation to adenocarcinoma [1, 5, 9]. The risk of gastric adenocarcinoma in patients with AIG is also associated with the presence of *H. pylori* infection. With primary AIG, the antrum of the stomach is not affected. Atrophic lesions of the antrum strongly indicate a previous or current *H. pylori* infection. In these patients with AIG, who have a high OLGA stage (associated with the influence of *H. pylori*), the risk of developing gastric neoplasia is estimated in the range from 6.3 to 25 % [1].

In case of AIG atrophic changes in the gastric body mucosa with a decrease in the number of parietal cells result in decrease in hydrochloric

acid secretion with development of hypochlorhydria and achlorhydria. In the absence of the inhibitory effect of H<sup>+</sup> ions, gastrin secretion by G cells increases, which causes hypergastrinemia in case of AIG. Excessive amounts of gastrin stimulate the receptors of enterochromaffin-like cells with the development of linear and/or nodular hyperplasia. Against the background of such hyperplastic changes in the gastric mucosa, dysplasia may occur and a type 1 neuroendocrine gastric tumor (NET-1) may develop [1, 9–11]. NET-1 is a neuroendocrine tumor of enterochromaffin-like cells that produces histamine. The tumor is combined with G cell hyperplasia in the antrum of the stomach, hypo- or achlorhydria, practically does not metastasize, and the 5-year survival rate is almost 100 % [12]. In the cohort study, hyperplasia of enterochromaffin-like cells was observed in 65.9 % of AIG cases (in 29.5 % of patients it was simple/linear, in 30.7 % of them it was micronodular, and in 5.7 % it was macronodular). The annual cumulative incidence of NET-1 was 5.7 % [13]. NET-1 is characterized by a favorable prognosis: the five-year survival rate of patients (including a small group with lymph node metastases) was 100 % [14].

Hypochlorhydria is pathogenetically associated with development of iron deficiency anemia, which is observed in 30–50 % of AIG patients [11, 15–17].

In AIG cases atrophy of the acid-producing glands entails decreasing absorption of vitamin B<sub>12</sub> owing to hypochlorhydria and deficiency of the intrinsic factor. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is manifested by macrocytic anemia (pernicious anemia) and neurological disorders [15–17].

### **1.3. Epidemiology of the disease or condition (groups of diseases or conditions)**

AIG is more common in women (the ratio of women to men is 2–3 to 1) and in people over 60 years of age [5, 11, 18].

In the systematic review of 47 studies involving 15,817 persons the estimated global prevalence rate of AIG was 3.85 % (95% confidence interval (CI): 2.94–5.04; I<sup>2</sup> = 99.3 %). Significant geographical differences were identified. In Europe, the prevalence was 4.94 % (95% CI: 3.66–6.63), in Asia 2.23 % (95% CI: 1.19–4.14). The highest rates were obtained with the diagnosis using serological antibodies 5.4 % (95% CI: 3.79–7.65), with histological examination – 2.71 % (95% CI: 1.68–4.36), with a combination of serological and histological studies – 1.81 % (95% CI: 0.80–4.07) [19].

When analyzing data obtained from the Centralized Pathology Department of the Sechenov University Clinical Center, we studied the gastrobiopsates of 3162 patients who underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsies from 2017 to 2022. Autoimmune gastritis was on the fourth position in terms of incidence with a fairly high percentage of cases (8.6 %), which, on the one hand, may be owing to the increase in incidence rate, on the other hand, owing to the “concentration” of patients with this diagnosis for dynamic follow-up in a gastroenterological clinic [20].

### **1.4. Specific coding features of the disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems**

K29.4 – Chronic atrophic gastritis  
Atrophy of the mucous membrane.

### **1.5. Classification of the disease or condition (groups of diseases or conditions)**

The classification of autoimmune gastritis is based on the etiological principle [1].

### **1.6. Clinical picture of the disease or condition (groups of diseases or conditions)**

Gastroenterological symptoms of AIG are not specific and are observed in 60 % of patients [21, 22]. Epigastric pain, heartburn, nausea, bloating, abdominal pain, and diarrhea were noted among them [21]. In some patients the symptoms resembled those of functional dyspepsia (mainly postprandial distress syndrome), gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, functional diarrhea, constipation, or bloating [22].

Iron deficiency anemia and/or B<sub>12</sub> deficiency anemia in AIG manifest themselves in the form of weakness, headache, and decreased physical and cognitive performance [4, 5, 11].

Vitamin B<sub>12</sub> deficiency can cause damage to both the central and peripheral nervous systems. A typical example is funicular myelosis, a complex of neurological disorders that is manifested by paresthesia, hyporeflexia, and the positive Babinsky reflex and is accompanied by symptoms of crawling, tingling, and burning sensations, more pronounced in the toes, weakness in the extremities, and uncertainty when walking [5, 11, 23, 24].

### **2. Diagnosis of the disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications to the use of diagnostic methods**

**Criteria for diagnosis/condition:** the diagnosis of autoimmune gastritis is established on

the basis of a comprehensive examination with esophagogastroscope with separate biopsy samples from the antrum and the body of the stomach, showing typical histological signs of the disease. Significant serological tests for autoimmune gastritis are the determination of antibodies to parietal cells and antibodies to intrinsic factors.

### 2.1. Complaints and medical history

Possible complaints from AIG patients and the interpretation of these complaints are presented in subsection 1.6.

When collecting an anamnesis, it should be clarified whether the patient had previously undergone an upper endoscopy with a biopsy; whether there were indications of changes in the gastric mucosa (atrophy of the gastric body, intestinal metaplasia). It is important to clarify whether *H. pylori* infection has been previously eradicated, with which treatment regimen, and whether the effectiveness of antihelicobacter therapy has been monitored.

For AIG diagnosis it is essential to have a history of vitamin B<sub>12</sub> deficiency and macrocytic anemia, iron deficiency anemia, the presence of autoimmune diseases, such as autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, vitiligo, etc., as well as atrophy of the gastric mucosa discovered by previous endoscopic and anatomical examination with a relatively intact antrum mucosa.

### 2.2. Physical examination

During physical examination, as a rule, no data is obtained that would be specific for AIG. The symptoms of iron deficiency or B<sub>12</sub> deficiency anemia, combined autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, vitiligo, multiple endocrine neoplasia) discovered during physical examination must serve the evidence for the doctor to give the AIG diagnosis confirmation [4–6, 16, 17].

### 2.3. Laboratory diagnostic tests

- It is recommended to perform a clinical blood test with count of hematocrit, erythrocytes and reticulocytes in the blood, to determine the average content and average concentration of hemoglobin in erythrocytes, and determine the size of erythrocytes in all AIG patients in order to exclude iron deficiency or B<sub>12</sub> deficiency anemia [15–17].

**Grade of recommendation – 2;**

**level of evidence – 3.**

**Comments.** *Clinical blood analysis in autoimmune gastritis may remain unchanged, but anemia may be detected, both microcytic,*

*indicating impaired iron absorption, and macrocytic due to vitamin B<sub>12</sub> deficiency in autoimmune gastric lesions* [15–17].

- It is recommended to perform the blood test for anti-parietal cells antibodies and for antibodies to intrinsic factors in all patients with suspected AIG for the diagnosis confirmation [4, 24–28].

**Grade of recommendation – 2;**

**level of evidence – 3.**

**Comments.** *Antibodies to parietal cells are present in 85–90 % of AIG patients, as well as in 2.5–9 % of healthy adults and in patients with other autoimmune diseases. They are discovered at the initial AIG stages, and later their titer tends to fluctuate and gradually decrease, until complete disappearance in the later stages of atrophy owing to “depletion” of parietal cells. Antibodies to the intrinsic factor are discovered in approximately 80 % of the patients with pernicious anemia; they are more specific than antibodies to parietal cells (98.6 % vs. 90 %), but less sensitive (37 % vs. 81 %). They are discovered more often in later (atrophic) stages of autoimmune gastritis* [4, 24–28].

- It is recommended to determine the level of vitamin B<sub>12</sub> (cyanocobalamin) in blood, and to test the level of folic acid in the blood serum of AIG patients with suspected B<sub>12</sub> deficiency anemia.

**Grade of recommendation – 2;**

**level of evidence – 3.**

- It is recommended to test serum indicators of iron metabolism – test of blood ferritin levels, test of serum transferrin levels, test of serum iron binding capacity (TIBC), test of serum iron levels and test of transferrin saturation with ferrum (TSF) to verify the presence of absolute iron deficiency in all AIG patients with suspected iron deficiency anemia.

**Grade of recommendation – 2;**

**level of evidence – 3.**

**Comments.** *In a multicenter advanced study, vitamin B<sub>12</sub> deficiency was discovered in 13.3 % of AIG patients as compared with 1.5 % of patients with atrophic *H. pylori*-associated gastritis. Iron deficiency was discovered in 28.9 % of AIG patients, while the average ferritin concentration was significantly lower as compared with helicobacter gastritis cases [15]. Therefore, the above referred analyses serve as important methods both in establishing the diagnosis of AIG and in further monitoring of those patients.*

- It is recommended that all patients with suspected AIG should pass blood test for pepsinogen I,

pepsinogen II and gastrin-17 to be diagnosed with AIG [29–31].

**Grade of recommendation – 2;  
level of evidence – 2.**

**Comments.** In patients with atrophic gastritis the pepsinogen I in enzyme-linked immunoassay tests demonstrated a high diagnostic value for determining gastric body atrophy with 92.7 % sensitivity and 99.1 % specificity, and in AIG patients these values were 97.7 % and 97.4 % accordingly. In multifactorial analysis, pepsinogen I levels were associated with autoimmune nature of gastritis ( $p < 0.001$ ), but not with atrophic gastritis score [29]. Low ratios of pepsinogen I and pepsinogen II combined with high levels of gastrin-17 provide high reliability for AIG diagnosis [31].

- It is not recommended to perform a blood test for chromogranin A in patients with AIG, as this indicator, as a rule, will be high regardless of the presence or absence of gastric NET-1 [32, 33].

**Grade of recommendation – 2;  
level of evidence – 3.**

**Comments.** Increase in serum chromogranin A levels serves as a marker of neuroendocrine tumors, however, the level of chromogranin A increases with PPI administration in the presence of atrophic gastritis as well, including gastritis of autoimmune nature. Observations of AIG patients monitored for 3.5–7 years with initial rate of enterochromaffin cell hyperplasia demonstrated that in 65.9 % of cases the annual cumulative incidence of type 1 neuroendocrine tumours was 5.7 %. The levels of circulating chromogranin A did not significantly differ in patients with neuroendocrine tumours type 1 and without neuroendocrine tumours type 1 [32, 33].

#### 2.4. Instrumental diagnostic tests

- Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is recommended for all patients suspected for AIG to confirm the diagnosis, identify and stage precancerous conditions and gastric mucosal changes, as well as to detect neoplastic lesions (neuroendocrine tumors and adenocarcinoma) in the absence of contraindications.

**Grade of recommendation – 2;  
level of evidence – 2.**

**Comments.** Endoscopic diagnosis of AIG is based on identifying signs of mucosal atrophy of the gastric body mucosa (whitish discoloration, loss of mucosal folds, visibility of submucosal vessels) [3, 34, 35]. Usually, the mucosa of the gastric antrum has no atrophic changes, however in 20–30 % of cases pathological changes

(such as erythema, erosions, foci of intestinal metaplasia, and a sign specific to AIG – circular wrinkle-like pattern) may be visualized [34, 36]. Although diffuse atrophy is typically observed in the gastric body, in one-third of cases remnants of oxyntic mucosa may be seen as islands or pseudopolyps [3, 34, 35]. Unlike *H. pylori*-associated atrophic gastritis, a clear atrophic line is not observed in AIG, therefore staging according to the Kimura – Takemoto classification is not feasible. According to E. Dilaghi et al., the specificity of endoscopic assessment of intestinal metaplasia extent using the EGGIM in AIG did not exceed 21.7 % [37]. The main reason for low diagnostic value was the difficult differentiation between intestinal metaplasia and pseudopyloric metaplasia due to their similar tubulovillous surface pattern. Therefore, application of Kimura – Takemoto classification and EGGIM system has significant limitations in patients with AIG [1].

Early AIG without atrophy pose a particular challenge for endoscopic diagnosis. In such cases, endoscopy reveals a “bamboo joint-like appearance” of mucosal folds due to pseudohypertrophy of parietal cells in the fundic glands, or erythema and edema identified as “salmon roe appearance” due to inflammatory infiltration in the absence of *H. pylori* [38].

A distinguishing feature of AIG in 32.4 % of cases is the presence of sticky mucus, found in the gastric fundus and upper body, which impairs detailed examination and requires the use of defoaming and mucolytic agents for preparation during EGD [34, 38, 39]. When assessing the pit pattern of the mucosa using narrow-band imaging with magnification “cast-off skin appearance” is observed in 59 % of AIG cases. It is characterized by the disappearance of fundic gland pits visualization [34, 38]. Additional endoscopic signs of AIG include the detection of “white globe appearance” (minute hemispherical whitish lesions) [34] and “glomus-like” lesions (small, round-shaped, transparent dots with branched microvessels) [40, 41]. Studies have shown that the presence of “glomus-like” lesions in the gastric fundic type mucosa and body is a highly specific feature of AIG and associated with histopathological markers of AIG – atrophy of fundic glands and hyperplasia of ECL-cells [40, 41]. Detection of this endoscopic sign increases the likelihood of diagnosing neuroendocrine tumors in the setting of AIG.

The primary objective of endoscopic examination of patients with AIG is the detection of

NET [33]; however, in some cases, especially when combined with *H. pylori* infection, adenocarcinoma could be diagnosed [9].

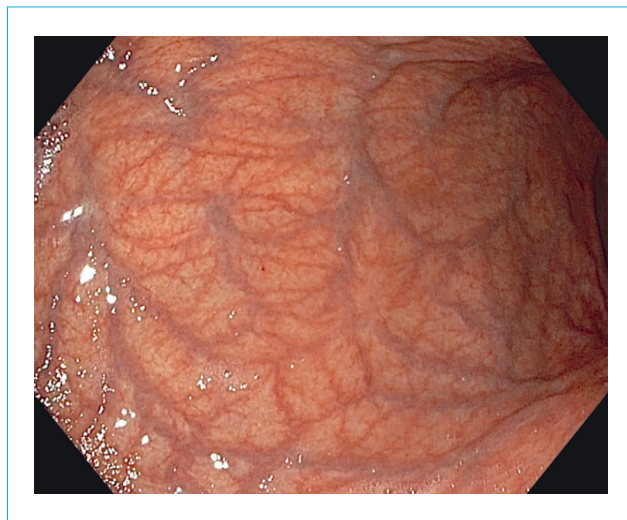
The endoscopic picture of AIP is shown in Figures 1–19.

- Forceps biopsy is recommended (routine – two biopsies from the body and antrum in small and large curvature; additional biopsy from each visible suspicious/pathological area of the mucosa) for all patients undergoing diagnostic



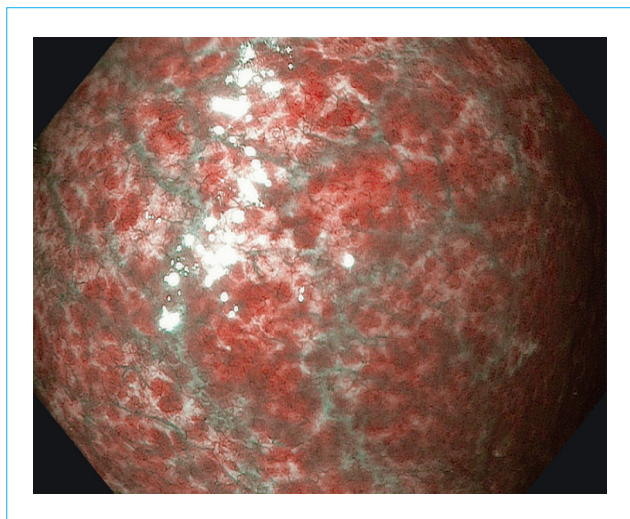
**Figure 1.** A whitish sticky adherent dense mucus on corpus mucosa. White light image

**Рисунок 1.** Белесоватый налет на слизистой оболочке тела желудка. Осмотр в белом свете



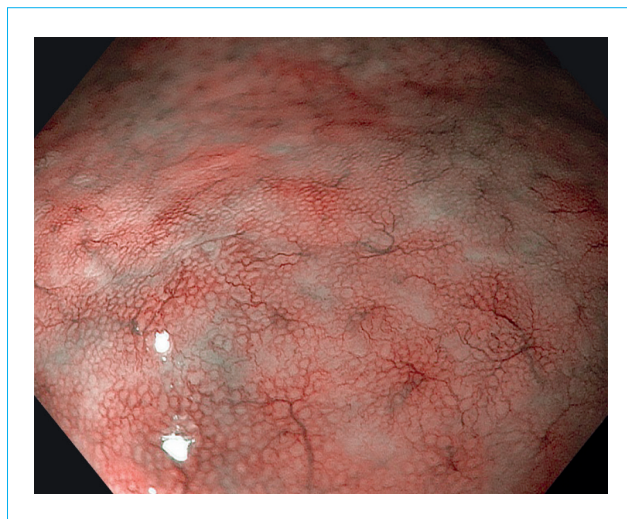
**Figure 2.** Severe atrophy of the corpus mucosa. White light image

**Рисунок 2.** Выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка. Осмотр в белом свете



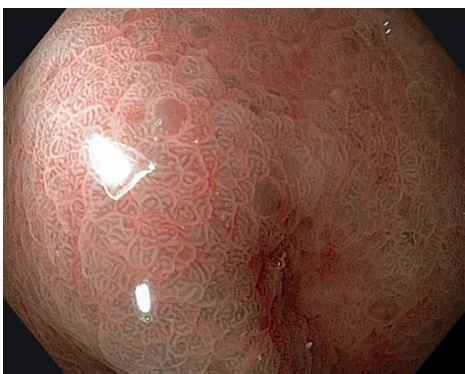
**Figure 3.** Severe atrophy of the corpus mucosa. NBI image

**Рисунок 3.** Выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка. Узкоспектральная эндоскопия NBI



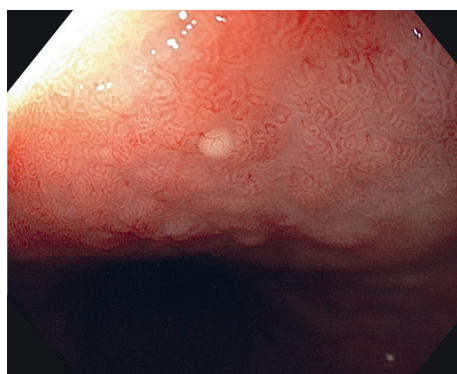
**Figure 4.** Absence of pits along with preserved capillary pattern (“cast-off skin”). NBI Near Focus

**Рисунок 4.** Отсутствие ямок наряду с сохраненным капиллярным рисунком (признак “cast-off skin”). Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



**Figure 5.** “Glomus-like” lesions as hyperplasia of ECL-cells. NBI Near Focus

**Рисунок 5.** Гломулы гиперплазии из enteroхромаффиноподобных клеток (ECL). Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



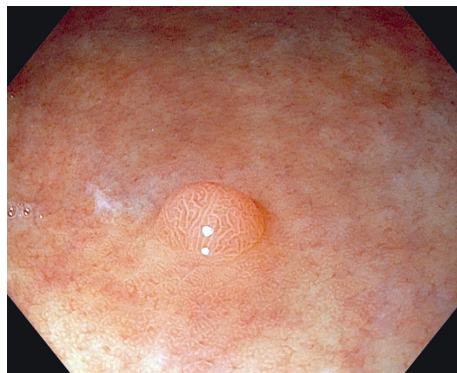
**Figure 6.** Whitish areas of detritus in the glands (WGA). White light image

**Рисунок 6.** Белесые участки детрита в железах (WGA). Осмотр в белом свете



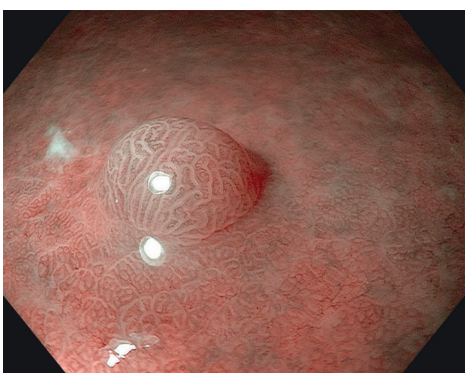
**Figure 7.** Whitish areas of detritus in the glands (WGA). NBI Near Focus

**Рисунок 7.** Белесые участки детрита в железах (WGA). Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



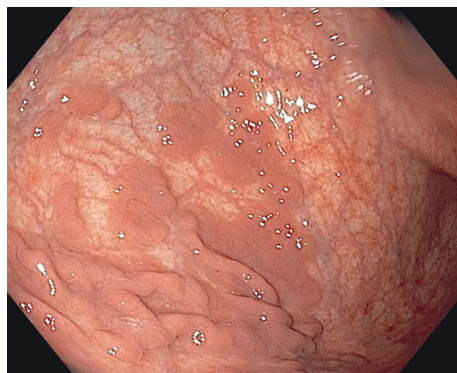
**Figure 8.** Residual secreting mucosa (pseudopolypoid type). White light image

**Рисунок 8.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (псевдополиповидный тип) Осмотр в белом свете



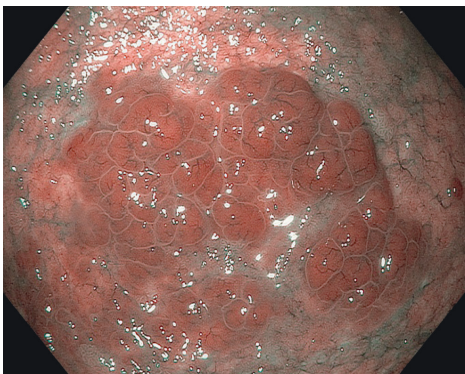
**Figure 9.** Residual secreting mucosa (pseudopolypoid type). NBI Near Focus

**Рисунок 9.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (псевдополиповидный тип) Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



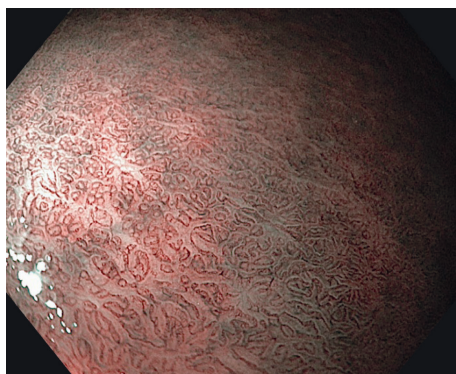
**Figure 10.** Residual secreting mucosa (diffuse type). White light image

**Рисунок 10.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (диффузный тип). Осмотр в белом свете



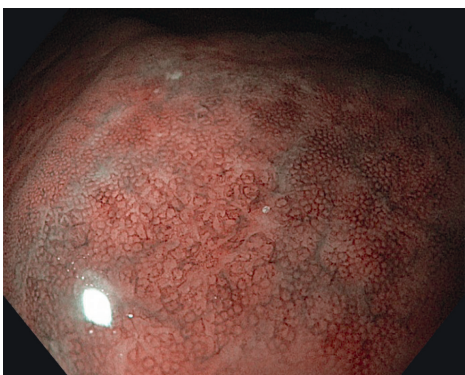
**Figure 11.** Residual secreting mucosa (diffuse type). NBI image

**Рисунок 11.** Остаточная секретирующая слизистая оболочка (диффузный тип). Узкоспектральная эндоскопия NBI



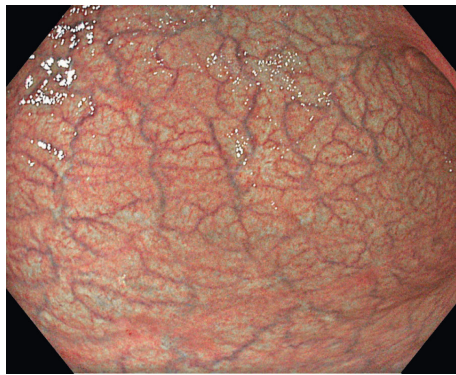
**Figure 12.** Grooved type of pit pattern. NBI Near Focus

**Рисунок 12.** Бороздчатый тип рисунка ямок. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



**Figure 13.** Foveolar type of pit pattern. NBI Near Focus

**Рисунок 13.** Фовеолярный тип рисунка ямок. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



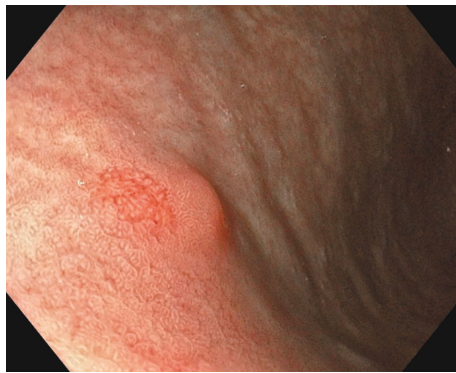
**Figure 14.** Severe atrophy of the corpus mucosa. TXI image

**Рисунок 14.** Выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка. Осмотр в режиме TXI



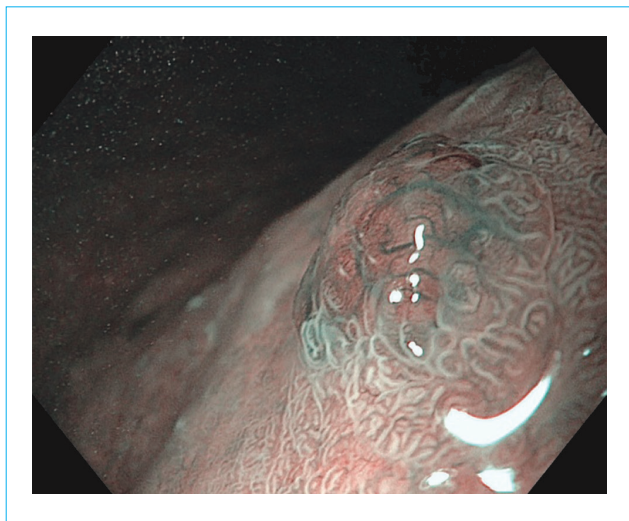
**Figure 15.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor. White light image

**Рисунок 15.** Нейроэндокринные опухоли I типа. Осмотр в белом свете



**Figure 16.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor. TXI image

**Рисунок 16.** Нейроэндокринная опухоль I типа. Осмотр в режиме TXI



**Figure 17.** Type 1 neuroendocrine gastric tumor NBI Near Focus

**Рисунок 17.** Нейроэндокринная опухоль 1-го типа. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus



**Figure 18.** Hyperplastic polyps. White light image  
**Рисунок 18.** Гиперпластические полипы. Осмотр в белом свете



**Figure 19.** Hyperplastic polyps. NBI Near Focus

**Рисунок 19.** Гиперпластические полипы. Близкофокусная узкоспектральная эндоскопия NBI Near Focus

upper endoscopy for the first time to establish the diagnosis of AIG and adequate staging of precancerous conditions of the gastric mucosa [1, 3, 34, 35].

**Grade of recommendation – B;**  
**level of evidence – 2.**

- Pathologic examination of gastric biopsy material, including histochemical and immunohistochemical methods, is recommended for all patients undergoing diagnostic upper endoscopy for the first time to establish the diagnosis of AIG and adequate staging of precancerous conditions

of the gastric mucosa and description of atrophic, metaplastic and neoplastic changes [1, 3–5, 28, 34, 35, 42].

**Grade of recommendation – B;**  
**level of evidence – 2.**

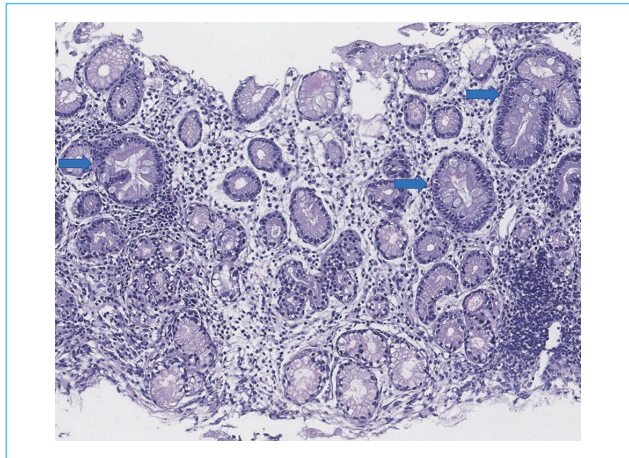
**Comments.** The early phase of AIG is characterized by diffuse or focal lymphoplasmacytic infiltration of the lamina propria of the gastric body mucosa, mainly in the deep (basal) parts of the intrinsic lamina. The parietal and main cells are still relatively intact. Atrophy of the acid-producing glands is either absent or insignificant. Areas of pseudopyloric metaplasia may appear as an early sign of AIG. The mature phase of AIG is characterized by pronounced lymphoplasmacytic infiltration of its lamina propria, deficiency of acid-producing glands with the formation of moderate/severe atrophy, alternation of residual parietal/main cells with metaplastic epithelium, mainly pseudopyloric metaplasia (“gastric body antralization”). Hyperplasia of enterochromaffin-like cells in the body of the stomach is of linear and nodular type. In biopsies of the antrum, it is possible to establish hyperplasia of gastrin-producing cells. It is in this phase that the morphological pattern becomes the most typical for AIG. The final phase of AIG occurs with an almost complete loss of acid-producing/fundal glands (marked atrophy) (“desertification” of the typical gastric mucosa with acid-producing glands), the predominance of pseudopyloric and intestinal metaplasia, foveolar hyperplasia. Hyperplastic

polyps may form. As the target of the autoimmune reaction (parietal cells) disappears, the severity of the inflammatory infiltrate decreases, and severe atrophy with relatively scant inflammation can be observed. Hyperplasia of enterochromaffin-like cells persists and increases: the fusion of small nodular proliferates into larger ones (adenomatous hyperplasia), foci of dysplasia of enterochromaffin-like cells and the

development of NET-1 are possible [1, 3–5, 28, 34, 35, 42] (Figs. 20–24).

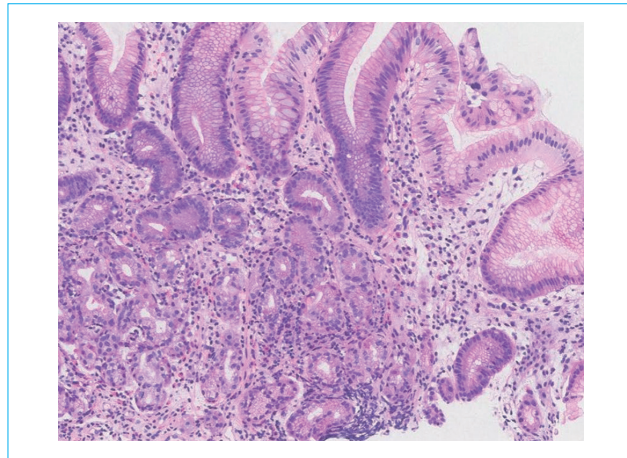
Immunohistochemical examination with chromogranin A is used to verify hyperplasia of enterochromaffin-like cells or type 1 neuroendocrine tumours [1, 3, 34].

In patients with AIG, the use of histopathological OLGA staging is limited, since in primary AIG, the antrum does not undergo atrophic



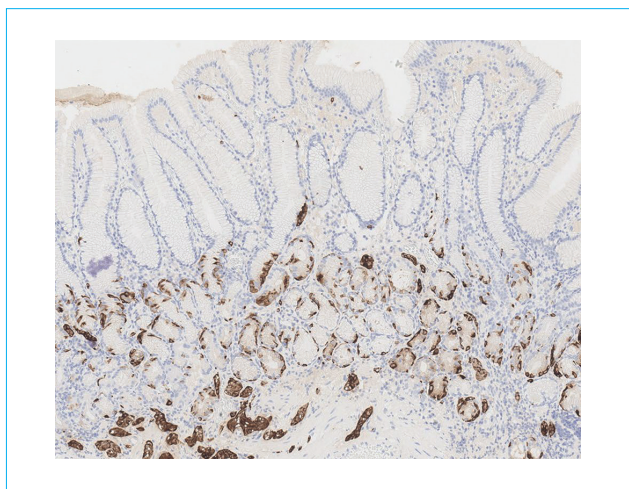
**Figure 20.** Disseminated pseudopyloric and focal complete intestinal metaplasia (shown by arrows).  $\times 200$ . H&E

**Рисунок 20.** Распространенная псевдопилорическая и очаговая полная кишечная метаплазия (показана стрелками).  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином



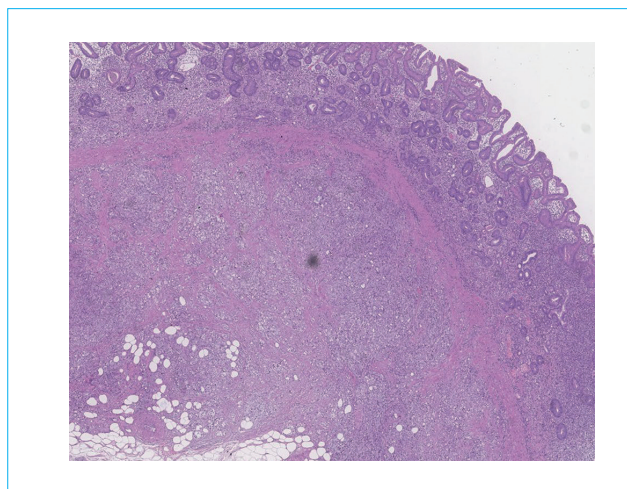
**Figure 21.** Disseminated pseudopyloric metaplasia with glandular damage.  $\times 250$ . H&E

**Рисунок 21.** Распространенная псевдопилорическая метаплазия с повреждением желез.  $\times 250$ . Окраска гематоксилином и эозином



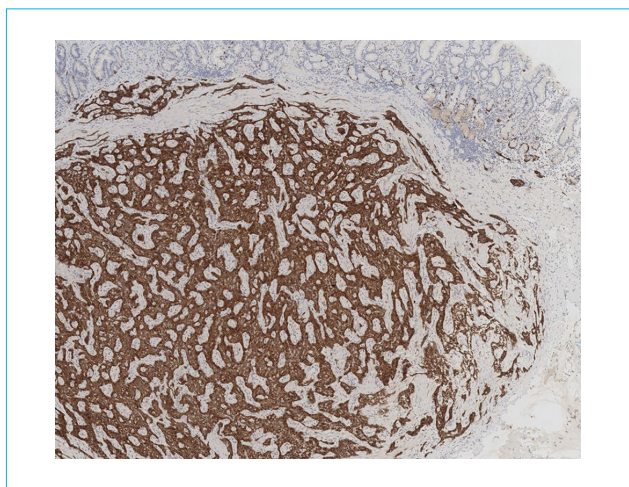
**Figure 22.** Hyperplasia of neuroendocrine cells in the gastric body mucosa with the formation of small nodular clusters. Immunohistochemical reaction with an antibody to chromogranin A,  $\times 100$

**Рисунок 22.** Гиперплазия нейроэндокринных клеток слизистой оболочки тела желудка с формированием мелких узелковых скоплений. Иммуногистохимическая реакция с антителом к хромогранину А,  $\times 50$



**Figure 23.** Type 1 NET (endoscopic resection specimen).  $\times 100$ . H&E

**Рисунок 23.** НЭО 1-го типа (материал эндоскопической резекции).  $\times 100$ . Окраска гематоксилином и эозином



**Figure 24.** Type 1 NET (immunohistochemical reaction with an antibody to synaptophysin,  $\times 100$ )

**Рисунок 24.** НЭО 1-го типа (иммуногистохимическая реакция с антителом к синаптофизину),  $\times 100$

changes and the OLGA stage in such patients stage II [1].

- Patients with AIG with suspected early-stage disease, gastroesophageal reflux, are recommended to undergo 24-hour pH monitoring to assess the acid-producing function of the stomach to confirm the diagnosis of AIG, confirm pathological reflux and predict the likelihood of anemia [11, 15–17, 21, 22].

**Grade of recommendation – B;**  
**level of evidence – 2.**

### 2.5. Other diagnostic tests

- It is recommended that all AIG patients should undergo a primary diagnosis of *H. pylori* and effectiveness of eradication therapy shall be monitored no earlier than upon expiry of 4 weeks after the end of the course of antihelicobacter therapy or after the end of treatment with antisecretory agents (proton pump inhibitors, PPIs) or bismuth tripotassium dicitrate [43–45].

**Grade of recommendation – A;**  
**level of evidence – 1.**

**Comments.** The procedure for prescribing methods of primary and secondary diagnosis of *H. pylori* is described in the clinical guidelines “Gastritis and duodenitis” [[https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/708_2)]. The optimal tests for the primary diagnosis of *H. pylori* infection and monitoring the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy are non-invasive (not requiring esophagoduodenoscopy)  $^{13}\text{C}$  respiratory urease test and fecal monoclonal *H. pylori* antigen test. According

to the Cochrane review and meta-analysis, sensitivity of  $^{13}\text{C}$  breath test is 94 % (95% CI: 0.89–0.97), and fecal monoclonal *H. pylori* antigen test is 83 % (95% CI: 0.73–0.90) with specificity in 90 % [43].

- It is recommended that AIG patients with a newly diagnosed  $\text{B}_{12}$ -deficiency anemia shall (examination, consultation) be examined by neurologist to identify and document possible neurological disorders caused by vitamin  $\text{B}_{12}$  deficiency [5, 11, 23, 24].

**Grade of recommendation – C;**  
**level of evidence – 5.**

**Comments.** See section 1.6 “Clinical picture of the disease or condition (group of diseases or conditions)”.

- It is recommended that AIG patients with suspected or established diagnosis of autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, and autoimmune polyglandular syndrome shall be received (examined, consulted) by endocrinologist first to confirm the diagnosis and to clarify patient surveillance [1, 2, 6, 46–48].

**Grade of recommendation – C;**  
**level of evidence – 5.**

**Comments.** Approximately 40 % of AIG patients have autoimmune thyroiditis [46]. According to meta-analysis of 20 studies ( $n = 3721$ ), the detection rate of antibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases is 27.0 % (95% CI: 20.0–36.0 %) [47]. According to the meta-analysis of 18 studies, the detection rate of antibodies to parietal cells in patients with type 1 diabetes mellitus is significantly higher than in the control subjects (odds ratio – 4.11; 95% CI: 3.12–5.42) [48].

## 3. Treatment, including drug and non-drug therapy, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications to implementation of treatment methods

### 3.1. Conservative treatment

- Adherence to the principles of healthy diets is recommended [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>] to all patients with AIG. There are no evidence based diets specific for atrophic gastritis.

**Grade of recommendation – C;**  
**level of evidence – 3.**

- *H. pylori* eradication therapy is recommended for all AIG patients where this infection is discovered [49, 50].

**Grade of recommendation – C;**  
**level of evidence – 3.**

**Comments.** Relevance of eradication therapy in AIG cases requires further investigation. It was demonstrated that in 80 % of AIG patients at an early stage without atrophic changes as a result of *H. pylori* eradication, activity of gastric body gastritis disappeared, while lymphocytic infiltration of glands, their destruction and hypertrophy of parietal cells significantly decreased [49]. In clinical observation, 26 months after successful eradication therapy, a decrease in gastric body atrophy, recovery of parietal and main cells in the glands, normalization of serum gastrin levels, and a decrease in antibody titer to parietal cells were noted [50].

- Rebamipide therapy is recommended for a long period for AIG patients in order to potentiate protective properties of gastroduodenal mucosa [51–53].

**Grade of recommendation – B;  
level of evidence – 2.**

**Comments.** In clinical studies, rebamipide demonstrated its effectiveness for autoimmune gastritis. When rebamipide was prescribed for 12 months, the score of atrophy and intestinal metaplasia in the antrum decreased in patients who underwent endoscopic resection of early cancer or gastric dysplasia [51]. After 6 months course of rebamipide a statistically significant increase in the ratio of pepsinogen I to pepsinogen II ( $p < 0.001$ ) was found in AIG patients, and also a decrease in gastrin-17 ( $p < 0.001$ ), indicating regression of gastric body atrophy [52]. After 12 months of rebamipide therapy, AIG patients had a statistically significant increase in the ratio of pepsinogen I to pepsinogen II from 1.38 (0.96; 2.62) to 2.00 (1.60; 3.10) ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Without treatment, on the contrary, a decrease in this ratio was reported ( $p = 0.002$ ). Histological examination during rebamipide therapy discovered a positive trend in severity of inflammation ( $p = 0.002$ ) [53].

- Proton pump inhibitor (PPIs) therapy is not recommended for AIG patients, except for prescription for 14 days as part of *H. pylori* eradication therapy [54, 55].

**Grade of recommendation – B;  
level of evidence – 2.**

**Comments.** AIG patients who took full-dose of PPIs had a history of more pronounced stages of atrophy and intestinal metaplasia than those patients who had not previously taken PPIs [54]. During endoscopic surveillance of AIG patients, the incidence of gastric neoplasia was higher in the group of patients with a history

of taking PPIs for 12 months or more prior to the diagnosis of AIG made (54.3 % vs. 18.6 %,  $p < 0.001$ ) [55].

#### 4. Medical rehabilitation and health resort treatment, medical indications and contraindications to the use of medical rehabilitation methods, including those based on the use of natural healing factors

- Sanatorium-resort treatment is recommended for AIG patients, taking into account age and the presence of concomitant diseases, which determines the choice of the climatic region.

**Grade of recommendation – C;  
level of evidence – 5.**

**Comments.** Indications, contraindications to spa treatment, as well as its characteristics in chronic gastritis are presented in the Clinical Recommendations “Gastritis and duodenitis” ([https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2)) and Methodological recommendations “Follow-up monitoring of patients with gastritis and duodenitis by a primary care physician” [56].

#### 5. Prevention and follow-up, medical indications and contraindications to the use of preventive methods

- Endoscopic follow-up is recommended once every 3 years for all AIG patients [27].

**Grade of recommendation – C;  
level of evidence – 5.**

**Comments.** Autoimmune gastritis is a precancerous disease that justifies endoscopic observation [1, 5, 9, 27, 57, 58]. The relative risk of stomach cancer in pernicious anemia was 6.8 (95% CI: 2.6–18.1). The disadvantage of this meta-analysis is the inclusion of any patients with low vitamin B<sub>12</sub> levels, which is caused not only by autoimmune gastritis [59]. In a cohort study of AIG patients, gastric adenocarcinoma was discovered in 5.3 % of the cases, and the calculated incidence of gastric cancer in AIG cases was 14.2 cases per 1000 person-years, which was significantly higher than the average values [60]. The recommended follow-up interval has not been developed in randomized controlled trials. Considering, in addition to the risk of gastric adenocarcinoma, the risk of developing neuroendocrine tumor of the stomach, we recommend endoscopic monitoring once per every 3 years.

- Endoscopic follow-up is recommended at least once every 2 years for all AIG patients who have undergone endoscopic resection of NET-1 [27].

**Grade of recommendation – C;  
level of evidence – 5.**

## References / Литература

- Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., Dinis-Ribeiro M., El-Serag H., Graham D.Y., et al.; RE.GA.IN. RE.GA.IN.: The Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–41. DOI: 10.1136/gut.jnl-2023-331164
- Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):13–20. [Losik Ye.A., Selivanova L.S., Antonova T.V., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):13–20. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-5-13-20
- Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Назорная Д.П., Маренич Н.С. и др. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):58–69. [Kiryukhin A.P., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenych N.S., et al. Autoimmune gastritis: Focus on endoscopic and morphological characteristics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):58–69. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69
- Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
- Castellana C., Eusebi L.H., Dajti E., Iacone V., Vestito A., Fusaroli P., et al. Autoimmune Atrophic gastritis: A clinical review. *Cancers (Basel)*. 2024;28;16(7):1310. DOI: 10.3390/cancers16071310
- Soykan İ., Er R.E., Baykara Y., Kalkan C. Unraveling the mysteries of autoimmune gastritis. *Turk J Gastroenterol*. 2024;36(3):135–44. DOI: 10.5152/tjg.2024.24563
- Bordin D.S., Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V. Autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* infection: Molecular mechanisms of relationship. *Int J Mol Sci*. 2025;26(16):7737. DOI: 10.3390/ijms26167737
- Polyakova V., Vodunova N., Romyantsev K., Khatkov I., Bordin D., Bilyalov A., et al. Genetic determinants of autoimmune gastritis. *BioNanoScience*. 2023;13(1):322–9. DOI: 10.1007/s12668-023-01068-3
- Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Назорная Д.П., Лапина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б. и др. Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):16–33. [Tertychny A.S., Pachuashvili N.V., Nagornaya D.P., Lapina T.L., Losik E.A., Ponomarev A.B., et al. Clinical and morphological features of dysplasia and early gastric cancer in the patients with autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):16–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33
- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(4):81–5. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Autoimmune gastritis pathogenesis and risk factors of stomach malignant neoplasia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):81–5. (In Russ.)].
- Vavallo M., Cingolani S., Cozza G., Schiavone F.P., Dottori L., Palumbo C., et al. Autoimmune gastritis and hypochlorhydria: Known concepts from a new perspective. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):6818. DOI: 10.3390/ijms25136818
- La Rosa S., Rindi G., Solcia E., Tang L.H. Neuroendocrine neoplasms. In: The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. *Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours*. 5th ed., Vol. 1. IARC;2019:104–9.
- Massironi S., Gallo C., Elvevi A., Stegagnini M., Coltro L.A., Invernizzi P. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumors in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(8):1451–60. DOI: 10.4251/wjgo.v15.i8.1451
- Tsolakis A.V., Ragkousi A., Vujanovic M., Kaltsas G., Daskalakis K. Gastric neuroendocrine neoplasms type 1: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(35):5376–87. DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5376
- Osmola M., Chapelle N., Vibet M.A., Bigot-Corbel E., Masson D., Hemont C., et al. Iron and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with autoimmune gastritis and *Helicobacter pylori* gastritis: Results from a prospective multicenter study. *Dig Dis*. 2024;42(2):145–53. DOI: 10.1159/000535206
- Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micro-nutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.563
- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):37–43. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):37–43. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43
- Lahner E., Dilaghi E., Cingolani S., Pivetta G., Dottori L., Esposito G., et al. Gender-sex differences in autoimmune atrophic gastritis. *Transl Res*. 2022;248:1–10. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.04.006
- Li M., Huang Y., Liang X., Lu H. Prevalence of autoimmune gastritis worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2025;30(4):e70065. DOI: 10.1111/hel.70065
- Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Назорная Д.П., Пачуашвили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А. и др. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):45–56. [Tertychny A.S., Lapina T.L., Nagornaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., et al. Spectrum of chronic gastritis based on morphological examination of gastric biopsies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):45–56. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56
- Carabotti M., Lahner E., Esposito G., Sacchi M.C., Severi C., Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5784. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784
- Miceli E., Lenti M.V., Padula D., Luinetti O., Vattiato C., Monti C.M., et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):812–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018
- Зиновьева О.Е., Емельянова А.Ю., Кожев А.И., Ольховская А.А., Николаев М.Д. Неврологические проявления дефицита витамина В<sub>12</sub>. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(6):22–8. [Zinovyeva O.Ye., Yemelyanova A.Yu., Kozhev A.I., Olkhovskaya A.A., Nikolayev M.D. Neurological manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(6):22–8. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-8
- Salinas M., Flores E., López-Garrigós M., Leiva-Salinas C. High frequency of anti-parietal cell antibody (APCA) and intrinsic factor blocking antibody (IFBA) in individuals with severe vitamin B<sub>12</sub> deficiency — an observational study in primary care patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(3):424–9. DOI: 10.1515/cclm-2019-0749
- Lahner E., Norman G.L., Severi C., Encabo S., Shums Z., Vannella L., et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis

- with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2071–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
26. Križek P., Shums Z., Pojaka I., Kikuste I., Vanags A., Tolmanis I., et al. The diagnostic value of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies, pepsinogens, and gastrin-17 in corpus-restricted atrophic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2784. DOI: 10.3390/diagnostics12112784
  27. Shah S.C., Piazuolo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–32.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
  28. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: Modern diagnostic principles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2113. DOI: 10.3390/diagnostics11112113
  29. Chapelle N., Martin J., Osmola M., Hémond C., Leroy M., Vibet M.A., et al. Serum pepsinogens can help to discriminate between *H. pylori*-induced and autoimmune atrophic gastritis: Results from a prospective multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2023;55(10):1345–51. DOI: 10.1016/j.dld.2023.03.015
  30. Чеботарева М.В., Никольская К.А., Андреев Д.Н., Дорофеев А.С., Хомерику С.Г., Цапкова Л.А. и др. Серологические маркеры как предикторы тяжести атрофии слизистой оболочки желудка при аутоиммунном и *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастритах. *Терапевтический архив*. 2025;97(8):651–9. [Chebotareva M.V., Nikolskaya K.A., Andreev D.N., Dorofeev A.S., Khomeriki S.G., Tsapkova L.A., et al. Serological markers as predictors of the severity of gastric mucosal atrophy in autoimmune and *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(8):651–9. DOI: 10.26442/00403660.2025.08.203343
  31. Xiang L., Zhou Y., Guo X., Mommersteeg M.C., Nieuwenburg S.A.V., Peppelenbosch M.P., et al. Evaluation of pepsinogen I, II, gastrin 17 and *Helicobacter pylori* IgG in atrophic gastritis: A head-to-head comparison of lateral flow and enzyme-linked immunosorbent assays. *Helicobacter*. 2025;30(4):e70066. DOI: 10.1111/hel.70066
  32. Herold Z., Herold M., Nagy P., Patocs A., Doleschall M., Somogyi A. Serum chromogranin A level continuously rises with the progression of type 1 diabetes, and indicates the presence of both enterochromaffin-like cell hyperplasia and autoimmune gastritis. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):865–73. DOI: 10.1111/jdi.13203
  33. Massironi S., Gallo C., Elvevi A., Stegagnini M., Coltro L.A., Invernizzi P. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumors in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(8):1451–60. DOI: 10.4251/wjgo.v15.i8.1451
  34. Terao S., Suzuki S., Yaita H., Kurahara K., Shunto J., Furuta T., et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc*. 2020;32(3):364–72. DOI: 10.1111/den.13500
  35. Kamada T., Watanabe H., Furuta T., Terao S., Maruyama Y., Kawachi H., et al. Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan. *J Gastroenterol*. 2023;58(3):185–95. DOI: 10.1007/s00535-022-01954-9
  36. Kishino M., Nonaka K. Endoscopic features of autoimmune gastritis: Focus on typical images and early images. *J Clin Med*. 2022;11(12):3523. DOI: 10.3390/jcm11123523
  37. Dilaghi E., Esposito G., Pivetta G., Galli G., Pillozzi E., Annibale B., Lahner E. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia in patients with autoimmune gastritis using narrow-band imaging: Does pseudopyloric metaplasia muddy the waters? *Endosc Int Open*. 2022;10(4):E434–40. DOI: 10.1055/a-1776-7628
  38. Kotera T., Ayaki M., Sumi N., Aoki R., Mabe K., Inoue K., et al. Characteristic endoscopic findings in early-stage autoimmune gastritis. *Endosc Int Open*. 2024;12(3):E332–8. DOI: 10.1055/a-2215-3284
  39. Драпкина О.М., Кашин С.В., Куваев Р.О., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Шепель Р.Н. и др. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):7–10. [Drapkina O.M., Kashin S.V., Kuvayev R.O., Kaibysheva V.O., Krainova E.A., Shepel R.N., et al. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):7–10. (In Russ.]. DOI: 10.17116/profmed2023260117
  40. Kuvayev R., Kashin S., Krainova E. A new indicator for autoimmune gastritis by magnifying image enhanced endoscopy: “Glomus like” lesions of the gastric corpus. *Dig Endosc*. 2022;34(Suppl 1):52.
  41. Куваев Р.О., Кашин С.В., Крайнова Е.А., Чаморовская А.Б. «Гломусы» слизистой оболочки свода и тела желудка – новый эндоскопический признак аутоиммунного атрофического гастрита. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025;14(4):66–75. [Kuvayev R.O., Kashin S.V., Krainova E.A., Chamorovskaya A.B. “Glomus-like lesions” of the gastric fundic type mucosa – a novel endoscopic sign of autoimmune atrophic gastritis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2025;14(4):66–75. (In Russ.]. DOI: 10.17116/dokgastro20251404166
  42. Тертычный А.С., Пацуашвили Н.В., Проценко Д.Д., Нагорная Д.П., Казумова А.Б. Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. *Архив патологической анатомии*. 2024;86(6):15–20. [Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V., Protsenko D.D., Nagornaya D.P., Kazumova A.B. Morphological characteristics of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2024;86(6):15–20. (In Russ.]. DOI: 10.17116/patol20248606115
  43. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B., et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012080. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2
  44. Abd Rahim M.A., Johani F.H., Shah S.A., Hassan M.R., Abdul Manaf M.R. <sup>13</sup>C-urea breath test accuracy for *Helicobacter pylori* infection in the Asian population: A meta-analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):110. DOI: 10.5334/aogh.2570
  45. Shin C.M., Kim N., Lee H.S., Lee H.E., Lee S.H., Park Y.S., et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. *Helicobacter*. 2009;14(6):512–9. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00726.x
  46. Cellini M., Santaguida M.G., Virili C., Capriello S., Brusca N., Gargano L., et al. Hashimoto’s thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:92. DOI: 10.3389/fendo.2017.00092
  47. Benites-Zapata V.A., Ignacio-Cconchoy F.L., Ulloque-Badaracco J.R., Hernandez-Bustamante E.A., Alarcón-Braga E.A., Al-Kassab-Córdova A., et al. Vitamin B<sub>12</sub> levels in thyroid disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1070592. DOI: 10.3389/fendo.2023.1070592
  48. Pan X.F., Gu J.Q., Shan Z.Y. Type 1 diabetic populations have an increased prevalence of parietal cell antibody: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1440. DOI: 10.1097/MD.0000000000001440
  49. Müller H., Rappel S., Wündisch T., Bayerdörffer E., Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by *H. pylori* eradication. *Digestion*. 2001;64(1):30–9. DOI: 10.1159/000048836
  50. Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of autoimmune gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Case Rep Gastroenterol*. 2023;17(1):34–40. DOI: 10.1159/000528388
  51. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
  52. Бакулин И.Г., Сушилова А.Г., Жарков А.В., Мальков В.А. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты

- исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):28–34. [Bakulin I.G., Sushilova A.G., Zharkov A.V., Malkov V.A. Effectiveness of 6-month rebamipide therapy in chronic atrophic gastritis: Results of the OPLOT study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(46):28–34. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-46-28-34
53. Бакулин И.Г., Сушилова А.Г., Жарков А.В. Эффективность ребамипида при хроническом атрофическом гастрите (результаты исследования «ОПЛОТ»). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2025;9(9):580–6. [Bakulin I.G., Sushilova A.G., Zharkov A.V. Rebamipide efficacy in chronic atrophic gastritis (OPLOT study results). *Russian Medical Inquiry*. 2025;9(9):580–6. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-9-7
54. Calabrese F., Pasta A., Bodini G., Furnari M., Grillo F., Mastracci L., et al. Autoimmune chronic atrophic gastritis: Association between chronic proton pump inhibitors use and more severe atrophy and gastric intestinal metaplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2025;37(8):905–10. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002989
55. Dilaghi E., Bellisario M., Esposito G., Carabotti M., Annibale B., Lahner E. The impact of proton pump inhibitors on the development of gastric neoplastic lesions in patients with autoimmune atrophic gastritis. *Front Immunol*. 2022;13:910077. DOI: 10.3389/fimmu.2022.910077
56. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ливзан М.А., Абдулганиева Д.И., Бакулин И.Г. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с гастритом и дуоденитом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. *Первичная медико-санитарная помощь*. 2025;2(3):263–80. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T., Maev I.V., Livzan M.A., Abdulganieva D.I., Bakulin I.G., et al. Follow-up monitoring of patients with gastritis and duodenitis by a primary care physician. *Guidelines. Primary Health Care (Russian Federation)*. 2025;2(3):263–80. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/3034-4123-2025-67
57. Angerilli V., Vanoli A., Celin G., Ceccon C., Gasparello J., Sabbadin M., et al. Gastric carcinoma in autoimmune gastritis: A histopathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2024;37(6):100491. DOI: 10.1016/j.modpat.2024.100491
58. Kishikawa H., Takarabe S., Ichikawa M., Sasaki A., Nishida J. Gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-negative autoimmune gastritis: A case report and literature review. *Cureus*. 2024;16(8):e66910. DOI: 10.7759/cureus.66910
59. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375–82. DOI: 10.1111/apt.12177
60. Mahmud N., Stashek K., Katona B.W., Tondon R., Shroff S.G., Roses R., et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):67–72. DOI: 10.20524/aog.2018.0325

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, 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>

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

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

**Tatiana L. Lapina\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

### Сведения об авторах

**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>

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

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

**Лапина Татьяна Львовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**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).

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: trukhmanov\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Diana E. Rumyantseva** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

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

**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>

**Alexander S. Tertychnyy** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: atertychnyy@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Andrey P. Kiryukhin** — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: a.p.kiryukhin@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

**Pavel V. Pavlov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 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: pavlov\_p\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Contact information: trukhmanov\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

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

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

Контактная информация: storonova\_o\_a@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Параскевова Анна Владимировна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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>

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;  
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Кiryukhin Андрей Павлович** — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения 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: a.p.kiryukhin@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

**Павлов Павел Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 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: pavlov\_p\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

**Sayar R. Abdulkhakov** — Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;  
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

**Olga P. Alekseeva** — Dr. Sci. (Med.); Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralk, Privolzhsky Research Medical University; Chief Gastroenterologist of the Volga Federal District.

Contact information: al\_op@mail.ru;  
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Sergei A. Alekseenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Far-Eastern Federal District.

Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;  
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Dmitry N. Andreev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Igor G. Bakulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru;  
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

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

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;  
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

**Dmitry S. Bordin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Biliary and Upper Digestive Tract Disorders, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center;

**Абдулхакوف Сайяр Рустамович** — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;  
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

**Алексеева Ольга Поликарповна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общерачебной практики им. В.Г. Вогралка, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: al\_op@mail.ru;  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Алексеенко Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;  
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Бакулин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

**Бакулина Наталья Валерьевна** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой 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: natalya.bakulina@szgmu.ru;  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

**Бордин Дмитрий Станиславович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический

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, build. 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

**Zarina M. Galeeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: zarina26@bk.ru;  
420012, Kazan, Butlerova str., 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

**Natalia N. Dekhnich** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Continuing Professional Education and Development of Regional Healthcare, Smolensk State Medical University.  
Contact information: n.dekhnich@mail.ru;  
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

**Alexey V. Kononov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
Contact information: profavkononov@mail.ru;  
644099, Omsk, Lenina str., 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

**Natalia V. Korochanskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2.  
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;  
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Roman O. Kuvaev** — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Gastroenterologist, Clinical Oncological Hospital; Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
Contact information: kuvaev\_roman@mail.ru;  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

**Yury A. Kucheryavyu** — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital; Scientific Advisor, DiaGastro Educational Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties of the Eventum Medical Consulting agency.  
Contact information: proped@mail.ru;  
143421, Moscow region, Krasnogorsk, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestye str., 2, build. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

научно-практический центр им. А.С. Логинова»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последилового образования, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dbordin@mail.ru;  
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

**Галеева Зарина Мунировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: zarina26@bk.ru;  
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 36.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

**Дехнич Наталья Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru;  
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

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

**Корочанская Наталья Всеволодовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».  
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;  
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Кuvaev Роман Олегович** — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; доцент кафедры гастроэнтерологии факультета последилового образования, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kuvaev\_roman@mail.ru;  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница»; научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства «Eventum Medical Consulting».  
Контактная информация: proped@mail.ru;  
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

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

Contact information: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru);  
644099, Omsk, Lenina str., 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

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

Contact information: [ngma@bk.ru](mailto:ngma@bk.ru);  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

**Sergey S. Pirogov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: [pirogov@mail.ru](mailto:pirogov@mail.ru);  
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

**Aiman S. Sarsenbaeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Dean of the Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University.

Contact information: [fpdpo@mail.ru](mailto:fpdpo@mail.ru);  
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

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

Contact information: [visimanenkov@mail.ru](mailto:visimanenkov@mail.ru);  
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

**Ekaterina A. Troshina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director, Endocrinology Research Centre.

Contact information: [troshina@inbox.com](mailto:troshina@inbox.com);  
17292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Evgeny D. Fedorov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: [efedo@mail.ru](mailto:efedo@mail.ru);  
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

**Ливзан Мария Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru); 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

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

Контактная информация: [ngma@bk.ru](mailto:ngma@bk.ru);  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

**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](mailto:pirogov@mail.ru);  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

**Сарсенбаева Айман Силкановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, декан, Институт дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [fpdpo@mail.ru](mailto:fpdpo@mail.ru);  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

**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](mailto:visimanenkov@mail.ru);  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

**Трошина Екатерина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [troshina@inbox.com](mailto:troshina@inbox.com);  
17292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Федоров Евгений Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: [efedo@mail.ru](mailto:efedo@mail.ru);  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

**Igor B. Khlynov** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ural Federal District.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;  
620028, Yekaterinburg, Repina str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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

Contact information: gastro@impn.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

### Authors' contributions

All the authors contributed with data collection and analysis, writing of the manuscript, approving final version and its publication. S.S. Pirogov provided figures 1–19. A.S. Tertychny provided figures 20–24.

**Хлынов Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Цуканов Владислав Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера; Главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gastro@impn.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

### Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор и анализ данных, написание документа, утверждение финальной версии и дали согласие на публикацию. С.С.Пирогов предоставил рисунки 1–19. А.С. Тertychny предоставил рисунки 20–24.

Submitted: 20.11.2025 Accepted: 15.12.2025 Published: 20.12.2025  
Поступила: 20.11.2025 Принята: 15.12.2025 Опубликовано: 20.12.2025