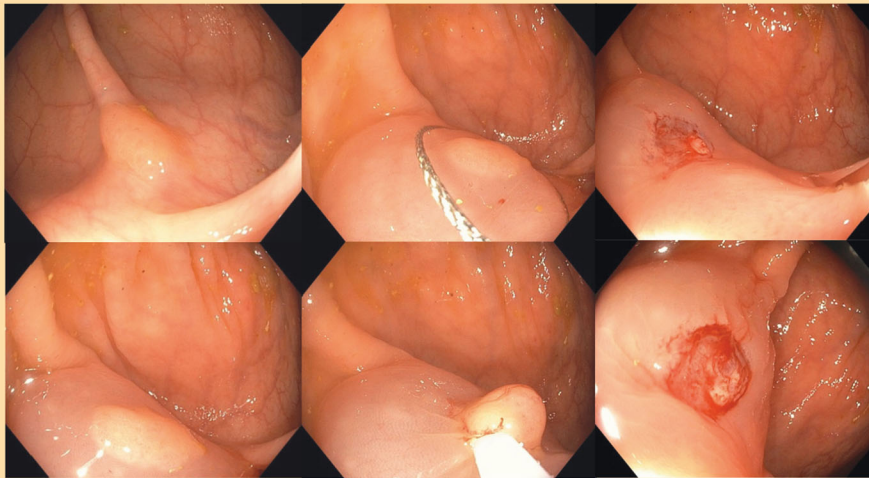


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Применение метода «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении плоских эпителиальных новообразований толстой кишки. Пояснения на С 31–42.

Cold snaring resection with preliminary hydropreparation for removing superficial colorectal epithelial neoplasms. See pp. 31–42.

Каждый специалист время от времени сталкивается с профессиональными научно-медицинскими вопросами, на которые он не может быстро найти ответы

Ваши вопросы — наши ответы!

Экспертная поддержка в области научно-медицинских вопросов

Сервис научно-медицинской информации для специалистов здравоохранения



Используя медицинский сервис **myMedInfo**, ООО «Такеда Фармасьютикалс» предоставит специалистам здравоохранения запрашиваемую информацию для повышения качества диагностики и лечения пациентов

Задать вопрос Вы можете:



Через форму на сайте:

http://takeda.info/myMedInfo_ru или через QR-код



По телефону бесплатной горячей линии:

8 (800) 555 55 79



По электронной почте: Russia@takeda.com



Задать вопрос
через QR-код

Какие вопросы можно задать через MyMedInfo?

Вопросы, касающиеся препаратов, выпускаемых ООО «Такеда Фармасьютикалс», и следующих тем:

- нежелательная реакция на препарат;
- данные об эффективности и безопасности препарата;
- научные исследования;
- программы раннего доступа к препарату;
- диагностические программы;
- пациентские сервисы;
- доступность препарата в интересующем регионе;
- статус регистрации препарата и другие научно-медицинские вопросы, связанные с деятельностью компании.

Данный материал предназначен для специалистов здравоохранения. Сообщения о нежелательном явлении или особой ситуации на препараты компании Такеда, пожалуйста, направьте по адресу электронной почты AE.Russia@takeda.com или по телефону +74959335511.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, д. 2, стр. 1, 119048, г. Москва, Россия
Тел: + 7 (495) 933-55-11, Факс: +7 (495) 502-16-25
www.takeda.com/ru-ru
Дата разработки: ноябрь 2022 г.
VV-MEDMAT-77809



Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 6 • Том 32 • 2022

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+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: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2022

Подписано в печать: 30.12.2022

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, 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

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 кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, 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 Нурайтинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

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

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

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

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

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

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, профессор кафедры патологической анатомии, 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

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

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

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

127282, Moscow, PO box 84

(for correspondence)

+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: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2022

Signed to print: 30.12.2022

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

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

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

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

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

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

Editor-in-chief

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

Deputy Editors-in-chief

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

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

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

Executive Editor

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

Editorial board

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

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

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), professor, Into-Sana Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Giovanni Casazza — PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

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

Michail P. Korolev — MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of 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 — MD, PhD, research assistant, department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Pathology Department, 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 Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

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

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

Содержание

Обзоры

- Ивашкин В.Т., Ульянов А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А.*
Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)7
- Андреев Д.А., Завьялов А.А.*
Факторы организации хирургического лечения опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта и выживаемость пациентов: данные клинической практики20

Оригинальные исследования

- Сигаева Ю.С., Гросу И.И., Токаренко Е.В., Булатов А.Ю., Борисов А.С., Федоров Е.Д.*
Метод «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении эпителиальных новообразований толстой кишки через эндоскоп31
- Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А.*
Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования40
- Турчина М.С., Морозов Ю.М., Оболенская Т.И.*
Лечение функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию47

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.*
Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике53

Клинические наблюдения

- Сайфутдинов Р.Г., Сайфутдинов Р.Р., Ахунова Р.Р., Сайфутдинова Т.В., Абсалямова Г.Р., Дворянкина Т.В., Ахунова Г.Р.*
Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе60
- Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Гранов Д.А., Моисеенко А.В.*
Успешное комбинированное лечение пациента с погранично-резектабельным метастазом колоректального рака в печени65

Клинические рекомендации

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Клярская И.Л., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Ульянов А.И., Хлынов И.Б., Цуканов В.В.*
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых72

Информация

- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шульпекова Ю.О., Кардашева С.С., Джахья Н.Л.*
Первая Российская Олимпиада по Гастроэнтерологии94

Contents

Reviews

- Vladimir T. Ivashkin, Anatoly I. Ulyanin, Igor V. Mayev, Roman S. Kozlov, Maria A. Livzan, Sayar R. Abdulkhakov, Olga P. Alekseyeva, Sergey A. Alekseyenko, Dmitry S. Bordin, Natalya. Dekhnich, Natalia V. Korochyanskaya, Tatiana L. Lapina, Elena A. Poluektova, Vladimir I. Simanenko, Aleksandr S. Trukhmanov, Igor B. Khlynov, Vladimir V. Tsukanov, Arkadiy A. Sheptulin*
Modern Approaches to *H. pylori* Eradication Therapy in Adults
(Literature Review and Resolution of Experts Council)7
- Dmitry A. Andreev, Aleksander A. Zavyalov*
Factors of Organizing Surgical Treatment of Upper Gastrointestinal Cancers
and Patient Survival: Real-World Data20

Original articles

- Yuliia S. Sigaeva, Evgeny V. Tokarenko, Aleksey Y. Bulatov, Aleksey S. Borisov, Evgeny D. Fedorov*
The Method of “Cold” Snaring Mucosa Resection with Preliminary Hydro-Preparation
for the Removal of Colorectal Epithelial Neoplasms Through an Endoscope31
- Olga P. Alekseeva, Sergey V. Krishtopenko, Anastasia A. Alekseeva*
Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment
of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods40
- Maria S. Turchina, Yury M. Morozov, Tatyana I. Obolenskaya*
Treatment of Functional Dyspepsia in Outpatients after COVID-19 Infection47

National college of gastroenterology, hepatology

- Arkadiy A. Sheptulin, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova*
Diagnostic Possibilities of Determining the Level of Faecal Calprotectin in Clinical Practice53

Clinical cases

- Rafik G. Saifutdinov, Rinat R. Saifutdinov, Regina R. Akhunova, Tatyana V. Saifutdinova, Gulnas R. Absalyamova, Tatyana V. Dvoryankina, Gulnara R. Akhunova*
Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis
in a Man with a Medical History of other Thrombosis60
- Oksana Yu. Stukalova, Aleksey A. Polikarpov, Andrey V. Moiseenko, Dmitry A. Granov*
Successful Combined Treatment of a Patient with Borderline Resectable Liver Metastasis
of Colorectal Cancer65

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Tatiana L. Lapina, Igor V. Maev, Oxana M. Drapkina, Roman S. Kozlov, Arkadiy A. Sheptulin, Aleksandr S. Trukhmanov, Sayar R. Abdulkhakov, Olga P. Alekseeva, Sergey A. Alekseenko, Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Natalya N. Dekhnich, Irina L. Klyaritskaya, Natalia V. Korochanskaya, Marina F. Osipenko, Elena A. Poluektova, Aiman S. Sarsenbaeva, Vladimir I. Simanenko, Aleksandr V. Tkachev, Anatoly I. Ulyanin, Igor B. Khlynov, Vladislav V. Tsukanov*
Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the
Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable
Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy
for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults72

Information

- Arkadiy A. Sheptulin*
First Russian Gastroenterology Olympiad94



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА НА 2022–2023 гг.

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XLIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2022. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция”	15 сентября 2022 г.	Онлайн
XXVIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	26–28 сентября 2022 г.	Онлайн
122 Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	21–23 октября 2022 г.	Москва, гостиница “Холидей Инн Москва Лесная” + Онлайн
XLV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2022. Воспаление, моторика, микробиом”	1 декабря 2022 г.	Онлайн
XLVI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2023. Метаболическая организация функций желудка”	2 февраля 2023 г.	Москва, гостиница “Хилтон Москва Ленинградская”
123 Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	21–23 апреля 2023 г.	Москва, гостиница “Novotel Москва Сити”
XLVII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Терапевтическая билиопанкреатология 2023. Метаболизм, коморбидность, канцеропревенция”	1 июня 2023 г.	Москва, гостиница “Холидей Инн Москва Лесная”
XLVIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2023”	14 сентября 2023 г.	Москва
XXIX Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	26–28 сентября 2023 г.	Москва, Центр Международной Торговли
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	3–5 ноября 2023 г.	Москва
XLIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2023”	7 декабря 2023 г.	Москва

Сахаромицеты буларди **CNCM I-745**

Энтерол®

Сахаромицеты буларди

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЗАЩИТА МИКРОБИОТЫ

Энтерол® – **небактериальный пробиотик**, обладающий **естественной устойчивостью к любому антибиотику***



ШАГ 1

Назначение
антибиотика



ШАГ 2

Защита
микробиоты

на правах рекламы

*ИМП П N011277 от 29.09.2020, ЛП-002433 от 10.10.2019

РУ: П N-011277, ЛП-002433 ООО «БИОКОДЕКС» 119049, г. Москва, Якиманский пер., д.6, стр.1. Тел.: +7 (495) 783-26-80 www.enteroL.ru, www.biocodex.ru

ПМ-RX-2022-12-105

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, А.И. Ульянин^{1,*}, И.В. Маев², Р.С. Козлов³, М.А. Ливзан⁴, С.Р. Абдулхаков^{5,6}, О.П. Алексеева⁷, С.А. Алексеенко⁸, Д.С. Бордин^{2,9,10}, Н.Н. Дехнич³, Н.В. Корочанская¹¹, Т.Л. Лапина¹, Е.А. Полуэктова¹, В.И. Симаненков¹², А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов¹³, В.В. Цуканов¹⁴, А.А. Шептулин¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁴ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых и представить материалы Экспертного совета, который состоялся 9 декабря 2022 г. в Москве.

Основные положения. Инфекция *H. pylori* является доминирующим этиологическим фактором развития гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Эрадикация *H. pylori* признана необходимой мерой, способствующей снижению частоты возникновения данных заболеваний. Подходы к выбору схем эрадикации требуют своевременной оптимизации, которая бы учитывала эпидемиологические тенденции и возможности улучшения исходов лечения. В обновленных положениях консенсуса «Маастрихт VI» представлены актуальные меры по преодолению трудностей, возникающих при выборе подходов к лечению инфекции, вызванной *H. pylori*. Тем не менее в клинической практике сохраняются актуальные проблемы эрадикации: развитие нежелательных явлений (прежде всего антибиотико-ассоциированной диареи), не всегда хорошая переносимость лечения и низкая приверженность пациентов к терапии. Одним из возможных способов оптимизации эрадикации *H. pylori* является включение в схему лечения штаммоспецифичных пробиотиков, которые способны снизить число нежелательных явлений, улучшить комплаенс пациентов и повысить эффективность эрадикации. Одним из таких пробиотиков с доказанной эффективностью является штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Вывод. Включение определенных пробиотиков в схему эрадикации способствует улучшению переносимости лечения, снижению риска развития нежелательных явлений, повышению приверженности к лечению и эффективности эрадикации.

Ключевые слова: гастрит, рак желудка, атрофия, *H. pylori*, эрадикация, комплаенс, микробиом, микробиота, антибиотики, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Биокодекс».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхакوف С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19>

Modern Approaches to *H. pylori* Eradication Therapy in Adults (Literature Review and Resolution of Experts Council)

Vladimir T. Ivashkin¹, Anatoly I. Ulyanin^{1,*}, Igor V. Mayev², Roman S. Kozlov³, Maria A. Livzan⁴, Sayar R. Abdulkhakov^{5,6}, Olga P. Alekseyeva⁷, Sergey A. Alekseyenko⁸, Dmitry S. Bordin^{2,9,10}, Natalya. Dekhnich³, Natalia V. Korochyanskaya¹¹, Tatiana L. Lapina¹, Elena A. Poluektova¹, Vladimir I. Simanenko¹², Aleksandr S. Trukhmanov¹, Igor B. Khlynov¹³, Vladimir V. Tsukanov¹⁴, Arkadiy A. Sheptulin¹

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁵ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁴ Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, an autonomous branch of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to analyze current approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults and present the materials of Experts Council held on December 9, 2022 in Moscow.

General statements. *H. pylori* infection is the main etiological factor of gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. Eradication of *H. pylori* is recognized as a necessary measure to reduce the incidence of these diseases. The approaches to selecting an eradication regimen should be optimized to take into account epidemiological trends and achieve better treatment outcomes. The updated Maastricht VI Consensus Report presents the means to overcome the difficulties in selecting an approach to the treatment of *H. pylori* infection. However, eradication therapy remains challenging due to adverse events (primarily antibiotic-associated diarrhea), poor treatment tolerance and patient compliance. Eradication therapy can be optimized by supplementing treatment regimens with strain-specific probiotics that reduce adverse events, improve patient compliance and eradication rates, such as *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 strain with established efficacy.

Conclusion. The inclusion of certain probiotics in eradication regimens improves treatment tolerance, reduces the risk of adverse events, improves patient compliance and eradication rates.

Key words: gastritis, gastric cancer, atrophy, *H. pylori*, eradication, compliance, microbiome, microbiota, antibiotics, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interest: Council of Experts was hosted by pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Ulyanin A.I., Mayev I.V., Kozlov R.S., Livzan M.A., Abdulkhakov S.R., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Korochyanskaya N.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Simanenko V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Modern Approaches to *H. pylori* Eradication Therapy in Adults (Literature Review and Resolution of Experts Council). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19>

9 декабря 2022 г. в Москве под председательством президента Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ) академика РАН профессора В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению оптимизации подходов к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых. Экспертиза проводилась очно и удаленно с помощью прямой трансляции, что позволило принять участие экспертам из различных субъектов РФ (Центральный, Сибирский, Приволжский, Дальневосточный, Южный, Северо-Западный и Уральский федеральные округа РФ).

В своем вступительном слове академик РАН В.Т. Ивашкин обратил внимание на предпосылки к оптимизации лечения больных с инфекцией *H. pylori*, включающие в себя накопление опыта эрадикации в Российской Федерации и мире, пересмотр взглядов на терапевтические подходы с позиций новых рекомендаций консенсуса «Маастрихт VI», понимание роли микробного фактора в клинической практике и необходимость в улучшении исходов лечения.

В рамках Экспертного совета были представлены доклады по основным вопросам повестки заседания, дающие представление о потенциальных возможностях оптимизации схем лечения пациентов с инфекцией *H. pylori*.

Доклад академика РАН профессора В.Т. Ивашкина и к.м.н. Т.Л. Лапиной был посвящен современным представлениям об эпидемиологии инфекции *H. pylori* и антибиотикорезистентности в мире и в России.

Эпидемиологические исследования доказали, что распространенность инфекции *H. pylori* в популяции определяется экономическими и социальными условиями, а также соблюдением гигиенических стандартов в детском возрасте. Важнейшим эпидемиологическим фактором служит эффект возрастных когорт. Демографическая когорта — совокупность людей, у которых в один и тот же период времени произошло определенное демографическое событие (рождение, вступление в брак, рождение ребенка, прочее). В связи с тем что инфицирование происходит в детском возрасте и в дальнейшем *H. pylori* пожизненно персистирует в слизистой оболочке желудка, для каждой возрастной когорты характерны определенные показатели распространенности инфекции. Заболеваемость и смертность от таких социально значимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, как рак желудка и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, также характеризуются когортным эффектом [1, 2].

По данным ряда эпидемиологических исследований 2004–2012 гг., в различных регионах Российской Федерации инфекцию *H. pylori* обнаруживали у 65–92 % взрослых [3]. В последние годы убедительно продемонстрировано снижение доли инфицированных лиц в популяции.

Распространенность *H. pylori* по данным дыхательного теста с мочевиной, меченной ^{13}C , у лиц без предшествующей эрадикационной терапии ($n = 6480$) составила 38,8 % (41,8 % в 2017 г., 36,4 % в 2019 г., $p < 0,0001$). Самая низкая распространенность *H. pylori* выявлена в возрастной группе до 18 лет (20,2 %), а самая высокая — в возрастной группе 41–50 лет (43,9 %). В 2017 г. распространенность *H. pylori* была достоверно выше, чем в 2019 г., во всех возрастных группах ($p < 0,05$) (кроме лиц моложе 18 и старше 70 лет, где в оба периода исследования были обнаружены аналогичные показатели) [4].

Снижение распространенности *H. pylori* в нашей стране сочетается со снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка. Заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 2010 г. составила 1047,0 на 100 000 населения, а в 2020 г. — 740,8 на 100 000 населения [5]. Заболеваемость раком желудка в 2010 г. составила 28,3 на 100 000 населения, а в 2020 г. — 21,89 на 100 000 населения. Среднегодовой темп снижения заболеваемости составил 1,56 %, снижение заболеваемости за 10 лет — 14,37 % [6].

Данные по чувствительности *H. pylori* к антибиотикам в Российской Федерации представлены в метаанализе отечественных исследований за 10-летний период [7]. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39 % (95 % доверительный интервал [ДИ] — 7,103–14,219), метронидазолу — 33,95 % (95 % ДИ 15,329–55,639), амоксициллину — 1,35 % (95 % ДИ 0,281–3,202), левофлоксацину — 20,0 % (95 % ДИ 12,637–28,574), тетрациклину — 0,98 % (95 % ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37 % случаев (95 % ДИ 1,136–4,345) [7]. Следует признать, что данные по чувствительности *H. pylori* в различных регионах Российской Федерации недостаточны, требуется их актуализация, особенно в условиях пандемии COVID-19.

Рекомендации Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (консенсус «Маастрихт VI») предлагают планирование антигеликобактерной терапии на основе региональных данных по антибиотикорезистентности: даже перед назначением терапии первой линии целесообразно рутинное выполнение тестов на чувствительность к антибиотикам (молекулярных или с помощью культурального исследования) для рационального их назначения. Вместе с тем отмечено, что всеобщее использование стратегии, основанной на определении чувствительности к антибиотикам, в рутинной клинической практике еще предстоит внедрить [8]. «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» построены на эмпирическом выборе оптимальной схемы эрадикационной терапии [3]. При подготовке и обсуждении рекомендаций

академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул, что полученные *in vitro* показатели антибиотикорезистентности следует крайне осторожно интерпретировать при оценке эффекта многокомпонентной антигеликобактерной терапии. В том числе очевиден значительный эффект ингибиторов протонного насоса (ИПН), существенно изменяющих pH желудка и жизнеспособность бактерии [3].

В «Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» повышение приверженности пациентов эрадикационной терапии рассматривается как важный фактор, обеспечивающий ее успех. Проспективное исследование трех схем антигеликобактерной терапии показало, что при неудовлетворительном комплаенсе (принято менее 80 % предписанных лекарств) эрадикация была достигнута лишь в 40,6 % случаев, при адекватном комплаенсе — в 75 % [9]. Приверженность к лечению зависит от ряда факторов, но хорошая переносимость лечения и отсутствие нежелательных явлений, безусловно, улучшают комплаенс. С учетом накопленных данных назначение пробиотиков вместе с эрадикационной терапией можно рассматривать с точки зрения улучшения комплаенса благодаря снижению числа нежелательных явлений.

Профессор Д.С. Бордин в своем сообщении подробно представил обновленные положения консенсуса «Маастрихт VI» [8].

Новые рекомендации традиционно включают 5 разделов: показания к лечению и клинические ассоциации инфекции *H. pylori*, диагностика, лечение, профилактика рака желудка, взаимосвязь *H. pylori* с микробиотой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Устойчивые положения консенсуса по-прежнему выделяют инфекцию *H. pylori* в качестве доминирующего этиологического фактора гастрита, выступающего фоном для развития язвенной болезни, рака желудка и MALT-лимфомы. Неизменным положением остается и то, что эрадикация инфекции *H. pylori* — необходимая мера в терапии данных заболеваний, поскольку позволяет предупредить и вызвать обратное развитие атрофии (а в ряде случаев и кишечной метаплазии) слизистой оболочки желудка [10]. Наличие *H. pylori* может рассматриваться в качестве основного предиктора данных заболеваний, учитывая этиологическую второстепенность внешних факторов и отсутствие выраженных клинических проявлений у большинства больных на этапе возникновения структурно-функциональных изменений слизистой оболочки желудка.

В обновленном консенсусе по-прежнему рекомендуется стратегия *test-and-treat* (определение *H. pylori* с последующим лечением) при впервые возникшей диспепсии. Сохраняет актуальность неинвазивное исследование кислотопродуцирующей функции желудка (оценка уровня пепсиногенов

I и II, гастрин, антител к внутреннему фактору Касла и аутоантител к париетальным клеткам), которое может дать клинически ценную информацию о вероятности атрофии слизистой оболочки желудка, включая ее этиологию. Новым положением рабочей группы по диагностике *H. pylori* является разделение пациентов на две возрастные когорты с разными приоритетами диагностических мер. Для пациентов моложе 50 лет, которые не имеют факторов риска и не предъявляют «симптомов тревоги», рекомендовано неинвазивное обследование на инфекцию *H. pylori*, в то время как для аналогичных больных 50 лет и старше приоритетным методом диагностики является эндоскопическое обследование, а серологические исследования рекомендованы лишь в качестве дополнительного диагностического инструмента [11].

Согласно обновленным рекомендациям, при проведении эндоскопической диагностики должны быть применены наилучшие доступные технологии с обязательным проведением биопсии (в том числе из любых очаговых поражений) для уточнения этиологии диагноза и стадии гастрита [12]. В другом новом положении подчеркнута необходимость гистологической оценки выраженности атрофии желудка по классификации OLGA/OLGIM с целью уточнения стадии гастрита и определения индивидуального риска развития рака желудка. Отмечено, что гистологическая оценка степени атрофии делает излишним субтипирование кишечной метаплазии [13–15].

Обновленные положения данного раздела также предлагают возможности по преодолению антибиотикорезистентности инфекции *H. pylori*. Подчеркнута роль молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР), которые позволяют выявить мутации *H. pylori*, связанные с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину [16]. Тестирование на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных методов и культурального исследования рекомендовано проводить перед назначением любой схемы лечения с кларитромицином, однако лишь при доступности данных методов [17]. Отмечено, что проведение тестов на чувствительность к антибиотикам целесообразно применять в плановом порядке до назначения схемы эрадикации первой линии, однако такой подход мало изучен в повседневной клинической практике. Новым практическим положением служит возможность повторного использования биоптатов желудка, полученных при проведении быстрого уреазного теста, для молекулярного тестирования с помощью ПЦР для выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности [18].

Обновленные рекомендации в разделе лечения инфекции *H. pylori* направлены на повышение эффективности эрадикации, прежде всего за счет рационального применения антибиотиков.

Как и прежде, высоким уровнем согласия отмечены такие меры, как выбор рекомендованных схем лечения, увеличение продолжительности терапии до 14 дней, применение высоких доз современных ИПН (эзомерпазола или рабепразола), повышение приверженности больных к лечению. Существенным отличием от положений предыдущего консенсуса «Маастрихт V» является обоснование выбора схемы эрадикации *H. pylori*. Новые рекомендации предлагают два подхода: индивидуализированный, который опирается на чувствительность к антибактериальным препаратам, и эмпирический, основанный на мониторинге данных об эффективности схем в регионах и на данных о локальной резистентности к кларитромицину, как было принято ранее [8]. Поскольку оба подхода имеют свои преимущества и недостатки, докладчиком были приведены результаты метаанализа 54 РКИ, в котором сравнивались исходы эрадикации инфекции *H. pylori* с помощью эмпирической стратегии (7895 пациентов) и лечения, основанного на определении чувствительности (6705 испытуемых). Согласно результатам, эрадикация *H. pylori* была достигнута у 76 и 86 % пациентов соответственно (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,08–1,17), при этом не было выявлено существенных различий в диагностической значимости между культуральным (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,06–1,18) и генетическим (ОР 1,14; 95 % ДИ 1,05–1,23) подходами к определению резистентности к антибиотикам. Стратегия с определением чувствительности демонстрировала лучшую эффективность при тройной терапии (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,11–1,20; I²: 79 %), однако для эмпирических четырехкомпонентных схем (как с препаратами висмута, так и без них) не было обнаружено существенных различий в достижении эрадикации (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,99–1,09) [19].

В качестве «терапии спасения» при выборе эмпирической стратегии лечения в обновленных рекомендациях предлагается применение тройной терапии с рифабутином (ИПН + амоксициллин + рифабутин). Данная схема лечения не зависит от региональной резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Также рабочей группой по лечению *H. pylori* отмечено, что блокаторы калиевых каналов превосходят традиционные ИПН по эффективности в комбинированной терапии или не уступают последним при назначении в схемах тройной терапии первой и второй линии эрадикации, что может давать преимущество пациентам с устойчивой к антибиотикам инфекцией *H. pylori* [20–22].

В разделе консенсуса «Маастрихт VI» по профилактике рака желудка отмечено, что проведение эрадикации *H. pylori* дает шанс для предотвращения рака желудка в любом возрасте, однако эффективность его предупреждения уменьшается с возрастом. Последнее может быть связано с возрастным увеличением выраженности атрофических изменений и нарастанием риска развития

кишечной метаплазии [23]. Это положение повторяет заключение предыдущего консенсуса, в котором наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка считается своевременное проведение эрадикации *H. pylori* до развития тяжелого атрофического гастрита [24].

В разделе, посвященном взаимодействию *H. pylori* и микробиома, рассматривается негативное воздействие антибиотиков на кишечную микробиоту [25]. Отмечено, что широкое применение антибактериальных препаратов как при эрадикации, так и по другим показаниям, способствует появлению антибиотикорезистентных штаммов кишечной микробиоты [26].

В новых рекомендациях остаются неизменными положения об эффективности определенных пробиотиков в уменьшении побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных эрадикационной терапией, что тесно сопряжено с повышением эффективности эрадикации [27]. Профессор Д.С. Бордин отметил, что этот вывод подтвержден результатами различных метаанализов, справедливых лишь для конкретных штаммов, относящихся к представителям рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и к виду *Saccharomyces boulardii* [8]. Штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, который входит в практические рекомендации НСОИМ и РГА по пробиотикам, доказал свою эффективность в отношении улучшения результатов эрадикации [28].

В заключение доклада профессор Д.С. Бордин отметил, что новый консенсус позволяет решить многие вопросы, возникающие при проведении эрадикационной терапии *H. pylori*, однако в будущем необходимо продолжение проводимых исследований.

Профессор А.С. Трухманов посвятил свое выступление особенностям назначения пробиотиков при эрадикационной терапии *H. pylori* и представил обзор отечественных и зарубежных рекомендаций.

Открытие микробиоты желудка сделало актуальной проблему клинической значимости микробного фактора в развитии заболеваний желудка. Несмотря на возрастающее число научных данных, точный состав желудочной комменсальной микробиоты и ее взаимосвязь с *H. pylori* изучены недостаточно. Согласно отечественному анализу микробиома желудка с помощью секвенирования 16S-рибосомальной РНК, в роли основных типов бактерий в желудке у здоровых лиц выступают представители *Firmicutes* (27 %), *Bacteroidetes* (24 %), *Proteobacteria* (19,1 %), *Actinobacteria* (9 %) и *Fusobacteria* (7 %). Однако у пациентов, инфицированных *H. pylori*, наблюдается изменение микробного профиля желудка, которое выражается в снижении общего микробного разнообразия и доминировании типа *Proteobacteria*, к которому относится *H. pylori* [29]. После устранения этой инфекции разнообразие микробиоты желудка достоверно увеличивается ($p < 0,00001$),

что подчеркивает необходимость эрадикации *H. pylori* с позиции восстановления нормального желудочного микробиоценоза [30].

Поскольку эрадикационная терапия *H. pylori* сопряжена с риском развития побочных эффектов, которые снижают приверженность пациентов к лечению, необходима ее оптимизация с помощью мер, характеризующихся высоким уровнем доказательности. Одной из таковых может быть включение в схему эрадикации пробиотиков.

В практических рекомендациях Всемирной Гастроэнтерологической ассоциации пробиотикам отведена отдельная роль в повышении эффективности эрадикации инфекции *H. pylori*, однако речь при этом идет о включении пробиотических штаммов в различные схемы эрадикации с целью снижения выраженности побочных эффектов лечения [31]. Согласно клиническим рекомендациям РГА по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых, включение в схему эрадикации пробиотиков целесообразно как с целью снижения частоты нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни, так и для повышения ее эффективности (уровень достоверности доказательств (УДД) — 1, уровень убедительности рекомендаций (УУР) — В) [3]. Подобный вывод справедлив не для всех пробиотиков, поэтому с позиций медицины, основанной на доказательствах, выбор оптимального пробиотика для данных целей должен быть обоснован результатами надлежащих клинических исследований.

В исследованиях *in vitro* было показано, что некоторые пробиотики обладают механизмами прямого (конкуренция за ареал обитания, синтез бактериоцинов и коагрегация с *H. pylori*) и косвенного (регуляция иммунного ответа, поддержание целостности эпителиального барьера, стимуляция выработки муцина) антагонизма в отношении *H. pylori*, а также способствуют поддержанию комплаенса пациентов, что оказывает влияние на успех эрадикации [32, 33].

Клиническая эффективность пробиотиков доказана результатами ряда хорошо спланированных исследований. В метаанализе данных 45 РКИ (6997 участников) было показано, что включение пробиотиков в стандартную схему лечения пациентов с инфекцией *H. pylori* достоверно снижает частоту нежелательных явлений (ОР 0,59 ДИ 95 %: 0,48–0,71; $p < 0,001$) и повышает показатели эрадикации (ОР 1,11 ДИ 95 %: 1,08–1,15; $p < 0,001$) [34]. В недавнем метаанализе 40 РКИ (8924 испытуемых) было отмечено, что применение пробиотиков до и во время эрадикационной терапии позволяет достичь более высокой частоты эрадикации, составившей 81,5 % в группе пациентов, получавших пробиотики, против 71,6 % испытуемых группы контроля (ОР 1,14 ДИ 95 %: 1,10–1,18). При этом побочные эффекты (диарея, боль в животе, тошнота, рвота, симптомы запора и нарушение вкуса) в испытуемой группе отмечали

18,9 % участников, а в группе контроля — 39 % пациентов [35].

Одним из возможных пробиотиков, который способен улучшить показатели эрадикации за счет уменьшения выраженности побочных явлений, является *Saccharomyces boulardii*. Метаанализ 5 РКИ (1307 пациентов) продемонстрировал, что назначение *S. boulardii* вместе с тройной терапией достоверно увеличивает частоту эрадикации (ОР 1,13; 95 % ДИ 1,05–1,21) и снижает риск общих побочных эффектов (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,3–0,7), в том числе диареи (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,32–0,69) [36]. Отдельное контролируемое исследование показало эффективность *Saccharomyces boulardii* при включении в четырехкомпонентную схему эрадикации *H. pylori*. Добавление пробиотика достоверно снижало частоту общих побочных эффектов (27,8 % против 38,5 %, $p = 0,034$) и диареи (11,2 % против 21,2 %, $p = 0,012$), при этом было отмечено достоверное уменьшение продолжительности диареи (5,0 дня против 7,7 дня, $p = 0,032$) и частоты возникновения эпизодов тяжелой диареи (4,7 % против 10,1 %, $p = 0,040$) [37]. Клиническая эффективность *S. boulardii* в схеме эрадикационной терапии наглядно продемонстрирована в недавнем метаанализе 18 РКИ ($n = 3592$), где добавление пробиотика снижало риск возникновения общего числа нежелательных явлений (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,36–0,61) и диареи (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,23–0,57), а также повышало эффективность эрадикации *H. pylori* (ОР 1,09; 95 % ДИ 1,05–1,13) [38].

Практически значимым обстоятельством в клинической практике служит и то, что увеличение числа препаратов за счет пробиотиков не снижает приверженность пациента к режиму лечения (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,68–1,39; $p = 0,889$) [34].

В заключение профессор А.С. Трухманов отметил, что фокус внимания на микробный фактор в проблемах эрадикации *H. pylori* не должен быть ограничен лишь его отрицательной ролью и что необходимо учитывать возможности других микроорганизмов оказывать положительный эффект.

В своем выступлении профессор В.И. Симаненков подробно остановился на доказательной базе эффективности *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*. Автор подчеркнул, что эрадикация представляет реальную проблему для врачей как из-за постоянного повышения устойчивости к антибиотикам во всем мире, так и из-за широкого спектра побочных эффектов, что диктует необходимость более эффективных и менее опасных вариантов лечения [39]. Поэтому идеальная концепция для нынешней и будущей эрадикационной терапии *H. pylori* должна включать простую экономически эффективную стратегию, которая способствует излечению, не оказывая негативного влияния на микробиоту кишечника и не вызывая будущей устойчивости к противомикробным препаратам [40]. Учитывая

данные положения, а также распространенность первичной и вторичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину, неудовлетворительный целевой процент эрадикации при назначении трехкомпонентной терапии, создаются предпосылки для оптимизации схем лечения *H. pylori*, в том числе за счет включения пробиотиков. Примечательно, что сами по себе пробиотики в качестве монотерапии способны, в отличие от плацебо, приводить к эрадикации *H. pylori* у 12–16 % пациентов (ОР 7,91; 95 % ДИ 2,97–21,05; $p < 0,001$). При этом они сопоставимы с плацебо по частоте нежелательных эффектов (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,06–18,08) [42].

В консенсусе «Маастрихт VI» особое внимание отводится пробиотикам, содержащим *Saccharomyces boulardii* и назначаемым для уменьшения побочных эффектов, вызванных проведением эрадикации *H. pylori*. Однако в данных положениях не указана штаммоспецифичность пробиотиков [8]. Результаты опубликованных исследований для большинства пробиотических штаммов и составов противоречивы, поэтому клиницисты нуждаются в лучшем понимании рисков и преимуществ пробиотиков за счет штаммоспецифичности, которая является важным критерием достижения заявленных эффектов [43]. Среди штаммов с высоким уровнем доказательности, которые входят в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, а также в практические рекомендации НСОИМ и РГА по пробиотикам, следует отметить штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 [28, 31].

Благоприятные для человека свойства данного штамма хорошо изучены и включают быстрое достижение высокой концентрации в толстой кишке, естественную устойчивость к антибиотикам, а также невозможность накапливать гены антибактериальной резистентности и устойчиво колонизировать толстую кишку [44].

С позиции эрадикационной терапии штамм также эффективен за счет прямых и опосредованных антагонистических влияний на *H. pylori*. К прямым механизмам относятся способность штамма к адгезии с последующей элиминацией *H. pylori*, инактивация бактериальных факторов вирулентности (бактериальных липополисахаридов и токсинов), а также поддержание направленного иммунного ответа. Опосредованные механизмы направлены на обеспечение целостности эпителиального барьера и поддержание противовоспалительного иммунного ответа желудка, а также на угнетение секреции соляной кислоты за счет подавления цАМФ-зависимой секреции хлоридов [45]. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 также способен предупреждать развитие антибиотикоассоциированной диареи благодаря прямому угнетению патогенных микроорганизмов и их токсинов, подавлению инфекционно-индуцированных сигнальных каскадов развития провоспалительного

иммунного ответа и поддержания целостности эпителиального барьера толстой кишки [46, 47]. Кроме того, данный штамм способен оказывать антагонистическое влияние на формирование биопленки *C. difficile*, что может обуславливать его эффективность в отношении предупреждения развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [48].

Несмотря на вышеизложенное, эффективность пробиотика в качестве монотерапии при эрадикации составляет лишь 12 % (95 % ДИ 0–29 %), что подчеркивает невозможность их назначения в качестве основных препаратов в лечении *H. pylori*. Тем не менее согласно метаанализу 11 РКИ с участием 2200 пациентов добавление данного пробиотика к схеме лечения приводило к достижению эрадикации у 679 из 853 пациентов (80 %; 95 % ДИ 0–29 %) по сравнению с 608 из 855 пациентов из группы плацебо (71 %; 95 % ДИ 68–74 %). При включении пробиотика в схему лечения на всем протяжении терапии отмечено снижение риска нежелательных явлений, связанных с эрадикацией (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,31–0,64), особенно диареи (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,42–0,62) и тошноты (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,44–0,83), по сравнению с группой контроля [42].

В своем докладе профессор В.И. Симаненков отметил, что *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способен предупреждать развитие антибиотикорезистентности после проведения эрадикационной терапии. Такие данные были получены в недавнем исследовании с изучением генетических маркеров резистентности к антибиотикам в образцах кала у пациентов, которым проводилась эрадикация *H. pylori* тройной терапией с назначением пробиотика (основная группа) или без такового (группа контроля). Оказалось, что количество генов антибактериальной резистентности к линкозамидам, тетрациклинам, макролидам и бета-лактамам было достоверно ниже в основной группе, нежели в контрольной ($FDR < 0,05$) [49]. Отдельное исследование на лабораторных мышах показало, что добавление данного штамма к терапии амоксициллином не меняет фармакокинетику антибиотика и тем самым не предрасполагает к появлению резистентности *H. pylori* к амоксициллину в будущем [50]. Отдельно отмечено, что добавление в схему эрадикации *S. boulardii* CNCM I-745 приводило к достоверному снижению не только неблагоприятных эффектов лечения ($p = 0,028$), но и сохранению более выраженного разнообразия кишечной микробиоты ($p = 0,0156$) по завершении эрадикации *H. pylori* [51].

В заключение профессор В.И. Симаненков отметил, что среди актуальных проблем эрадикации *H. pylori* необходимо рассматривать не только ее эффективность и нежелательные эффекты от лечения, но и нарастание антибиотикорезистентности и влияние эрадикации на микробиологию ЖКТ, что подчеркивает целесообразность дополнения эрадикационных схем пробиотической поддержкой.

Принимая во внимание вышеизложенное, штамм *S. boulardii* CNCM I-745 характеризуется достаточными обоснованиями для его включения в клинические рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*.

В своем заключительном слове председатель Экспертного совета **академик РАН В.Т. Ивашкин** подчеркнул актуальность приведенных данных и продуктивность дискуссии. После обсуждения представленных докладов была принята резолюция.

Резолюция Экспертного совета

1. Распространенность инфекции *H. pylori* в российской популяции снижается, что сопровождается снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка.

2. Выбор лечебной тактики основан на эмпирической оптимизации режима эрадикационной терапии *H. pylori*. Отсутствие данных по антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе не является основанием для отказа от проведения антигеликобактерной терапии.

3. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* предполагает соблюдение ряда мер, к числу которых относятся назначение ингибиторов протонного насоса в удвоенных дозах,

проведение рекомендованной терапии в течение 14 дней, применение пробиотиков.

4. Важным фактором, определяющим успех борьбы с инфекцией *H. pylori*, следует считать полное выполнение пациентами предписанных официальных рекомендаций (compliance). При проведении эрадикационной терапии необходимо уделять большое внимание соблюдению пациентами приверженности к проводимому лечению, стремясь к ее повышению.

5. Определенные штаммы пробиотиков, доказавшие свою эффективность в клинических исследованиях, при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* снижают нежелательные явления применения антибиотиков, в том числе способствуют улучшению приверженности к лечению.

6. Совместное назначение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и препаратов, входящих в схемы эрадикационной терапии, на протяжении всего курса лечения снижает частоту побочных эффектов, повышает приверженность пациентов к лечению и его эффективность. Полученные результаты делают обоснованным включение штамма *S. boulardii* CNCM I-745 в клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*.

Литература / References

1. Sonnenberg A. Epidemiology of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55 (Suppl 1):S–S13. DOI: 10.1111/apt.16592
2. Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191–204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology.* 2018;28(1):55–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
4. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voinovan I., Skibo I., et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter.* 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
5. *Здравоохранение в России.* 2021: Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. [Health care in Russia. 2021: Statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2021 (In Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITS Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.)].
7. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив.* 2020;92(11):24–30. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive.* 2020;92(11):24–30 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795
8. Malfetheriner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
9. Kim B.J., Lee H., Lee Y.C., Jeon S.W., Kim G.H., Kim H.S., et al. Ten-Day Concomitant, 10-Day Sequential, and 7-Day Triple Therapy as First-Line Treatment for Helicobacter pylori Infection: A Nationwide Randomized Trial in Korea. *Gut Liver.* 2019;13(5):531–540. DOI: 10.5009/gnl19136
10. Venneman K., Huybrechts I., Gunter M.J., Vandendaele L., Herrero R., Van Herck K. The epidemiology of Helicobacter pylori infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter.* 2018;23(3):e12483. DOI: 10.1111/hel.12483
11. Derakhshan M.H., El-Omar E., Oien K., Gillen D., Fyfe V., Crabtree J.E., McColl K.E. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with Helicobacter pylori. *J Clin Pathol.* 2006;59(12):1293–9. DOI: 10.1136/jcp.2005.036111
12. Bisschops R., Areia M., Coron E., Dobru D., Kaskas B., Kuvaev R., et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2016;48(9):843–64. DOI: 10.1055/s-0042-113128
13. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Lage J., Abrantes D., Coimbra M., Esposito G., et al. A multicenter prospective

- study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016;48(8):723–30. DOI: 10.1055/s-0042-108435
14. Marcos P., Brito-Gonçalves G., Libânio D., Pita I., Castro R., Sá I., et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *Gut*. 2020;69(10):1762–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320091
 15. Libânio D., Braga V., Ferraz S., Castro R., Lage J., Pita I., et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy*. 2019;51(1):30–9. DOI: 10.1055/a-0628-6601
 16. Wang Y.H., Li Z., Wang L., Zhu-Ge L.Y., Zhao R.L., et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12467. DOI: 10.1111/hel.12467
 17. Bénéjat L., Ducournau A., Lehours P., Mégraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12512. DOI: 10.1111/hel.12512
 18. Chung W.C., Jeon E.J., Oh J.H., Park J.M., Kim T.H., Cheung D.Y., et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Dig Liver Dis*. 2016;48(8):899–903. DOI: 10.1016/j.dld.2016.04.012
 19. Nyssen O.P., Espada M., Gisbert J.P. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol*. 2022;13:913436. DOI: 10.3389/fmicb.2022.913436
 20. Scarpignato C., Hunt R.H. Acid Suppressant Therapy: a Step Forward with Potassium-Competitive Acid Blockers. *Curr Treat Options Gastro*. 2021;19:94–132. DOI: 10.1007/s11938-020-00330-x
 21. Graham D.Y., Lu H., Shiotani A. Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(5):1159–63. DOI: 10.1111/jgh.15252
 22. Jung Y.S., Kim E.H., Park C.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):106–114. DOI: 10.1111/apt.14130
 23. Chen Q., Liang X., Long X., Yu L., Liu W., Lu H. Cost-effectiveness analysis of screen-and-treat strategy in asymptomatic Chinese for preventing *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12563. DOI: 10.1111/hel.12563
 24. Ferreira C.N., Serrazina J., Marinho R.T. Detection and Characterization of Early Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:855216. DOI: 10.3389/fonc.2022.855216
 25. Pallega A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255–65. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
 26. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., Wittkop L., Huang T.D., Hoebeke M., et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815–22. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324032
 27. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
 29. Румянцев Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А., Пonomarev А.Б. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):36–46. [Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., Ponomarev A.B. Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):36–46 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46
 30. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S.T.Y., Lau H.C.H., Yu J. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020;69(9):1572–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826
 31. World Gastroenterology Organization. Probiotics and prebiotics. 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>
 32. Keikha M., Karbalaee M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):388. DOI: 10.1186/s12876-021-01977-1
 33. Xu W., Xu L., Xu C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:938608. DOI: 10.3389/fcimb.2022.938608
 34. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 35. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 36. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 37. Zhao Y., Yang Y., Aruna, Xiao J., Song J., Huang T., et al. *Saccharomyces boulardii* Combined With Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication Decreased the Duration and Severity of Diarrhea: A Multi-Center Prospective Randomized Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:776955. DOI: 10.3389/fmed.2021.776955
 38. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., Wan L.Y., Ai Y.W. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12651. DOI: 10.1111/hel.12651
 39. Melij L.E., Märginean C.O., Săsăran M.O. The Challenges of Eradicating Pediatric *Helicobacter pylori* Infection in the Era of Probiotics. *Children (Basel)*. 2022;9(6):795. DOI: 10.3390/children9060795
 40. Suzuki S., Kusano C., Horii T., Ichijima R., Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the

- Present and the Future. Digestion. 2022;103(1):62–8. DOI: 10.1159/000519413
41. Bai X., Zhu M., He Y., Wang T., Tian D., Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol*. 2022;204(12):692. DOI: 10.1007/s00203-022-03314-w
 42. Losurdo G., Cubisino R., Barone M., Principi M., Leandro G., Ierardi E., Di Leo A. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):139–49. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139
 43. Compare D., Sgammato C., Nardone O.M., Rocco A., Coccoli P., Laurenza C., Nardone G. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Dig Dis*. 2022;40(1):123–32. DOI: 10.1159/000516023
 44. Dinleyici E.C., Kara A., Ozen M., Vandenplas Y. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 in different clinical conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(11):1593–609. DOI: 10.1517/14712598.2014.937419
 45. Czerucka D., Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2188–203. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2188
 46. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:67–82. DOI: 10.2147/CEG.S181590
 47. Stier H., Bischoff S.C. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:269–79. DOI: 10.2147/CEG.S111003
 48. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., Malet-Vilmagne J., Nicolas V., Janoir C. Inhibition of In Vitro Clostridioides difficile Biofilm Formation by the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through Modification of the Extracellular Matrix Composition. *Microorganisms*. 2022;10(6):1082. DOI: 10.3390/microorganisms10061082
 49. Cifuentes S.G., Prado M.B., Fornasini M., Cohen H., Baldeón M.E., Cárdenas P.A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12870. DOI: 10.1111/hel.12870
 50. Selig D.J., DeLuca J.P., Li Q., Lin H., Nguyen K., Scott S.M., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic does not alter the pharmacokinetics of amoxicillin. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(1):/j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0032/dmpt-2019-0032.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0032
 51. Cárdenas P.A., Garcés D., Prado-Vivar B., Flores N., Fornasini M., Cohen H., et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1365–72. DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, 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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии «Смоленского государственного медицинского университета», президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-терапевт СФО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>
SCOPUS Author ID: 24341682600

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Казань, ул. Кремлевская, д. 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.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 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.

Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Roman S. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS), rector, Smolensk State Medical University, director, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).

Contact information: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS); Head of the Chair of Faculty Therapy and Professional Diseases, Rector of Omsk State Medical University. Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>
SCOPUS Author ID: 24341682600

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; Assoc. Prof., Department (Chair) of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlyovskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of general medical practice and family medicine, Tver State Medical University.

Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

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, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Natalya N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Therapy; Smolensk State Medical University.
Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Centre, Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaeutics, Gastroenterology and Hepatology; Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaeutics, Gastroenterology and Hepatology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.
Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

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

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 12.12.2022 Принята: 26.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 12.12.2022 Accepted: 26.12.2022 Published: 30.12.2022



Modern Approaches to *H. pylori* Eradication Therapy in Adults (Literature Review and Resolution of Experts Council)

Vladimir T. Ivashkin¹, Anatoly I. Ulyanin^{1,*}, Igor V. Mayev², Roman S. Kozlov³, Maria A. Livzan⁴, Sayar R. Abdulkhakov^{5,6}, Olga P. Alekseyeva⁷, Sergey A. Alekseyenko⁸, Dmitry S. Bordin^{2,9,10}, Natalya N. Dekhnich³, Natalia V. Korochoyanskaya¹¹, Tatiana L. Lapina¹, Elena A. Poluektova¹, Vladimir I. Simanenko¹², Aleksandr S. Trukhmanov¹, Igor B. Khlynov¹³, Vladimir V. Tsukanov¹⁴, Arkadiy A. Sheptulin¹

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁵ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁴ Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, an autonomous branch of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to analyze current approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults and present the materials of Experts Council held on December 9, 2022 in Moscow.

General statements. *H. pylori* infection is the main etiological factor of gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. Eradication of *H. pylori* is recognized as a necessary measure to reduce the incidence of these diseases. The approaches to selecting an eradication regimen should be optimized to take into account epidemiological trends and achieve better treatment outcomes. The updated Maastricht VI Consensus Report presents the means to overcome the difficulties in selecting an approach to the treatment of *H. pylori* infection. However, eradication therapy remains challenging due to adverse events (primarily antibiotic-associated diarrhea), poor treatment tolerance and patient compliance. Eradication therapy can be optimized by supplementing treatment regimens with strain-specific probiotics that reduce adverse events, improve patient compliance and eradication rates, such as *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 strain with established efficacy.

Conclusion. The inclusion of certain probiotics in eradication regimens improves treatment tolerance, reduces the risk of adverse events, improves patient compliance and eradication rates.

Key words: gastritis, gastric cancer, atrophy, *H. pylori*, eradication, compliance, microbiome, microbiota, antibiotics, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interest: Council of Experts was hosted by pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Ulyanin A.I., Mayev I.V., Kozlov R.S., Livzan M.A., Abdulkhakov S.R., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Korochoyanskaya N.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Simanenko V.I., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Modern Approaches to *H. pylori* Eradication Therapy in Adults (Literature Review and Resolution of Experts Council). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19>

Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, А.И. Ульянин^{1,*}, И.В. Маев², Р.С. Козлов³, М.А. Ливзан⁴, С.Р. Абдулхаков^{5,6}, О.П. Алексеева⁷, С.А. Алексеенко⁸, Д.С. Бордин^{2,9,10}, Н.Н. Дехнич³, Н.В. Корочанская¹¹, Т.Л. Лапина¹, Е.А. Полуэктова¹, В.И. Симаненков¹², А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов¹³, В.В. Цуканов¹⁴, А.А. Шептулин¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁴ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых и представить материалы Экспертного совета, который состоялся 9 декабря 2022 г. в Москве.

Основные положения. Инфекция *H. pylori* является доминирующим этиологическим фактором развития гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Эрадикация *H. pylori* признана необходимой мерой, способствующей снижению частоты возникновения данных заболеваний. Подходы к выбору схем эрадикации требуют своевременной оптимизации, которая бы учитывала эпидемиологические тенденции и возможности улучшения исходов лечения. В обновленных положениях консенсуса «Маастрихт VI» представлены актуальные меры по преодолению трудностей, возникающих при выборе подходов к лечению инфекции, вызванной *H. pylori*. Тем не менее в клинической практике сохраняются актуальные проблемы эрадикации: развитие нежелательных явлений (прежде всего антибиотико-ассоциированной диареи), не всегда хорошая переносимость лечения и низкая приверженность пациентов к терапии. Одним из возможных способов оптимизации эрадикации *H. pylori* является включение в схему лечения штаммоспецифичных пробиотиков, которые способны снизить число нежелательных явлений, улучшить комплаенс пациентов и повысить эффективность эрадикации. Одним из таких пробиотиков с доказанной эффективностью является штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Вывод. Включение определенных пробиотиков в схему эрадикации способствует улучшению переносимости лечения, снижению риска развития нежелательных явлений, повышению приверженности к лечению и эффективности эрадикации.

Ключевые слова: гастрит, рак желудка, атрофия, *H. pylori*, эрадикация, комплаенс, микробиом, микробиота, антибиотики, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при организационной поддержке фармацевтической компании «Биокодекс».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19>

Council of Experts meeting focused on optimizing approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults and chaired by V.T. Ivashkin, President of the Scientific community for human microbiome research (CHMR), Professor and Academician of the Russian Academy of Sciences, was held in Moscow on December 9, 2022. Council of Experts was face to face, but several experts from the Central, Siberian, Volga, Far Eastern, Southern, Northwestern, and Ural federal districts of the Russian Federation participated remotely.

In his opening remarks, **RAS Academician V.T. Ivashkin** drew attention to the background for optimizing treatment of *H. pylori* infection, including the accumulating experience with eradication, new treatment approaches based on the updated Maastricht VI Consensus Recommendations, understanding the role of microbial factor in clinical practice, and the need to improve treatment outcomes.

Reports on the main issues on the agenda of the meeting outlining potential ways to optimize the treatment of *H. pylori* infection were presented.

A report by **RAS Academician Prof. V.T. Ivashkin** and **Ph.D T.L. Lapina** provided up-to-date data on the epidemiology of *H. pylori* infection and antibiotic resistance in the world and in Russia.

Epidemiological studies have shown that the prevalence of *H. pylori* infection is determined by economic and social conditions and hygiene compliance of children. The effect of age cohorts is an important epidemiological factor. A demographic cohort consists of people who experienced a certain demographic event (a birth, marriage, childbirth, etc.) in a selected time period. Although infection occurs in childhood and *H. pylori* persists in the gastric mucosa for life, the prevalence of infection varies between age cohorts. The cohort effect is also observed in the morbidity and mortality from such socially significant *H. pylori*-associated diseases as gastric cancer and peptic ulcer of the gastric and duodenum [1, 2].

Several epidemiological studies reported a prevalence of *H. pylori* infection of 65–92 % of adults across the regions of the Russian Federation [3]. The proportion of infected individuals in the population has declined in recent years. The prevalence of *H. pylori* detected by the 13Curea breath test in individuals without prior history of eradication therapy ($n = 6,480$) was 38.8 % (41.8 % in 2017, 36.4 % in 2019, $p < 0.0001$). The lowest (20.2 %) and highest (43.9 %) prevalence rates of *H. pylori* were reported in the < 18 years and 41–50 years age groups, respectively. In 2017, the prevalence of *H. pylori* was significantly higher than in 2019 across all age groups ($p < 0.05$) (except for people

<18 and >70 years of age where the rates were similar in both study periods) [4].

The decreasing prevalence of *H. pylori* in our country is accompanied by decreasing incidences of peptic ulcer and gastric cancer. The incidence of gastric and duodenal peptic ulcer was 1,047.0:100,000 in 2010 and 740.8:100,000 in 2020 [5]. The incidence of gastric cancer was 28.3:100,000 in 2010 and 21.89:100,000 in 2020. The decrease in the incidence averaged 1.56 % per year and was 14.37 % over 10 years [6].

Data on the antibiotic susceptibility of *H. pylori* in the Russian Federation were reported in a meta-analysis of the Russian studies performed over 10 years [7]. The rate of *H. pylori* resistance to clarithromycin was 10.39 % (95 % confidence interval [CI] 7.103–14.219), 33.95 % (95 % CI: 15.329–55.639) to metronidazole, 1.35 % (95 % CI: 0.281–3.202) to amoxicillin, 20.0 % (95 % CI: 12.637–28.574) to levofloxacin, and 0.98 % (95 % CI: 0.353–2.163) to tetracycline. The rate of dual resistance to clarithromycin and metronidazole was 2.37 % (95 % CI: 1.136–4.345) [7]. It should be recognized that data on susceptibility of *H. pylori* in the Russian Federation are limited and should be updated, particularly during the COVID-19 pandemic.

The Guideline of the European Helicobacter and Microbiota Study Group (Maastricht VI Consensus) recommend planning eradication therapy based on regional resistance patterns and performing routine antibiotic susceptibility testing (molecular or culture) even in the first-line setting. However, it has been noted that routine antibiotic susceptibility testing has yet to be implemented [8]. In the Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association (RGA) for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults, an optimal eradication therapy regimen should be selected empirically [3]. When the guidelines were drafted and discussed, V.T. Ivashkin emphasized that the observed in vitro antibiotic resistance patterns should be interpreted with extreme caution when evaluating the response to a multi-drug eradication regimen. In particular, proton pump inhibitors (PPI) induce obvious and significant alterations in gastric pH and viability of bacteria [3].

The RGA Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults recognize improving patient compliance an important determinant of successful treatment. A prospective study of 3 eradication regimens showed an eradication rate of only 40.6 % with poor compliance (less than 80 % of the prescribed drugs were taken) and 75 % with adequate compliance [9]. Patient compliance depends on several

factors, but well-tolerated treatment without adverse events is certainly associated with improved compliance. Accumulating evidence suggests that combining probiotics with eradication therapy can improve compliance by preventing adverse events.

In his report, **Professor D.S. Bordin** gave a detailed outline of the updated Maastricht VI Consensus Report [8].

Traditionally, the new guideline includes 5 sections: Indications/Associations, Diagnosis, Treatment, Prevention/Gastric Cancer, *H. pylori* and the Gut Microbiota.

The guideline again recognizes *H. pylori* infection as the main etiological factor of gastritis that predisposes to peptic ulcer disease, gastric cancer, and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. There is still a statement that eradication of *H. pylori* is necessary for the treatment of these diseases to prevent and reverse atrophy and intestinal metaplasia of the gastric mucosa [10]. *H. pylori* infection can be considered to be the main predictor of these diseases due to the secondary role of external factors and the absence of pronounced clinical manifestations in most patients with structural and functional changes in the gastric mucosa.

The updated guideline again recommends a *test-and-treat* (detection of *H. pylori* and further treatment) strategy for new-onset dyspepsia. Gastric functional serology (pepsinogens I and II, gastrin, antibodies against the intrinsic factor Castle and autoantibodies against parietal cells) and can provide clinically valuable information about the risk and etiology of atrophy of the gastric mucosa, and remains relevant. The guideline includes a new statement about the stratification of patients into 2 age cohorts with different priorities for diagnostic measures. In young dyspeptic patients (age below 50) with no specific risk and no “alarm symptoms”, non-invasive testing for *H. pylori* infection is recommended, whereas in dyspeptic patients older than 50 years, upper gastrointestinal (GI) endoscopy is required and functional serology may be considered as a complementary diagnostic tool [11].

According to new recommendations, when endoscopy is indicated, it should apply the best available technologies and include biopsy sampling to establish etiological diagnosis and gastritis stage. Any focal lesions should be additionally sampled [12]. Another new statement emphasizes the need for a histological assessment of the severity of gastric atrophy per the OLGA/OLGIM classification for gastritis staging and determining the individual risk of gastric cancer. The histological assessment of atrophy makes intestinal metaplasia subtyping clinically redundant [13–15].

The updated statement of this section also offers opportunities to decrease the rate of resistant *H. pylori* infection. The role of molecular methods (real time-PCR, whole genome sequencing, and digital PCR) that allow detection of *H. pylori* mutations associated with resistance to clarithromycin, levofloxacin, tetracycline, and rifampicin is emphasized [16]. If available, clarithromycin susceptibility testing through molecular techniques or culture, is recommended before prescribing any clarithromycin containing therapy [17]. Antibiotic susceptibility testing should be performed before first-line eradication therapy, although this approach has been poorly investigated in routine clinical practice. There is a new statement that gastric biopsies recovered from rapid urease tests can be reused for molecular testing by PCR to identify genetic markers associated with antibiotic resistance [18].

The updated recommendations in the Treatment section aim at improving eradication rates, primarily through the rational use of antibiotics. As before, statements about selecting recommended treatment regimens, prolonging the treatment course up to 14 days, using high doses of novel modern PPIs (esomeprazole or rabeprazole), and improving patient compliance have high levels of agreement. Unlike the previous Maastricht V Consensus Report, the new guideline offers the susceptibility-guided and empirical strategies based on monitoring regional eradication rates of different regimens and local clarithromycin resistance patterns, as stated earlier.⁸ Since both approaches have their advantages and disadvantages, the speaker presented the results of a meta-analysis of 54 RCTs comparing the outcomes of empirical (7,895 patients) and susceptibility-guided (6,705 subjects) eradication strategies. Eradication rates were 76 % and 86 %, respectively (RR 1.12; 95 % CI: 1.08–1.17), with no significant differences in diagnostic significance between culture-guided (RR 1.12; 95 % CI: 1.06–1.18) and PCR-guided (RR 1.14; 95 % CI: 1.05–1.23) antibiotic susceptibility testing. Although susceptibility-guided triple therapy was more efficacious (RR 1.15; 95 % CI: 1.11–1.20; I² : 79 %), there were no significant differences in the eradication rate between empirical bismuth and non-bismuth quadruple regimens (RR 1.04; 95 % CI: 0.99–1.09) [19].

The updated guidelines suggest triple therapy with rifabutin (PPI + amoxicillin + rifabutin) as rescue therapy when choosing an empirical treatment strategy. This treatment regimen is effective regardless of regional rates of clarithromycin resistance.

The Study Group also noted that potassium-competitive acid blockers – antimicrobial combination

treatments are superior, or not inferior, to conventional PPI-based triple therapies for first- and second-line treatment, and superior in patients with evidence of antimicrobial resistant *H. pylori* infection [20–22].

The Prevention/Gastric Cancer section contains a statement that *H. pylori* eradication offers the chance for gastric cancer prevention at any age in adulthood; however, the magnitude of the benefit decreases with age. The latter may be due to an age-related increase in the severity of atrophy and an increase in the risk of intestinal metaplasia [23]. This statement reiterates the statement of the previous consensus where *H. pylori* eradication was considered to be the most effective for gastric cancer prevention before the development of severe chronic atrophic gastritis [24].

The *H. pylori* and the Gut Microbiota section discusses the negative impact of antibiotics on the gut microbiota [25]. It has been noted that the widespread use of antibacterials, both for eradication and for other indications, contributes to the emergence of antibiotic-resistant strains of the gut microbiota [26].

The new guidelines contain earlier statements regarding the effectiveness of certain probiotics in reducing GI side effects caused by eradication therapy that is closely associated with higher eradication rates [27]. Professor D.S. Bordin noted that various meta-analyses support the efficacy of several *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains and the *Saccharomyces boulardii* species.8 Strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 has demonstrated efficacy in improving the eradication rate and is included in the practical guidelines on probiotic therapy of the CHMR and RGA [28].

At the end of the report, Professor D.S. Bordin noted that the new consensus report addresses many issues related to eradication therapy, but further studies are needed.

In his report, **Professor A.S. Trukhmanov** focused on the use of probiotics as part of *H. pylori* eradication therapy and gave an overview of domestic and foreign guidelines.

The clinical significance of the microbial factor in the development of gastric diseases became relevant after the discovery of the gastric microbiota. Despite accumulating scientific data, the composition of the gastric commensal microbiota and its relationship with *H. pylori* are poorly understood. A Russian analysis of the gastric microbiome using 16s ribosomal RNA sequencing showed that the gastric microbiome consists of *Firmicutes* (27 %), *Bacteroidetes* (24 %), *Proteobacteria* (19.1 %), *Actinobacteria* (9 %), and *Fusobacteria* (7 %). However, the

gastric microbiome is altered in patients infected with *H. pylori*, with decreased overall microbial diversity and predominance of the *Proteobacteria* phylum [29]. Eradication of *H. pylori* significantly improves the diversity of the gastric microbiota ($p < 0.00001$) [30].

Since eradication therapy is associated with the risk of side effects which reduce patient compliance, it should be optimized using measures with established effectiveness, such as supplementing an eradication regimen with probiotics.

In the World Gastroenterology Association guidelines, a role for probiotics in improving eradication rates has been claimed; however, the addition of probiotic strains to eradication therapy is seen as a means to reduce the severity of side effects [31]. According to the RGA Clinical Guidelines on the Diagnosis and Treatment of *H. pylori* in Adults, probiotics are advisable both to reduce the incidence of adverse events of eradication therapy, including *C. difficile*-associated disease, and to increase the eradication rate (level of evidence (LoE) 1, strength of recommendation (SoR) B) [3]. Not all probiotics have these properties, and, therefore, the results of well-designed clinical studies should be considered when selecting the optimal probiotic.

In vitro studies have shown that certain probiotics have direct (competition for habitat, synthesis of bacteriocins, and coaggregation with *H. pylori*) and indirect (regulation of the immune response, maintenance of the epithelial barrier integrity, stimulation of mucin production) antagonism to *H. pylori*, and improve patient compliance, affecting eradication rates [32, 33].

The clinical efficacy of probiotics has been confirmed in several well-designed studies. In a meta-analysis of 45 RCTs (6,997 participants), probiotics significantly reduced the incidence of adverse events of conventional eradication therapy (RR 0.59, 95 % CI: 0.48–0.71; $p < 0.001$) and improved eradication rates (RR 1.11, 95 % CI: 1.08–1.15; $p < 0.001$) [34]. A recent meta-analysis of 40 RCTs (8,924 subjects) reported a higher eradication rate in patients receiving probiotics before and during eradication therapy (81.5 % in the probiotic group versus 71.6 % in the control group, RR 1.14, 95 % CI: 1.10–1.18). Side effects (diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting, constipation, and taste disturbance) were reported by 18.9 % of patients in the probiotic group and by 39 % of patients in the control group [35].

Saccharomyces boulardii, as one of well-known probiotics, is capable to improve eradication rates by reducing the severity of side effects. A meta-analysis of 5 RCTs (1,307 patients) showed a significant increase in the eradication

rate (RR 1.13; 95 % CI 1.05–1.21) and reduced risk of common side effects (RR 0.46; 95 % CI 0.3–0.7), including diarrhea (RR 0.47; 95 % CI 0.32–0.69) in patients receiving *S. boulardii* with triple therapy.³⁶ Another controlled study showed the benefits of adding *Saccharomyces boulardii* to quadruple eradication therapy. Probiotic supplementation significantly reduced the incidence of common side effects (27.8 % versus 38.5 %, $p = 0.034$) and diarrhea (11.2 % versus 21.2 %, $p = 0.012$), with significant reductions in the duration of diarrhea (5.0 days versus 7.7 days, $p = 0.032$) and the incidence of severe diarrhea events (4.7 % versus 10.1 %, $p = 0.040$) [37]. A recent meta-analysis of 18 RCTs ($n = 3,592$) demonstrated the clinical benefits of *S. boulardii* in reducing the risk of common adverse events (RR 0.47, 95 % CI 0.36–0.61) and diarrhea (RR 0.37, 95 % CI 0.23–0.57) during eradication therapy, and increasing eradication rate (RR 1.09, 95 % CI 1.05–1.13) [38].

The inclusion of probiotics in the *H. pylori* eradication treatment regimen did not reduce patient compliance (RR 0.98; 95 % CI 0.68–1.39; $p = 0.889$) which is important in real-world practice [34].

In conclusion, A.S. Trukhmanov noted that the microbial factor plays not only a negative role in the eradication of *H. pylori*, and the benefits of other microorganisms should be taken into account.

In his report, **Professor V.I. Simanenkov** dwelled in detail on the evidence supporting the effectiveness of combining *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 with *H. pylori* eradication therapy. The speaker emphasized that eradication therapy is a real challenge for physicians due to the global increase in antibiotic resistance and numerous side effects, and, therefore, more effective and less dangerous treatments are needed [39]. Ideal *H. pylori* eradication therapy is simple and cost-effective, neither impairs the gut microbiota nor causes antibiotic resistance [40]. Considering these statements, the prevalence of primary and secondary resistance of *H. pylori* to clarithromycin, metronidazole, and levofloxacin, and low eradication rates of triple therapy, prerequisites are created for the optimization of *H. pylori* therapy, by increasing role of probiotics. Notably, eradication rates of 12–16 % were reported for probiotic monotherapy versus placebo (RR 7.91; 95 % CI 2.97–21.05; $p < 0.001$), with comparable rates of adverse effects (RR 1; 95 % CI 0.06–18.08) [42].

The Maastricht VI Consensus Report draws particular attention to probiotics containing *Saccharomyces boulardii* that are prescribed to reduce antibiotic-related side effects. However,

these statements do not specify the strain specificity of probiotics [8]. Because the results of published studies for most probiotic strains and formulations are inconsistent, clinicians need a better understanding of the risks and benefits of probiotics due to strain specificity which is an important criterion for achieving the claimed effects.⁴³ Strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 has a high level of evidence and is included in the practical guidelines on probiotic therapy of CHMR and RGA [28, 31].

This strain has well-established benefits, e.g., rapid achievement of high concentrations in the colon, natural resistance to antibiotics, inability to accumulate antibiotic resistance genes, and stable colonization of the colon [44].

From the standpoint of eradication therapy, the strain is also effective due to the direct and indirect antagonistic effects on *H. pylori*. The direct mechanisms include the adhesive property with subsequent elimination of *H. pylori*, inactivation of bacterial virulence factors (bacterial lipopolysaccharides and toxins), as well as maintenance of a targeted immune response. The indirect mechanisms aim at ensuring the integrity of the epithelial barrier and maintaining the anti-inflammatory immune response of the stomach, as well as inhibition of hydrochloric acid secretion by suppressing cAMP-dependent chloride secretion.⁴⁵ *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is also able to prevent antibiotic-associated diarrhea by directly inhibiting pathogenic microorganisms and their toxins, suppressing infection-induced signaling cascades of the pro-inflammatory immune response, and maintaining of the integrity of the colonic epithelial barrier [46, 47]. This strain is also able to impede the formation of *C. difficile* biofilms which may determine its benefit of preventing *C. difficile*-associated disease [48].

Despite this, probiotic monotherapy yields an eradication rate of 12 % only (95 % CI 0–29 %) and cannot be used as the primary eradication tool. Nevertheless, in a meta-analysis of 11 RCTs involving 2,200 patients, eradication rate was 80 % (679/853, 95 % CI 0–29 %) in the probiotic group compared with 71 % in the placebo group (608/855; 95 % CI 68–74 %). Probiotic therapy was associated with a reduced risk of antibiotic-related adverse events (RR 0.44; 95 % CI 0.31–0.64), especially diarrhea (RR 0.51; 95 % CI 0.42–0.62) and nausea (RR 0.6; 95 % CI 0.44–0.83) compared with the control group [42].

In his report, Professor V.I. Simanenkov pointed out that *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prevented antibiotic resistance after eradication therapy in a recent study examining genetic markers of antibiotic resistance in stool samples from

patients who received triple eradication therapy with/without a probiotic. The number of genes of resistance to lincosamides, tetracyclines, macrolides, and beta-lactams was significantly lower in the probiotic group compared with the control group (FDR < 0.05).⁴⁹ A study in mice showed that coadministration of *S. boulardii* probiotic and amoxicillin did not alter the pharmacokinetics of amoxicillin and thus does not contribute to amoxicillin resistance.⁵⁰ It was also noted that adding *S. boulardii* CNCM I-745 to eradication therapy not only significantly reduced adverse effects ($p = 0.028$), but also preserved greater diversity of the gut microbiota ($p = 0.0156$) after eradication therapy [51].

In conclusion, V.I. Simanenkova noted that increasing rates of antibiotic resistance and the impact of eradication on the GI microbiome should be considered along with eradication rates and antibiotic-related adverse effects, highlighting the benefits of supplementing eradication therapy with probiotic support. The above data support the inclusion of *S. boulardii* CNCM I-745 strain in the clinical guidelines for the treatment of *H. pylori* infection.

In his closing remarks, **RAS Academician V.T. Ivashkin** emphasized the relevance of the presented data and insightfulness of the discussion. A Resolution was adopted after discussing the presented reports.

Resolution of Council of Experts

1. The decreasing prevalence of *H. pylori* infection in the Russian population is accompanied by a decreasing incidence of peptic ulcer and gastric cancer.

2. The choice of treatment strategy is based on the empirical optimization of eradication therapy. The lack of regional data on antibiotic resistance of *H. pylori* does not justify abandoning *H. pylori* therapy.

3. Improving *H. pylori* eradication rates involves several measures, including doubling the doses of PPIs, prescribing 14-day courses of eradication therapy, and prescribing probiotics.

4. Maximum patient compliance is an important determinant of *H. pylori* eradication success. Greater attention should be paid to encouraging patient compliance during eradication therapy.

5. Supplementing eradication therapy with certain probiotic strains that demonstrated efficacy in clinical trials reduces antibiotic-related adverse events and improves patient compliance.

6. Coadministration of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and antibacterial drugs reduces the rates of side effects, improves patient compliance and eradication rate. The obtained results support the incorporation of *S. boulardii* CNCM I-745 strain in the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection.

References / Литература

1. Sonnenberg A. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55 (Suppl 1):S–S13. DOI: 10.1111/apt.16592
2. Graham D.Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5191–204. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology.* 2018;28(1):55–70 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70]
4. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter.* 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
5. *Здравоохранение в России.* 2021: Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. [Health care in Russia. 2021: Statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2021 (In Russ.).] <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITS Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021 (In Russ.).]
7. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив.* 2020;92(11):24–30. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive.* 2020;92(11):24–30 (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795
8. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
9. Kim B.J., Lee H., Lee Y.C., Jeon S.W., Kim G.H., Kim H.S., et al. Ten-Day Concomitant, 10-Day Sequential, and 7-Day Triple Therapy as First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Nationwide Randomized Trial in Korea. *Gut Liver.* 2019;13(5):531–540. DOI: 10.5009/gnl19136
10. Venneman K., Huybrechts I., Gunter M.J., Vandendaele L., Herrero R., Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter.* 2018;23(3):e12483. DOI: 10.1111/hel.12483
11. Derakhshan M.H., El-Omar E., Oien K., Gillen D., Fyfe V., Crabtree J.E., McColl K.E. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol.* 2006;59(12):1293–9. DOI: 10.1136/jcp.2005.036111
12. Bisschops R., Areia M., Coron E., Dobru D., Kaskas B., Kuvaev R., et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2016;48(9):843–64. DOI: 10.1055/s-0042-113128
13. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Lage J., Abrantes D., Coimbra M., Esposito G., et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy.* 2016;48(8):723–30. DOI: 10.1055/s-0042-108435
14. Marcos P., Brito-Gonçalves G., Libanio D., Pita I., Castro R., Sá I., et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *Gut.* 2020;69(10):1762–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320091
15. Libanio D., Braga V., Ferraz S., Castro R., Lage J., Pita I., et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients’ perspectives. *Endoscopy.* 2019;51(1):30–9. DOI: 10.1055/a-0628-6601
16. Wang Y.H., Li Z., Wang L., Zhu-Ge L.Y., Zhao R.L., et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2018;23(2):e12467. DOI: 10.1111/hel.12467
17. Bénéjat L., Ducournau A., Lehours P., Mégraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter.* 2018;23(5):e12512. DOI: 10.1111/hel.12512
18. Chung W.C., Jeon E.J., Oh J.H., Park J.M., Kim T.H., Cheung D.Y., et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Dig Liver Dis.* 2016;48(8):899–903. DOI: 10.1016/j.dld.2016.04.012
19. Nyssen O.P., Espada M., Gisbert J.P. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:913436. DOI: 10.3389/fmicb.2022.913436
20. Scarpignato C., Hunt R.H. Acid Suppressant Therapy: a Step Forward with Potassium-Competitive Acid Blockers. *Curr Treat Options Gastro.* 2021;19:94–132. DOI: 10.1007/s11938-020-00330-x
21. Graham D.Y., Lu H., Shiotani A. Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(5):1159–63. DOI: 10.1111/jgh.15252
22. Jung Y.S., Kim E.H., Park C.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):106–114. DOI: 10.1111/apt.14130
23. Chen Q., Liang X., Long X., Yu L., Liu W., Lu H. Cost-effectiveness analysis of screen-and-treat strategy in asymptomatic Chinese for preventing *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Helicobacter.* 2019;24(2):e12563. DOI: 10.1111/hel.12563
24. Ferreira C.N., Serrazina J., Marinho R.T. Detection and Characterization of Early Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:855216. DOI: 10.3389/fonc.2022.855216
25. Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018;3(11):1255–65. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
26. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., Wittkop L., Huang T.D., Hoebeke M., et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut.* 2021;70(10):1815–22. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324032
27. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практическое руководство по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. М.: ИД «ГЭОТАР-Медиа», 2021.

- тические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
29. Румянцев Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А., Пonomarev А.Б. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):36–46. [Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., Ponomarev A.B. Microbiota of the Esophagus and Stomach in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Healthy Volunteers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):36–46 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46
 30. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S.T.Y., Lau H.C.H., Yu J. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020;69(9):1572–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826
 31. World Gastroenterology Organization. Probiotics and prebiotics. 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>
 32. Keikha M., Karbalaee M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):388. DOI: 10.1186/s12876-021-01977-1
 33. Xu W., Xu L., Xu C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:938608. DOI: 10.3389/fcimb.2022.938608
 34. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 35. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 36. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 37. Zhao Y., Yang Y., Aruna, Xiao J., Song J., Huang T., et al. *Saccharomyces boulardii* Combined With Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication Decreased the Duration and Severity of Diarrhea: A Multi-Center Prospective Randomized Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:776955. DOI: 10.3389/fmed.2021.776955
 38. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., Wan L.Y., Ai Y.W. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12651. DOI: 10.1111/hel.12651
 39. Meli L.E., Mărginean C.O., Săsar M.O. The Challenges of Eradicating Pediatric *Helicobacter pylori* Infection in the Era of Probiotics. *Children (Basel)*. 2022;9(6):795. DOI: 10.3390/children9060795
 40. Suzuki S., Kusano C., Hori T., Ichijima R., Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion*. 2022;103(1):62–8. DOI: 10.1159/000519413
 41. Bai X., Zhu M., He Y., Wang T., Tian D., Shu J. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol*. 2022;204(12):692. DOI: 10.1007/s00203-022-03314-w
 42. Losurdo G., Cubisino R., Barone M., Principi M., Leandro G., Ierardi E., Di Leo A. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):139–49. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139
 43. Compare D., Sgamato C., Nardone O.M., Rocco A., Coccoli P., Laurenza C., Nardone G. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Dig Dis*. 2022;40(1):123–32. DOI: 10.1159/000516023
 44. Dinleyici E.C., Kara A., Ozen M., Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(11):1593–609. DOI: 10.1517/14712598.2014.937419
 45. Czerucka D., Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2188–203. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2188
 46. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:67–82. DOI: 10.2147/CEG.S181590
 47. Stier H., Bischoff S.C. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:269–79. DOI: 10.2147/CEG.S111003
 48. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., Malet-Vilmagne J., Nicolas V., Janoir C. Inhibition of In Vitro Clostridioides difficile Biofilm Formation by the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through Modification of the Extracellular Matrix Composition. *Microorganisms*. 2022;10(6):1082. DOI: 10.3390/microor-ganisms10061082
 49. Cifuentes S.G., Prado M.B., Fornasini M., Cohen H., Baldeón M.E., Cárdenas P.A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12870. DOI: 10.1111/hel.12870
 50. Selig D.J., DeLuca J.P., Li Q., Lin H., Nguyen K., Scott S.M., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic does not alter the pharmacokinetics of amoxicillin. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(1):j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0032/dmpt-2019-0032.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0032
 51. Cárdenas P.A., Garcés D., Prado-Vivar B., Flores N., Fornasini M., Cohen H., et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1365–72. DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: igormae@rambler.ru;

127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Roman S. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS), rector, Smolensk State Medical University, director, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).

Contact information: Roman.Kozlov@antibiotic.ru; 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS); Head of the Chair of Faculty Therapy and Professional Diseases, Rector of Omsk State Medical University. Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;

644099, Omsk, Lenina str., 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

SCOPUS Author ID: 24341682600

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, 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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;

119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormae@rambler.ru;

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии «Смоленского государственного медицинского университета», президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-терапевт СФО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

SCOPUS Author ID: 24341682600

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; Assoc. Prof., Department (Chair) of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;

420012, Kazan, Kremlyovskaya str., 18.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;

603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;

680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of general medical practice and family medicine, Tver State Medical University.

Contact information: d.bordin@mknc.ru;

111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Natalya N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Therapy; Smolensk State Medical University.

Contact information: n.dekhnich@mail.ru;

214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;

420012, Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: al_op@mail.ru;

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина

и Пожарского, д. 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.

Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;

680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;

111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

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, д. 28.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Centre, Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.
Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Полужкова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.
Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

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

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

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Submitted: 12.12.2022 Accepted: 26.12.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 12.12.2022 Принята: 26.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-20-30>
УДК 616.329+616.33]-006.6-089-036.8



Факторы организации хирургического лечения опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта и выживаемость пациентов: данные клинической практики

Д.А. Андреев^{1,*}, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние факторов организации эзофагэктомии и гастрэктомии на прогноз у пациентов в реальной онкологической практике.

Основное содержание. Изучены некоторые факторы организации и оценки хирургического лечения опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, активно обсуждаемые в индексируемых в PubMed оригинальных статьях. Анализировали итоговые результаты первичных оригинальных зарубежных исследований. Метаанализы и систематические обзоры в анализ не включали. Поиск научных публикаций проводили с использованием PubMed и Google по следующим ключевым словам: «esophageal cancer», «gastric cancer», «surgical factors», «survival», «prognosis», etc. Временной горизонт поиска охватывал период с 2017 по 2021 г. При необходимости в исследование включали статьи за другие годы. Источники отбирали вручную, фильтры не применяли. Оперативное лечение рака пищевода и желудка является одним из наиболее технически сложных вмешательств, что отражается на клинических исходах у пациентов. Минимально инвазивные методы (лапароскопия и торакоскопия) становятся частью стандартной практики и должны внедряться после структурированного и контролируемого обучения хирургической бригады. Активно изучается практическая применимость новых хирургических технологий на основе роботизированных устройств. Вопросы оптимального планирования работы операционных бригад и определения других факторов, влияющих на результативность и безопасность хирургического лечения, остаются предметом дискуссий хирургов, онкологов, организаторов здравоохранения.

Выводы. Дополнительный мониторинг реальной онкологической практики позволит определить роль множества новых модифицируемых факторов организации онкохирургического лечения. Анализ этих факторов приведет к усовершенствованию действенных стратегий увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов после эзофагэктомии и гастрэктомии.

Ключевые слова: организация здравоохранения, общественное здоровье, показатели качества, рак пищевода, рак желудка, хирургия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Факторы организации хирургического лечения опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта и выживаемость пациентов: данные клинической практики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-20-30>

Factors of Organizing Surgical Treatment of Upper Gastrointestinal Cancers and Patient Survival: Real-World Data

Dmitry A. Andreev^{1,*}, Aleksander A. Zavyalov^{1,2}

¹ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

² Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the safety and effectiveness of the method of cold snaring resection with preliminary hydropreparation when removing superficially colorectal epithelial neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm.

Material and methods. The number of complications and disease recurrence after endoscopic excisions by "cold" snaring resection with preliminary hydropreparation of superficially neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm was assessed.

Results. Neoplasms were removed in a single block in 89/122 (72.95 %) cases. Neoplasms with a diameter of 5 to 9 mm were excisions in a single block in 100 % of cases, with a diameter of 9 to 14 mm in 28/30 (93.33 %) cases, with a diameter of 15 to 19 mm in 12/38 (31.57 %) cases. According to the results of a lifetime pathoanatomic examination of the removed material, serrated dysplasia (serrated dysplasia, low grade) was detected in 76 cases; micro vesicular hyperplastic polyps (Hyperplastic polyp, micro vesicular type MVHP) were established in 9 cases; hyperplastic polyps containing goblet cells (Hyperplastic polyp, goblet cell GCHP) were in 5 cases; tubular adenoma with dysplasia (Tubular adenoma, low grade) was in 32 cases. Delayed bleeding and perforation of the intestinal wall, both at the time of resection, and in the delayed period was not observed. No local recurrence was detected in the groups of patients with neoplasms diameters of 5–9 and 10–14 mm. One case of local recurrence was detected in a group of patients with a neoplasms diameter from 15 to 19 mm (1/38 = 2.63 %) and one case in a group with a neoplasms diameter of 20–25 mm (1/5 = 20 %).

Conclusions. Cold endoscopic snaring resection of colorectal epithelial neoplasms with preliminary hydropreparation in the submucosa is a safe and effective method of excisions superficially epithelial neoplasms of the colon with a diameter of 5 to 19 mm.

Key words: colorectal epithelial neoplasm, cold snaring mucosal resection, serrated dysplasia

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Factors of Organizing Surgical Treatment of Upper Gastrointestinal Cancers and Patient Survival: Real-World Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-20-30>

Введение

Хирургическая резекция является неотъемлемым атрибутом радикального лечения рака пищевода и желудка. Значительный риск рецидивов и невысокая 5-летняя выживаемость пациентов после хирургического удаления опухолей верхних отделов ЖКТ свидетельствуют о необходимости дальнейшей идентификации модифицируемых клинических факторов, влияющих на долговременные исходы.

В целом ряде актуальных и авторитетных зарубежных клинических исследований обсуждается влияние фактора выходных дней и эффекта выбора отдельных дней недели для проведения операции на прогноз и выживаемость при распространенных видах злокачественных опухолей (опухоли пищевода, абдоминальные новообразования, онкогинекологические заболевания и т.д.) [1–5]. Например, в рамках Национального исследования качества медицинской деятельности по профилю «онкология», проведенного в Швеции, выдвинуто предположение о том, что точность и аккуратность выполнения хирургической техники ухудшается к концу рабочей недели. Обнаружены результаты, свидетельствующие о более низкой общей 5-летней выживаемости пациентов после эзофагэктомии, проведенной в период со среды по пятницу по сравнению с понедельником и вторником [6].

Эффект госпитализации в выходные дни отражался на 30-дневной летальности среди пациентов с гастроинтестинальными опухолями, наблюдавшихся в клиниках Англии и Уэльса [7, 8]. Схожие результаты о влиянии выбора дня недели

для проведения плановой операции на прогноз и развитие осложнений при раке желудка в Китае были опубликованы онкологами в 2017 году [9].

Напротив, большое популяционное когортное исследование, организованное в Нидерландах, не подкрепило предположения об ассоциации отдельных дней недели с выживаемостью у больных раком пищевода с потенциально курательным клиническим профилем, получавших лечение в национальной онкологической сети [10]. Также не было установлено статистически значимой связи между днями недели и исходами у пациентов после D2 гастрэктомии в Германии [11].

За рубежом не утихают бурные дискуссии онкологов, организаторов здравоохранения по вопросам оптимального планирования работы операционных бригад и выявления других первичных причинных факторов, влияющих на результативность и безопасность хирургического лечения злокачественных новообразований [2, 12–14]. Однако в отечественной научной литературе накоплено недостаточно сообщений по этой тематике.

Данный обзор литературы выполнен с целью определения влияния некоторых факторов организации выполнения эзофагэктомии и гастрэктомии на прогноз у пациентов в реальной онкологической практике за рубежом.

Изучали некоторые факторы организации и оценки хирургического лечения опухолей верхних отделов гастроинтестинального тракта, активно обсуждаемые в индексируемых в PubMed оригинальных научных статьях за 2020–2021 гг.

Анализировали итоговые результаты первичных оригинальных зарубежных исследований. Метаанализы и систематические обзоры в анализ не включались.

Поиск научных публикаций проводили с использованием PubMed и системы Google по следующим ключевым словам: «esophageal cancer», «gastric cancer», «surgical factors», «survival», «prognosis», etc. Временной горизонт поиска охватывал период с 2017 по 2021 г. Источники отбирали вручную, фильтры не применяли.

Рак пищевода и желудка объединяют в одну группу из-за общих особенностей лечения и ухода за пациентами [15]. Применение эндоскопа для резекции слизистой оболочки или подслизистой диссекции является предпочтительной хирургической техникой при раннем и поверхностном (экзофитный рост) раке пищевода и желудка (T — *in situ*, T1a без мультифокальных очагов) [16]. Хирургическая резекция проводится при раке на ранней стадии, не подходящей для эндоскопической резекции, но выполняется с целью излечения заболевания [17].

Роль хирурга, при этом заключается в реализации следующих медицинских процессов: 1) выбор подходящей хирургической методики с учетом оценки распространенности опухоли, в том числе на основании результатов лапароскопии; 2) определение степени подготовленности пациента в рамках реализации междисциплинарного подхода; 3) выполнение хирургической операции; 4) принятие ответственности за организацию полноценного медицинского ухода в периоперационном периоде [17].

Несмотря на общие закономерности, алгоритмы организации хирургического лечения, определяющие успех при выполнении эзофагэктомии и гастрэктомии, имеют особенности.

Эзофагэктомия

Хирургическая операция является частью радикального лечения больных раком пищевода примерно в 25 % случаев [18]. Оперативное лечение рака пищевода — одно из наиболее технически сложных вмешательств, что, естественно, отражается на клинических исходах у пациентов. Ближайший и отдаленные результаты лечения после эзофагэктомии напрямую зависят от множества факторов. Прежде всего это стадия заболевания на момент операции (по совокупным сведениям общая 5-летняя выживаемость после радикального лечения редко превышает 43 % [19], до 70 %, около 30 % и не более 10 % при 0—I, II, III—IV стадиях соответственно [6]), морфологическая структура опухоли, наличие и выраженность сопутствующей патологии и многое другое. Важно оценить влияние комплекса потенциально модифицируемых элементов организации онкохирургической помощи в различных системах здравоохранения на исходы у пациентов после эзофагэктомии.

Выбор способа технической манипуляции на пищеводе может отразиться на исходах лечения у пациентов. В наши дни минимально инвазивные методы (лапароскопия и торакоскопия [20]) становятся частью стандартной практики и должны внедряться после структурированного и контролируемого обучения хирургической бригады [17]. Активно изучается практическая применимость новых хирургических технологий на основе роботизированных устройств для манипуляций на верхних отделах ЖКТ [21, 22].

Среди новейших разработок следует также упомянуть флуоресцентную лапароскопию, позволяющую проводить интраоперационную оценку кровотока. Например, в Германии с декабря 2020 года начато практическое применение лапароскопа Visionsense в качестве стандарта лечения в рамках выполнения эзофагэктомии по Айвору-Льюису. Многообещающими считаются приборы Livsmed (особенно для клиник, не имеющих доступа к робототехнике), обеспечивающие роботоподобную триангуляцию. Преимущества триангуляции особенно очевидны при лимфаденэктомии в анатомически труднодоступных областях и при реконструкциях (например, эзофагогастроанастомоз, эзофагоэюноанастомоз).

Необходимо подчеркнуть, что еще предстоит определить окончательные и достоверные преимущества новых хирургических методик в отношении выживаемости среди больных раком пищевода, а также установить их клинико-экономические характеристики в повседневной практике. Большую роль при организации качественной работы со сложными лапароскопическими инструментами играет квалификация и аккредитация специалистов [22]. Огромное значение имеет профессиональный опыт хирурга [23], слаженная работа бригады врачей и других специалистов здравоохранения, организация рабочих процессов по обеспечению оказания качественной медицинской помощи.

С внедрением новых хирургических методик к медицинским организациям все чаще предъявляются требования по модернизации систем контроля качества, включающие обновление так называемых критериев и цифровых стандартов. В зарубежной литературе (J. Hoerppner et al., 2021 [20]) установлены инновационные критерии оценки качества (индикаторы) диагностики и хирургического лечения рака пищевода, позволяющие разрабатывать эффективные меры по совершенствованию текущей онкологической практики (табл.) [20].

Выполнение стандартного хирургического лечения рака пищевода обычно занимает несколько часов. Например, в Швеции усредненная продолжительность проведения эзофагэктомии составляет порядка 6,5 часа [6].

Может ли тяжелая рабочая нагрузка влиять на концентрацию внимания и степень профессионального «выгорания» хирургов?

Таблица. Индикаторы качества диагностики и хирургического лечения рака пищевода, разработанные на основе принципов доказательной медицины (модифицировано и адаптировано из: J. Hoerppner et al. (2021) [20], лицензия: Creative Commons Attribution 4.0 International licence)

Индикатор	Литература	Уровень доказательности	Категория
Минимальное количество: ≥ 20 резекции/год/клиника	[24–27]	3	Структура
Использование хромоэндоскопии для выявления интраэпителиальной неоплазии	[28]	1b	Процесс
Использование методов углубленной биопсии, таких как: «deep biopsy», «bite-on-bite biopsy»	[29, 30]	2a	
Комбинированное обследование на основе ЭУЗИ (возможно, с тонкоигольной биопсией) для выявления метастазов в локорегионарных лимфатических узлах	[31, 32]	1b	
Использование ПЭТ-КТ для выявления пораженных лимфатических узлов или отдаленных метастазов	[33–36]	2a	
Предоперационная оценка: – сердечно-сосудистая, легочная, печеночная и метаболическая функции, – комплаентность (гериатрическая практика), – нутритивный статус (ИМТ, оценка рисков, связанных с нутритивным статусом, мини-оценка нутритивного статуса)	[37–43]	2b	
Использование предреабилитации и технологий ускоренной реабилитации после операции с целью улучшения реконвалесценции	[44–47]	1b	
Выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки или эндоскопической подслизистой диссекции при: – подслизистой инфильтрации < 500 мкм, – отсутствии лимфоваскулярной инфильтрации (L1, V1), – степени дифференцировки опухолевой ткани $< G3$, – опухолях низкого риска (T1m1–2, T1sm1 «низкий риск»)	[37], [48–53]	2a	
Выполнение первичной эзофагэктомии при: – (под)слизистых опухолях высокого риска (T1a, T1sm1), – подслизистых опухолях (T1sm2–3), – опухолях T2N0	[54]	3	
Применение концепции мультимодальной терапии при опухолях T2N+ и T3N0/N+: – неoadъювантная химиолучевая терапия, – периоперационная химиотерапия → и хирургическая резекция	[52–55]	1b	
Применение минимально инвазивной хирургической техники для снижения тяжести осложнений: – гибридная техника – полностью минимально инвазивная техника	[56], [57]	1b	
Выполнение окончательной / радикальной химиолучевой терапии при нерезектабельных опухолях или у функционально неоперабельных пациентов (с возможностью выполнения «резекции спасения»)	[58–60]	2a	
Оптимизация интраоперационного обеспечения проходимости дыхательных путей – эпидуральная анестезия	[61, 62]	3	
Структурированная оценка осложнений в соответствии с Консенсусной группой по осложнениям эзофагэктомии	[63, 64]	2b	
Снижение негативных показателей: – смертности, – числа случаев несостоятельности анастомоза / послеоперационных осложнений = путем проведения лечения в специализированных центрах	[24–26], [65, 66]	3	Исход

Данный научный вопрос ранее изучался в крупном популяционном когортном исследовании, выполненном в Швеции (J. Lagergren et al., 2016 [6]). Были проанализированы сведения почти о всех онкологических пациентах ($n = 1799$) после эзофагэктомии, выполненной в период с 1 января

1987 по 31 декабря 2010 года и наблюдавшихся в период до 13 ноября 2014 года. Необходимо отметить, что исследование стало возможным благодаря слаженности и организации качественной работы административных баз медицинских записей, специализированных национальных

клинико-демографических регистров: шведский канцер-регистр, шведский регистр пациентов, шведский регистр причин смерти.

Сравнительный анализ плановых эзофагэктомий, выполненных в конце недели (среда — пятница), и операций в начале недели (понедельник — вторник) продемонстрировал более высокую 5-летнюю смертность от всех причин и от прогрессирования опухолевого процесса при выполнении операций в завершающие дни рабочей недели (отношение рисков: 1,13, 95 % ДИ, 1,01–1,26 и 1,15, 95 % ДИ, 1,02–1,29 соответственно).

При изучении эффекта по каждому из пяти рабочих дней величина отношения рисков увеличивалась со среды по четверг и далее к пятнице. По сравнению с операциями в понедельник эзофагэктомии, проведенные в пятницу, приводили к повышению смертности от всех причин и смертности, обусловленной заболеванием, на 46 и 44 % соответственно (отношение рисков $\leq 1,46$, 95 % ДИ, 1,15–1,85 и отношение рисков $\leq 1,44$, 95 % ДИ, 1,13–1,84) [6]. Это было первое исследование, показавшее связь между днями недели, на которые планировалось хирургическое лечение, и долгосрочной выживаемостью пациентов.

Дополнительный анализ показал отсутствие ассоциации рабочих дней с 30-дневной послеоперационной летальностью и частотой повторных операций [67]. Таким образом, обнаруженная корреляция фактора выбора рабочих дней с долгосрочным прогнозом не объяснялась влиянием краткосрочных исходов. Это указывало на наличие других гипотетических факторов, например утомляемость хирургов, обуславливающая, вероятно, негативное влияние на адекватность уровня опухолевой диссекции на поздних послеоперационных этапах. И, соответственно, увеличивающая риск развития местного рецидива

Полученные выводы подтверждались результатами последующих исследований (включали период между январем 1997 и 31 декабря 2014 г.) J. Lagergren et al., опубликованных в 2017 году, в которых планирование операций по поводу рака пищевода и желудка на последние дни рабочей недели (на четверг или пятницу) ассоциировалось с увеличением отношения рисков смертельных исходов. При сравнении исходов операций по поводу рака пищевода и желудка, проведенных в пятницу, с операциями в понедельник, скорректированное отношение рисков наступления онкологической смерти составило 1,57 (95 % ДИ, 1,31–1,88). В отдельном анализе для рака пищевода и рака желудка отношения рисков, соответственно, составляли 1,45 (0,87–2,39) и 1,70 (1,38–2,09). Кривые 5-летней выживаемости Каплана — Мейера также различались в зависимости от выбранного дня операции [68].

Шведские ученые на начальном этапе предположили, что выявленный эффект отчасти связан с избыточным уровнем централизации онкологической

помощи. По мнению авторов, в условиях работы высокопоточных центров хирурги вынуждены выполнять сложные, обширные операции (эзофагэктомии) на протяжении всей рабочей недели. Таким образом возможно, что внимание и точность действий хирургов к концу рабочей недели снижались. Другим объяснением являлась нехватка медицинского персонала или недостаточный опыт хирургов, дежурящих по выходным дням. Исследователи рекомендуют рассмотреть необходимость планирования обширных операций на начало рабочей недели [6].

Интересно, что J. Lagergren et al. (2017) выявили эффекты выбора рабочих дней в отношении долгосрочного прогноза в когортах больных другими опухолями ЖКТ, но не обнаружили их для целого ряда частых опухолей (рак молочной железы, рак предстательной железы и т.д. [68]). В связи с этими наблюдениями клиницисты обсуждают необходимость пересмотра доказательной базы для разработки или обновления рекомендаций по составлению расписания работы операционных бригад в онкологических центрах. Авторы не пришли к однозначному и убедительному заключению о причинах обнаруженных явлений, хотя полагают, что выявленные закономерности могут быть распространены на другие страны с моделью организации онкологической помощи по шведскому образцу.

Аналогичное исследование E. Visser et al. (2017) (охватывало наблюдения за период 2005–2013 гг.) в нидерландской системе здравоохранения не обнаружило ассоциации между днями рабочей недели и долгосрочными исходами у пациентов после эзофагэктомии [10].

E. Visser et al. подчеркивают, что результаты, полученные в исследованиях J. Lagergren et al., вряд ли объясняются чрезмерной централизацией онкологической помощи. Мероприятия по централизации [69] и повышению потока пациентов приводят к хорошим, положительным результатам (в Нидерландах в каждой централизованной клинике выполняется не менее 20 эзофагэктомий в год): высокий профессионализм и большой опыт всех медицинских специалистов, подтвержденная специализация и сертификация по гастроинтестинальной хирургии, адаптация хирургов к повышенным нагрузкам и сложным режимам труда [10]. Кроме того, вероятно, что краткосрочные исходы у пациентов лучше отражают квалификацию хирургов и качество оперативного лечения, а они не зависели от запланированного дня операции в приведенных научных работах.

С развитием медицинских технологий в рутинной клинической практике отмечается закономерный переход на применение малоинвазивных хирургических подходов. Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и метаанализ показывают, что минимально инвазивный способ выполнения эзофагэктомии, вероятно, ассоциирован

с лучшей долгосрочной выживаемостью, хотя необходимо получить дополнительные подтверждения в исследованиях с включением более крупных когорт пациентов [12].

В нидерландском популяционном исследовании D.M. Voeten et al. [70] снова поднимался вопрос об ассоциации фактора выбора дня плановой операции с результатами хирургического лечения, но уже на основе минимально инвазивной техники. Проанализировали 4102 случая выполнения минимально инвазивных вмешательств в связи с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (2968 больных раком пищевода и 1134 — раком желудка). Минимально инвазивная техника является стандартом лечения в Нидерландах. Применение такой техники в эру централизации (краткосрочные исходы: 30-дневная летальность, частота повторной госпитализации в течение 30 дней, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, частота осложнений, составной критерий оценки качества — «textbook outcome» и т.д.) не было ассоциировано с выбором дня проведения операции. Определенным преимуществом дизайна исследования D.M. Voeten et al. [70] стал учет фактора вариативности в частоте операций по дням недели между клиниками.

Гастрэктомия

На современном этапе достигнут значительный прогресс в ранней диагностике карцином желудка, обусловленный совершенствованием методического подхода и обновлением эндоскопической техники. Тем не менее результаты лечения злокачественных новообразований желудка остаются неудовлетворительными. Врачи-исследователи во всем мире проводят поиски потенциально модифицируемых факторов, влияющих на прогноз, с конечной целью улучшения ситуации с продолжительностью жизни больных раком желудка [71]. Например, в недавнем исследовании Y. Li et al. (2022) [72] подчеркивается, что комбинация таких факторов, как стадия заболевания по системе TNM на момент постановки диагноза, число циклов химиотерапии, тесно ассоциированы с риском послеоперационного рецидива во время периода наблюдения при раке желудка на протяжении 3 лет.

В широком ряде исследований изучены разнообразные факторы, детерминирующие показатели смертельных исходов и развитие осложнений в популяциях пациентов после гастрэктомии [73–77]. Показано, что минимально инвазивные лапароскопические вмешательства являются выгодной в отношении кратковременных исходов и долгосрочной выживаемости альтернативой «открытой технике» в определенных обстоятельствах при оперативном лечении больных раком желудка [78]. Тем не менее значительная доля исследователей считает, что необходимо проведение дополнительных исследований для окончательного установления всех возможных

преимуществ или недостатков инновационных хирургических подходов по сравнению с распространенными классическими методиками [79, 80].

Идентифицированы некоторые факторы планирования работы операционной бригады с возможным влиянием на прогноз у пациентов. Китайские клиницисты обнаружили предположительное влияние эффекта планирования дня недели (для оперативного вмешательства) на развитие послеоперационных осложнений и отдаленную выживаемость [9]. Было выявлено, что пациенты, перенесшие гастрэктомию в последние будние дни недели (среда — пятница), более подвержены риску развития послеоперационных осложнений. Выбор дня из цепочки дней рабочей недели для операции был одним из независимых показателей прогноза у онкологических больных после хирургического лечения рака желудка (рис.). Однако в группе пациентов с осложнениями эффект выбора дня операции оказывался статистически значимо слабее.

Хирургическое лечение рака желудка на ранних стадиях (I–II) у китайских пациентов приводило к меньшей частоте осложнений, рецидивов и лучшему прогнозу в случае его планирования на начало рабочей недели в условиях хорошей подготовленности пациента. Таким образом, по мнению китайских исследователей, правильное планирование работы операционной и качественное периоперационное ведение пациента могут способствовать снижению доли послеоперационных осложнений и улучшению прогноза.

Наблюдения китайских специалистов не нашли подтверждения в обсервационном исследовании F. Berlth et al. (2018) [11] (анализировались сведения за период с июня 1996 по апрель 2016 года), проведенном на основании данных оперативного лечения аденокарциномы желудка (тотальная резекция или субтотальная резекция с D2-лимфаденэктомией) в Университетской клинике Кельна. Всего в анализ были включены 460 пациентов, 71 % мужчин и 29 % женщин. Средний возраст составил 65 лет. Распределение по дням недели было одинаковым и колебалось от 86 случаев (среда) до 96 случаев (вторник).

Анализ выживаемости между достаточно однородными по клиническим характеристикам выборками пациентов не выявил связи дней недели (понедельник/вторник по сравнению со средой/четвергом/пятницей) с показателями исходов ($p = 0,863$; $p = 0,30$ соответственно). Результаты лечения не различались в отношении смертности в течение первых 90 дней после операции ($p = 0,948$).

Таким образом, немецкое исследование, хотя и выполненное на основании данных одного центра, не доказало наличия статистически значимого влияния фактора планирования дня недели для выполнения гастрэктомии на результаты лечения у пациентов с аденокарциномой желудка. Это исследование также продемонстрировало, что такие гипотетические факторы, как вариативность

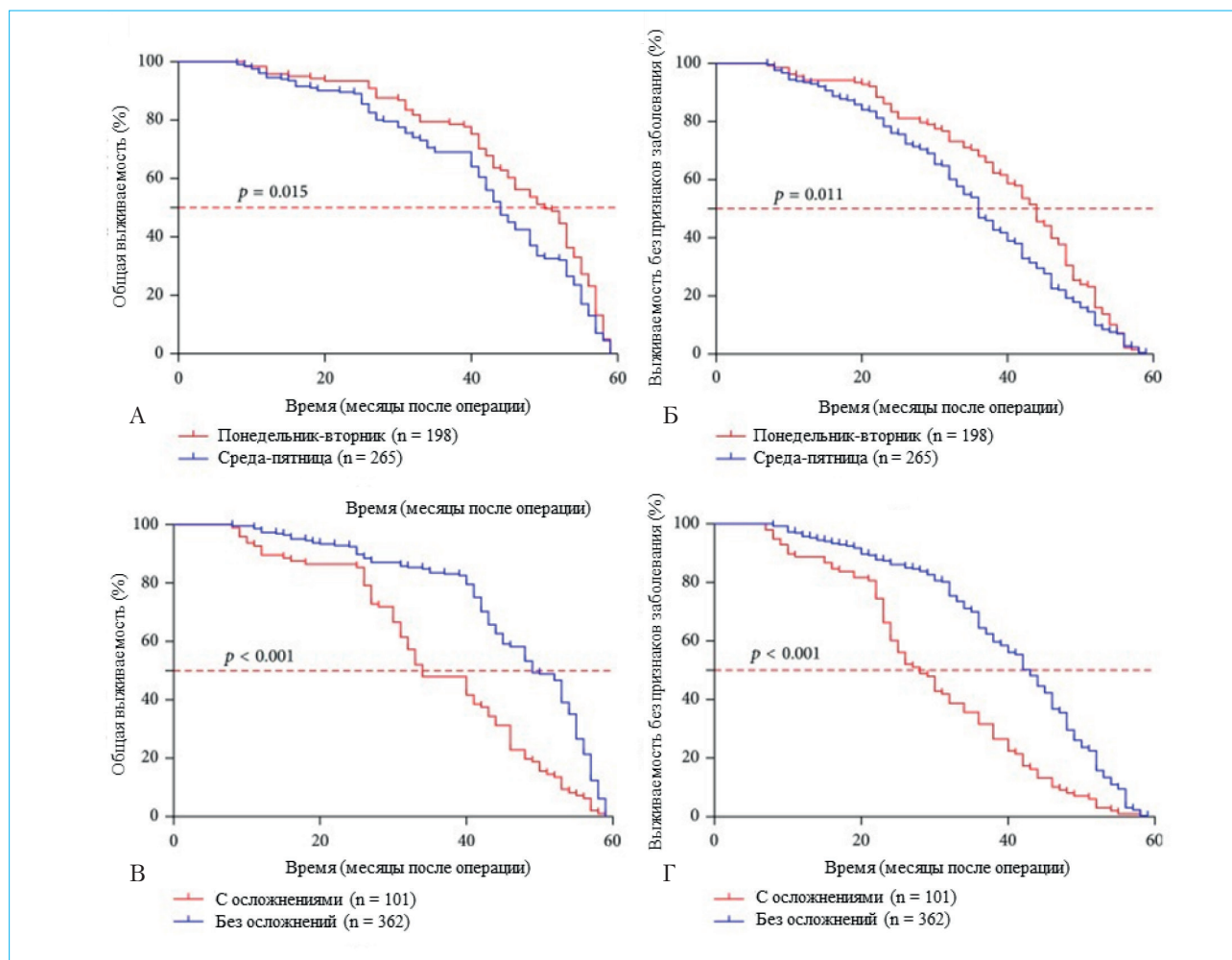


Рис. Влияние фактора выбора дня недели для проведения плановой гастрэктомии и фактора развития послеоперационных осложнений на общую продолжительность жизни и выживаемость без признаков заболевания. Пятилетняя общая выживаемость и выживаемость без признаков заболевания были статистически значимо ниже у пациентов, оперированных в среду — пятницу по сравнению с понедельником и вторником (А, Б). У пациентов с послеоперационными осложнениями показатели общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания оказывались статистически значимо меньше, чем у пациентов без осложнений (В, Г) (адаптировано из: R. Li et al. (2017) [9]; лицензия: Creative Commons Attribution 4.0 International licence)

в опыте операционной бригады и качестве хирургической техники, практикуемой в разные дни недели, включая выходные дни, не могут отражаться на исходах у пациентов после гастрэктомии, проведенной в Университете Кельна.

Тем не менее, учитывая ограничения этого одностороннего анализа, F. Berlth et al. высказались в пользу проведения более крупных когортных исследований в системе немецкого здравоохранения, направленного на подтверждение полученных результатов, до внесения финальных корректировок в клинические рекомендации [11].

Заключение

В целом актуальные данные научной литературы свидетельствуют о первостепенном значении квалификации операционной бригады в цепочке

факторов, определяющих ближайший прогноз у пациентов после эзофагэктомии и гастрэктомии. Рандомизированные клинические исследования по сравнению различных хирургических подходов также нечасто выявляют значимые различия в долгосрочных прогнозах у пациентов после оперативного лечения опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время выполнение операции высококвалифицированным, опытным хирургом улучшает шансы на излечение рака и снижает влияние факторов, обусловленных применяемой хирургической технологией [12]. Возможно, что некоторые частные факторы, непосредственно связанные с профессиональной деятельностью хирургов (рабочая нагрузка, квалификация, возраст и опыт, т.д.), могут иметь большее влияние на ожидаемую продолжительность жизни у этих пациентов [12].

Следует отметить, что в публикациях, как правило, представлены противоречивые сведения об ассоциации выбора дня рабочей недели для проведения хирургического лечения и выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями. Обсуждаемые результаты клинических наблюдений могут зависеть от национальных особенностей систем здравоохранения конкретных стран, региональных способов организации высокотехнологичной онкологической помощи, уровня ее централизации, аккредитации специалистов, наличия определенных

ресурсов в медицинском учреждении и ряда других обстоятельств.

Необходимо проведение дальнейших клинических исследований и изучение данных реальной онкологической практики (например, административных баз данных и специализированных канцер-регистров) для установления роли всего множества модифицируемых факторов организации онкохирургического лечения в обеспечении долгосрочной выживаемости пациентов после эзофагэктомии и гастрэктомии

Литература / References

1. Uemura S., Endo H., Ichihara N., Miyata H., Maeda H., Hasegawa H., et al. Day of surgery and mortality after pancreatoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29(7):778–84. DOI: 10.1002/jhbp.1043
2. Groes-Kofoed N., Hasselgren E., Björne H., Johansson H., Falconer H., Salehi S. Surgery performed later in the week is associated with inferior survival in advanced ovarian cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2021;60(11):1513–9. DOI: 10.1080/0284186X.2021.1970221
3. Palsdottir K., Joneborg U., Hasselgren E., Johansson H., Salehi S. Surgery performed later in the week is associated with failure to achieve complete radical surgical resection in advanced ovarian cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2020;59(7):760–5. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1726456
4. Huijts D.D., Guicherit O.R., Dekker J.W.T., van Groningen J.T., van Bodegom-Vos L., Bastiaannet E., et al. Do Outcomes in Elective Colon and Rectal Cancer Surgery Differ by Weekday? An Observational Study Using Data From the Dutch ColoRectal Audit. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):821–8. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7282
5. Njølstad T.S., Werner H.M., Marcickiewicz J., Tingulstad S., Staff A.C., Oddenes K., et al. Late-week surgical treatment of endometrial cancer is associated with worse long-term outcome: Results from a prospective, multicenter study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182223. DOI: 10.1371/journal.pone.0182223
6. Lagergren J., Mattsson F., Lagergren P. Weekday of Esophageal Cancer Surgery and Its Relation to Prognosis. *Ann Surg.* 2016;263(6):1133–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001324
7. Roberts S.E., John A., Lewis K.E., Brown J., Lyons R.A., Williams J.G. Weekend admissions and mortality for major acute disorders across England and Wales: record linkage cohort studies. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):619. DOI: 10.1186/s12913-019-4286-8
8. Roberts S.E., Brown T.H., Thorne K., Lyons R.A., Akbari A., Napier D.J., et al. Weekend admission and mortality for gastrointestinal disorders across England and Wales. *Br J Surg.* 2017;104(12):1723–34. DOI: 10.1002/bjs.10608
9. Li R., Leng A.M., Liu T., Zhou Y.W., Zeng J.X., Liu X.M., et al. Weekday of Surgery Affects Postoperative Complications and Long-Term Survival of Chinese Gastric Cancer Patients after Curative Gastrectomy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5090534. DOI: 10.1155/2017/5090534
10. Visser E., van Rossum P.S.N., Verhoeven R.H.A., Ruurda J.P., van Hillegersberg R. Impact of Weekday of Esophagectomy on Short-term and Long-term Oncological Outcomes: A Nationwide Population-based Cohort Study in the Netherlands. *Ann Surg.* 2017;266(1):76–81. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001909
11. Berlth F., Messerle K., Plum P.S., Chon S.H., von Ambsen J., Hohn A., et al. Impact of the Weekday of Surgery on Outcome in Gastric Cancer Patients who Underwent D2-Gastrectomy. *World J Surg.* 2018;42(6):1811–18. DOI: 10.1007/s00268-017-4398-4
12. Markar S.R., Lagergren J. Surgical and Surgeon-Related Factors Related to Long-Term Survival in Esophageal Cancer: A Review. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(3):718–23. DOI: 10.1245/s10434-019-07966-9
13. Chiou L.J., Chen H.M., Pan L.F., Lee C.C. Holiday ratio of hospitalization and 30-day readmission rates among cancer patients after major surgery. *Cancer Med.* Published online December 2021. DOI: 10.1002/cam4.4482
14. Jackson V., Al-Ameri M., Sartipy U. Weekday and Survival After Pulmonary Resections for Lung Cancer: A Swedish Nationwide Cohort Study. *Chest.* 2018;153(5):1284–6. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.022
15. Allum W. ECCO essential requirements for quality cancer care for oesophageal and gastric cancer: Defining how to organise care. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2018;44(4):379–80. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.009
16. Habbous S., Yermakhanova O., Forster K., Hollo-way C.M.B., Darling G. Variation in Diagnosis, Treatment, and Outcome of Esophageal Cancer in a Regionalized Care System in Ontario, Canada. *JAMA Netw open.* 2021;4(9):e2126090. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26090
17. Allum W., Lordick F., Alsina M., Andritsch E., Ba-Ssalamah A., Beishon M., et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:179–93. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.019
18. NHS. National Oesophago-Gastric Cancer Audit–2016. Annual Report. Published 2016. Accessed February 11, 2022. URL: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20180328130148tf_/http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB21561
19. Hoefnagel S.J.M., Boonstra J.J., Russchen M.J.A.M., Krishnadath K.K. Towards Personalized Treatment Strategies for Esophageal Adenocarcinoma; A Review on the Molecular Characterization of Esophageal Adenocarcinoma and Current Research Efforts on Individualized Curative Treatment Regimens. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4881. DOI: 10.3390/cancers13194881
20. Hoepfner J., Plum P.S., Buhr H., Gockel I., Lorenz D., Ghadimi M., et al. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – Qualitätsindikatoren für Diagnostik und Therapie. *Der Chirurg.* 2021;92(4):350–60. DOI: 10.1007/s00104-020-01267-8
21. Krüger C.M., Rückbeil O., Sebestyen U., Schlick T., Kürbis J., Riediger H. DeRAS I – deutsche Situation der robotisch assistierten Chirurgie – eine Online-Survey-Studie. *Der Chirurg.* 2021;92(12):1107–13. DOI: 10.1007/s00104-021-01404-x
22. Schmidt T., Babic B., Bruns C.J., Fuchs H.F. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – neue Technologien, moderne Konzepte. *Der Chirurg.* 2021;92(12):1100–6. DOI: 10.1007/s00104-021-01525-3
23. Rustgi A.K., El-Serag H.B. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2499–509. DOI: 10.1056/NEJMra1314530

24. Busweiler L.A.D., Wijnhoven B.P.L., van Berge Henegouwen M.I., Henneman D., van Grieken N.C.T., Wouters M.W.J.M., et al. Early outcomes from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Br J Surg.* 2016;103(13):1855–63. DOI: 10.1002/bjs.10303
25. Kjaer D.W., Larsson H., Svendsen L.B., Jensen L.S. Changes in treatment and outcome of oesophageal cancer in Denmark between 2004 and 2013. *Br J Surg.* 2017;104(10):1338–45. DOI: 10.1002/bjs.10586
26. Nimptsch U., Peschke D., Mansky T. [Minimum Case-load Requirements and In-hospital Mortality: Observational Study using Nationwide Hospital Discharge Data from 2006 to 2013]. *Gesundheitswes (Bundesverband der Ärzte des Öffentl Gesundheitsdienstes)*. 2017;79(10):823–34 [in German]. DOI: 10.1055/s-0042-100731
27. Nimptsch U., Haist T., Krautz C., Grützmann R., Mansky T., Lorenz D. Hospital Volume, In-Hospital Mortality, and Failure to Rescue in Esophageal Surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(47):793–800. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0793
28. Qumseya B.J., Wang H., Badie N., Uzomba R.N., Parasa S., White D.L., et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2013;11(12):1562. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.017
29. Tae H.J., Lee H.L., Lee K.N., Jun D.W., Lee O.Y., Han D.S., et al. Deep biopsy via endoscopic submucosal dissection in upper gastrointestinal subepithelial tumors: a prospective study. *Endoscopy.* 2014;46(10):845–50. DOI: 10.1055/s-0034-1377627
30. Ji J.S., Lee B.I., Choi K.Y., Kim B.W., Choi H., Huh M., et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):101–5. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.2.101
31. Thosani N., Singh H., Kapadia A., Ochi N., Lee J.H., Ajani J., et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):242–53. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.016
32. Puli S.R., Reddy J.B., Bechtold M.L., Antillon D., Idah J.A., Antillon M.R. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479–90. DOI: 10.3748/wjg.14.1479
33. Heeren P.A.M., Jager P.L., Bongaerts F., van Dullemen H., Sluiter W., Plukker J.T.M. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004;45(6):980–7.
34. Flamen P., Lerut A., Van Cutsem E., De Wever W., Peeters M., Stroobants S., et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000;18(18):3202–10. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.18.3202
35. Barber T.W., Duong C.P., Leong T., Bressel M., Drummond E.G., Hicks R.J. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med.* 2012;53(6):864–71. DOI: 10.2967/jnumed.111.101568
36. Noble F., Bailey D., Tung K., Byrne J.P. Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clin Radiol.* 2009;64(7):699–705. DOI: 10.1016/j.crad.2009.03.003
37. Porschen R., Fischbach W., Gockel I., Hollerbach S., Hölscher A., Jansen P.L., et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(3):336–418. DOI: 10.1055/a-0833-5712
38. Lagarde S.M., Maris A.K.D., de Castro S.M.M., Busch O.R.C., Obertop H., van Lanschot J.J.B. Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2007;94(12):1521–6. DOI: 10.1002/bjs.5850
39. Awdeh H., Kassak K., Sfeir P., Hatoum H., Bitar H., Husari A. The SF-36 and 6-Minute Walk Test are Significant Predictors of Complications After Major Surgery. *World J Surg.* 2015;39(6):1406–12. DOI: 10.1007/s00268-015-2961-4
40. Pfirrmann D., Simon P., Mehdorn M., Hänsig M., Stehr S., Selig L., et al. [Preconditioning prior to visceral oncological surgery: A paradigm shift in visceral surgery?]. *Chirurg.* 2018;89(11):896–902. German. DOI: 10.1007/s00104-018-0709-z
41. Moyes L.H., McCaffery C.J., Carter R.C., Fullarton G.M., Mackay C.K., Forshaw M.J. Cardiopulmonary exercise testing as a predictor of complications in oesophagogastric cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(2):125–30. DOI: 10.1308/003588413x13511609954897
42. Weimann A., Breitenstein S., Breuer J.P., Gabor S.E., Holland-Cunz S., Kemen M., et al. [Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine]. *Chirurg.* 2014;85(4):320–6. German. DOI: 10.1007/s00104-014-2737-7
43. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957
44. Dettling D.S., van der Schaaf M., Blom R.L.G.M., Nollet F., Busch O.R.C., van Berge Henegouwen M.I. Feasibility and effectiveness of pre-operative inspiratory muscle training in patients undergoing oesophagectomy: a pilot study. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther.* 2013;18(1):16–26. DOI: 10.1002/pri.1524
45. van Adrichem E.J., Meulenbroek R.L., Plukker J.T.M., Groen H., van Weert E. Comparison of two preoperative inspiratory muscle training programs to prevent pulmonary complications in patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(7):2353–60. DOI: 10.1245/s10434-014-3612-y
46. Low D.E., Allum W., De Manzoni G., Ferri L., Immanuel A., Kuppusamy M., et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 2019;43(2):299–330. DOI: 10.1007/s00268-018-4786-4
47. Liao G., Zhao Z., Yang H., Chen M., Li X. Can Prognostic Nutritional Index be a Prediction Factor in Esophageal Cancer? A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2020;72(2):187–93. DOI: 10.1080/01635581.2019.1631859
48. Plum P.S., Hölscher A.H., Pacheco Godoy K., Schmidt H., Berth F., Chon S.H., et al. Prognosis of patients with superficial T1 esophageal cancer who underwent endoscopic resection before esophagectomy—A propensity score-matched comparison. *Surg Endosc.* 2018;32(9):3972–80. DOI: 10.1007/s00464-018-6139-7
49. Bouchard P., Molina J.C., Cools-Lartigue J., Spicer J., Mueller C.L., Ferri L.E. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Adenocarcinoma: A North American Perspective. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2019;23(6):1087–94. DOI: 10.1007/s11605-018-04093-w
50. Suzuki G., Yamazaki H., Aibe N., Masui K., Sasaki N., Shimizu D., et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):246. DOI: 10.1186/s13014-018-1195-7
51. Gockel I., Hoffmeister A. Endoscopic or Surgical Resection for Gastro-Esophageal Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(31-32):513–9. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0513
52. Zeki S.S., Bergman J.J., Dunn J.M. Endoscopic management of dysplasia and early oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;36–37:27–36. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.11.003
53. Pech O., Bollschweiler E., Manner H., Leers J., Ell C., Hölscher A.H. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma.

- carcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg.* 2011;254(1):67–72. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6
54. Reeh M., Nentwich M.F., Asani S., Uzunoglu F.G., Bockhorn M., Sauter G., et al. Locally advanced esophageal carcinoma: is there still a role of surgery alone without neoadjuvant treatment? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2015;19(4):587–593. DOI: 10.1007/s11605-015-2762-y
 55. van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B., Steyerberg E.W., Henegouwen M.I. van B., Wijnhoven B.P.L., et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088
 56. Mariette C., Markar S., Dabakuyo-Yonli T.S., Meunier B., Pezet D., Collet D., et al. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg.* 2020;271(6):1023–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003559
 57. Straatman J., van der Wielen N., Cuesta M.A., Daams F., Roig Garcia J., Bonavina L., et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg.* 2017;266(2):232–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002171
 58. Ariga H., Nemoto K., Miyazaki S., Yoshioka T., Oga-wa Y., Sakayauchi T., et al. Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(2):348–56. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.086
 59. Levinsky N.C., Wima K., Morris M.C., Ahmad S.A., Shah S.A., Starnes S.L., et al. Outcome of delayed versus timely esophagectomy after chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(6):2555–66. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.169
 60. Markar S.R., Karthikesalingam A., Penna M., Low D.E. Assessment of short-term clinical outcomes following salvage esophagectomy for the treatment of esophageal malignancy: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):922–31. DOI: 10.1245/s10434-013-3364-0
 61. Lorimer P.D., Motz B.M., Boselli D.M., Reames M.K., Hill J.S., Salo J.C. Quality Improvement in Minimally Invasive Esophagectomy: Outcome Improvement Through Data Review. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(1):177–87. DOI: 10.1245/s10434-018-6938-z
 62. Durkin C., Schisler T., Lohser J. Current trends in anesthesia for esophagectomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):30–5. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000409
 63. van der Werf L.R., Busweiler L.A.D., van Sandick J.W., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2020;271(6):1095–101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003210
 64. Low D.E., Alderson D., Cecconello I., Chang A.C., Darling G.E., D'Journo X.B., et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262(2):286–94. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001098
 65. Low D.E., Kuppusamy M.K., Alderson D., Cecconello I., Chang A.C., Darling G., et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg.* 2019;269(2):291–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002611
 66. Schmidt H.M., Gisbertz S.S., Moons J., Rouvelas I., Kauppi J., Brown A., et al. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg.* 2017;266(5):814–21. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002445
 67. Lagergren J., Mattsson F., Lagergren P. Weekday of oesophageal cancer surgery in relation to early postoperative outcomes in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011097. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011097
 68. Lagergren J., Mattsson F., Lagergren P. Weekday of cancer surgery in relation to prognosis. *Br J Surg.* 2017;104(12):1735–43. DOI: 10.1002/bjs.10612
 69. Henneman D., Dikken J.L., Putter H., Lemmens V.E.P.P., Van der Geest L.G.M., van Hillegersberg R., et al. Centralization of esophagectomy: how far should we go? *Ann Surg Oncol.* 2014;21(13):4068–74. DOI: 10.1245/s10434-014-3873-5
 70. Voeten D.M., Elfrink A.K.E., Gisbertz S.S., Ruurda J.P., van Hillegersberg R., van Berge Henegouwen M.I. Minimally Invasive Oncologic Upper Gastrointestinal Surgery can be Performed Safely on all Weekdays: A Nationwide Cohort Study. *World J Surg.* 2021;45(9):2816–29. DOI: 10.1007/s00268-021-06160-x
 71. Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F., et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
 72. Li Y., Zhao H. Postoperative recurrence of gastric cancer depends on whether the chemotherapy cycle was more than 9 cycles: Based on a retrospective and observational study of follow-up within 3 years of 843 patients. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(5):e28620. DOI: 10.1097/MD.00000000000028620
 73. Fan Y., Liu M., Li S., Yu J., Qi X., Tan F., et al. Surgical and oncological efficacy of laparoscopic-assisted total gastrectomy versus open total gastrectomy for gastric cancer by propensity score matching: a retrospective comparative study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(7):2153–65. DOI: 10.1007/s00432-020-03503-4
 74. Brisinda G., Chiarello M.M., Crocco A., Adams N.J., Fransvea P., Vanella S. Postoperative mortality and morbidity after D2 lymphadenectomy for gastric cancer: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2022;28(3):381–98. DOI: 10.3748/wjg.v28.i3.381
 75. Endo S., Yamatsuji T., Fujiwara Y., Higashida M., Kubota H., Matsumoto H., et al. Prognostic factors for elderly gastric cancer patients who underwent gastrectomy. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):10. DOI: 10.1186/s12957-021-02475-0
 76. Lin M., Chen Q.Y., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Wang J.B., et al. Effect of Preoperative Tumor Under-Staging on the Long-term Survival of Patients Undergoing Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Cancer Res Treat.* 2021;53(4):1123–33. DOI: 10.4143/crt.2020.651
 77. Tan E., Lam S., Han S.P., Storey D., Sandroussi C. Perioperative outcomes and survival in elderly patients aged ≥ 75 years undergoing gastrectomy for gastric cancer: an 18-year retrospective analysis in a single Western centre. *Langenbeck's Arch Surg.* 2021;406(4):1057–69. DOI: 10.1007/s00423-021-02116-w
 78. Long D., Feng Q., Li Z.S., Zhao Y.L., Qian F., Tang B., et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for serosa-invasive gastric cancer: A single-center retrospective cohort study. *Surgery.* 2021;169(6):1486–92. DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.032
 79. Zhang W., Huang Z., Zhang J., Che X. Long-term and short-term outcomes after laparoscopic versus open surgery for advanced gastric cancer: An updated meta-analysis. *J Minim Access Surg.* 2021;17(4):423–34. DOI: 10.4103/jmas.JMAS.219.20
 80. Garbarino G.M., Costa G., Laracca G.G., Castagnola G., Mercantini P., Di Paola M., et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in middle-low-volume centers in Western countries: a propensity score matching analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2020;405(6):797–807. DOI: 10.1007/s00423-020-01951-7

Сведения об авторах

Андреев Дмитрий Анатольевич* — кандидат наук, врач-дерматовенеролог; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: AndreevDA@zdrav.mos.ru;
115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Завьялов Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru;
115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9;
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Information about the authors

Dmitry A. Andreev* — MD, PhD, dermatovenerologist, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department.
Contact information: AndreevDA@zdrav.mos.ru;
115088, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Aleksander A. Zavyalov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist, Head of the Scientific-Clinical Department of the Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department.
Contact information: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru;
115088, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Поступила: 11.03.2022 Принята: 20.09.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 11.03.2022 Accepted: 20.09.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Factors of Organizing Surgical Treatment of Upper Gastrointestinal Cancers and Patient Survival: Real-World Data

Dmitry A. Andreev^{1,*}, Aleksander A. Zavyalov^{1,2}

¹ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

² Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the safety and effectiveness of the method of cold snaring resection with preliminary hydropreparation when removing superficially colorectal epithelial neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm.

Material and methods. The number of complications and disease recurrence after endoscopic excisions by “cold” snaring resection with preliminary hydropreparation of superficially neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm was assessed.

Results. Neoplasms were removed in a single block in 89/122 (72.95 %) cases. Neoplasms with a diameter of 5 to 9 mm were excisions in a single block in 100 % of cases, with a diameter of 9 to 14 mm in 28/30 (93.33 %) cases, with a diameter of 15 to 19 mm in 12/38 (31.57 %) cases. According to the results of a lifetime pathoanatomic examination of the removed material, serrated dysplasia (serrated dysplasia, low grade) was detected in 76 cases; micro vesicular hyperplastic polyps (Hyperplastic polyp, micro vesicular type MVHP) were established in 9 cases; hyperplastic polyps containing goblet cells (Hyperplastic polyp, goblet cell GCHP) were in 5 cases; tubular adenoma with dysplasia (Tubular adenoma, low grade) was in 32 cases. Delayed bleeding and perforation of the intestinal wall, both at the time of resection, and in the delayed period was not observed. No local recurrence was detected in the groups of patients with neoplasms diameters of 5–9 and 10–14 mm. One case of local recurrence was detected in a group of patients with a neoplasms diameter from 15 to 19 mm (1/38 = 2.63 %) and one case in a group with a neoplasms diameter of 20–25 mm (1/5 = 20 %).

Conclusions. Cold endoscopic snaring resection of colorectal epithelial neoplasms with preliminary hydropreparation in the submucosa is a safe and effective method of excisions superficially epithelial neoplasms of the colon with a diameter of 5 to 19 mm.

Key words: colorectal epithelial neoplasm, cold snaring mucosal resection, serrated dysplasia

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Factors of Organizing Surgical Treatment of Upper Gastrointestinal Cancers and Patient Survival: Real-World Data. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-20-30>

Факторы организации хирургического лечения опухолей верхних отделов гастроинтестинального тракта и выживаемость пациентов: данные клинической практики

Д.А. Андреев^{1,*}, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить влияние факторов организации эзофагэктомии и гастрэктомии на прогноз у пациентов в реальной онкологической практике.

Основное содержание. Изучены некоторые факторы организации и оценки хирургического лечения опухолей верхних отделов гастроинтестинального тракта, активно обсуждаемые в индексируемых в PubMed оригинальных статьях. Анализировали итоговые результаты первичных оригинальных зарубежных исследований. Метаанализы и систематические обзоры в анализ не включали. Поиск научных публикаций проводили

с использованием PubMed и Google по следующим ключевым словам: «esophageal cancer», «gastric cancer», «surgical factors», «survival», «prognosis», etc. Временной горизонт поиска охватывал период с 2017 по 2021 г. При необходимости в исследование включали статьи за другие годы. Источники отбирали вручную, фильтры не применяли. Оперативное лечение рака пищевода и желудка является одним из наиболее технически сложных вмешательств, что отражается на клинических исходах у пациентов. Минимально инвазивные методы (лапароскопия и торакоскопия) становятся частью стандартной практики и должны внедряться после структурированного и контролируемого обучения хирургической бригады. Активно изучается практическая применимость новых хирургических технологий на основе роботизированных устройств. Вопросы оптимального планирования работы операционных бригад и определения других факторов, влияющих на результативность и безопасность хирургического лечения, остаются предметом дискуссий хирургов, онкологов, организаторов здравоохранения.

Выводы. Дополнительный мониторинг реальной онкологической практики позволит определить роль множества новых модифицируемых факторов организации онкохирургического лечения. Анализ этих факторов приведет к усовершенствованию действенных стратегий увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов после эзофагэктомии и гастрэктомии.

Ключевые слова: организация здравоохранения, общественное здоровье, показатели качества, рак пищевода, рак желудка, хирургия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Факторы организации хирургического лечения опухолей верхних отделов gastrointestinal тракта и выживаемость пациентов: данные клинической практики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):20–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-20-30>

Introduction

Surgical resection is an essential attribute of the radical treatment of cancer of the esophagus and stomach. The significant risk of recurrence and the low 5-year survival of patients after surgical removal of tumors of the upper gastrointestinal tract suggest the need for further identification of modifiable clinical factors that affect long-term outcomes.

In a number of relevant and authoritative foreign clinical studies, the influence of the weekend factor and the effect of choosing individual days of the week for surgery on the prognosis and survival in common types of malignant tumors (tumors of the esophagus, abdominal neoplasms, oncogynecological diseases, etc.) is discussed [1–5]. For example, the Swedish National Oncology Quality Study suggests that the accuracy and accuracy of surgical technique deteriorates towards the end of the working week. Findings suggesting a lower overall 5-year survival after esophagectomy performed Wednesday–Friday compared to Monday–Tuesday [6].

The effect of weekend hospitalization was reflected in 30-day mortality among patients with gastrointestinal tumors observed in clinics in England and Wales [7, 8]. Similar results on the influence of the choice of the day of the week for elective surgery on the prognosis and development of complications in gastric cancer in China were published by oncologists in 2017 [9].

In contrast, a large population-based cohort study, organized in the Netherlands, did not support the assumption of an association of individual

days of the week with survival in patients with esophageal cancer with a potentially curable clinical profile treated in the national oncology network [10]. Also, there was no statistically significant association between days of the week and outcomes in patients after D2 gastrectomy in Germany [11].

Heated discussions of oncologists and health-care organizers on the issues of optimal planning of the work of surgical teams and the identification of other primary causal factors that affect the effectiveness and safety of surgical treatment of malignant neoplasms do not cease abroad [2, 12–14]. However, there are not enough reports on this topic in the domestic scientific literature.

The aim of the study — to determine the influence of some factors in the organization of esophagectomy and gastrectomy on the prognosis in patients in real oncological practice abroad.

Some factors of organizing and evaluating the surgical treatment of tumors of the upper gastrointestinal tract, actively discussed in original scientific articles indexed in PubMed for 2020–2021, were studied. In this scientific work, the final results of primary original foreign studies were analyzed. Meta-analyses and systematic reviews were not included in the analysis.

Scientific publications were searched using PubMed and the Google system for the following keywords: «esophageal cancer», «gastric cancer», «surgical factors», «survival», «prognosis», etc. The search time horizon covered the period from 2017 to 2021. Sources were selected manually, filters were not applied.

Cancer of the esophagus and stomach are combined into one group due to the general features of treatment and patient care [15]. The use of an endoscope for mucosal resection or submucosal dissection is the preferred surgical technique for early and superficial (exophytic growth) cancer of the esophagus and stomach (T — *in situ*, T1a without multifocal lesions) [16]. Surgical resection is performed for early-stage cancer that is not suitable for endoscopic resection and may be performed to cure [17].

The role of the surgeon, in this case, is to implement the following medical processes: 1) the choice of an appropriate surgical technique by assessing the extent of the tumor, including on the basis of the results of laparoscopy; 2) determining the degree of readiness of the patient in the framework of the implementation of an interdisciplinary approach; 3) performing a surgical operation; 4) taking responsibility for organizing comprehensive medical care in the perioperative period [17].

Despite the general patterns, the algorithms for the organization of surgical treatment, which determine the success of esophagectomy and gastrectomy, have some peculiarities.

Esophagectomy

Surgery is part of the definitive treatment of patients with esophageal cancer in about 25 % of cases [18]. Surgical treatment of esophageal cancer is one of the most technically complex interventions, which naturally affects the clinical outcomes of patients. The immediate and long-term results of treatment after esophagectomy directly depend on many factors. First of all, this is the stage of the disease at the time of surgery (according to the cumulative data, the overall 5-year survival rate after radical treatment rarely exceeds 43 % [19], up to 70 %, about 30 % and not more than 10 % at 0–I, II, III–IV stages, respectively [6]), the morphological structure of the tumor, the presence and severity of concomitant pathology, and much more. It is important to evaluate the impact of a complex of potentially modifiable elements of the organization of oncosurgical care in various healthcare systems on outcomes in patients after esophagectomy.

The choice of method of technical manipulation on the esophagus may affect the outcomes of treatment in patients. Today, minimally invasive methods (laparoscopy and thoracoscopy [20]) become part of standard practice and should be implemented after structured and supervised training of the surgical team [17]. The practical applicability of new surgical technologies based on robotic devices for manipulations in the upper

gastrointestinal tract is being actively studied [21, 22].

Among the latest developments, we should also mention fluorescent laparoscopy, which allows for intraoperative assessment of blood flow. For example, in Germany, since December 2020, the practical use of the Visionsense laparoscope has begun as a standard of care for Ivor-Lewis esophagectomy. Livsmed devices are considered promising (especially for clinics that do not have access to robotics), providing robotic triangulation. The advantages of triangulation are especially evident in lymphadenectomy in anatomically difficult to reach areas and in reconstructions (eg, esophago-gastroanastomosis, esophagojejunostomy).

It must be emphasized that the definitive and reliable benefits of new surgical techniques in terms of survival among patients with esophageal cancer, as well as to establish their clinical and economic characteristics in everyday practice, have yet to be determined. An important role in organizing high-quality work with complex laparoscopic instruments is played by the qualifications and accreditation of specialists [22]. The professional experience of the surgeon is of great importance [23], well-coordinated work of a team of doctors and other healthcare professionals, organization of work processes to ensure the provision of quality medical care.

With the introduction of new surgical techniques, medical organizations are increasingly required to modernize their quality control systems, including updating the so-called criteria and digital standards. In foreign literature (J.Hoepfner et al. (2021) [20]) established innovative quality assessment criteria (indicators) for the diagnosis and surgical treatment of esophageal cancer, allowing the development of effective measures to improve current oncological practice (Table) [20].

Standard surgical treatment for esophageal cancer usually takes several hours to complete. For example, in Sweden, the average duration of an esophagectomy is about 6.5 hours [6].

Can a heavy workload affect the concentration and degree of professional “burnout” of surgeons?

This research question was previously explored in a large population-based cohort study performed in Sweden (J. Lagergren et al., 2016 [6]). Almost all cancer patients ($n = 1799$) after esophagectomy performed between January 1, 1987 and December 31, 2010 and followed up to November 13, 2014 were analyzed. It should be noted that the study was made possible due to the coherence and organization of high-quality work of administrative databases of medical records, specialized national clinical and demographic registers: the Swedish

Table. Indicators of the quality of diagnosis and surgical treatment of esophageal cancer, developed based on the principles of evidence-based medicine (modified and adapted from: J. Hoepfner et al. (2021) [20], Creative Commons Attribution 4.0 International License)

Indicator	Literature	Level of Evidence	Category
Minimum number: ≥ 20 resections/year/clinic	[24–27]	3	Structure
Using chromoendoscopy to detect intraepithelial neoplasia	[28]	1b	Process
Use of deep biopsy methods such as: “deep biopsy”, “bite-on-bite biopsy”	[29, 30]	2a	
Combined EUS examination (possibly with fine needle biopsy) to detect locoregional lymph node metastases	[31, 32]	1b	
Use of PET-CT to identify affected lymph nodes or distant metastases	[33–36]	2a	
Preoperative assessment: – cardiovascular, pulmonary, hepatic and metabolic functions, – compliance (geriatric practice), – nutritional status (BMI, nutritional risk assessment, mini nutritional assessment)	[37–43]	2b	
The use of pre-rehabilitation and accelerated rehabilitation technologies after surgery to improve convalescence	[44–47]	1b	
Perform endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for: – submucosal infiltration <500 μm , – absence of lymphovascular infiltration (L1, V1), – degrees of tumor tissue differentiation $<G3$, – low risk tumors (T1m1-2, T1sm1 “low risk”)	[37], [48–53]	2a	
Performing primary esophagectomy for: – high risk (sub)mucosal tumors (T1a, T1sm1), – submucosal tumors (T1sm2–3), – T2N0 tumors	[54]	3	
Application of the concept of multimodal therapy in T2N+ and T3N0/N+ tumors: – neoadjuvant chemoradiotherapy, – perioperative chemotherapy → and surgical resection	[52–55]	1b	
Use of minimally invasive surgical technique to reduce the severity of complications: – hybrid technology, – completely minimally invasive technique	[56], [57]	1b	
Performing definitive/radical chemoradiotherapy for unresectable tumors or functionally inoperable patients (with the possibility of performing a “rescue resection”)	[58–60]	2a	
– Optimization of intraoperative airway management – Epidural anesthesia	[61, 62]	3	
Structured assessment of complications according to the Esophagectomy Complications Consensus Group	[63, 64]	2b	
Reduction of negative indicators: – mortality, – number of anastomotic leaks/postoperative complications = by treatment in specialized centers	[24–26], [65, 66]	3	Outcome

Cancer Registry, the Swedish Patient Registry, the Swedish Cause of Death Registry.

A comparative analysis of planned esophagectomy performed at the end of the week (Wednesday-Friday) and operations at the beginning of the week (Monday-Tuesday) showed a higher 5-year

mortality from all causes and from the progression of the tumor process when performing operations on the final days of the working week (Hazard Ratio [HR]: 1.13, 95 % CI, 1.01–1.26 and 1.15, 95 % CI, 1.02–1.29, respectively).

When studying the effect for each of the 5 working days, the value of the HR increased from Wednesday to Thursday and then to Friday. Compared with operations on Monday, esophagectomy performed on Friday resulted in an increase in all-cause and disease-related mortality by 46 % and 44 %, respectively (hazard ratio ≤ 1.46 , 95 % CI, 1.15–1.85 and hazard ratio ≤ 1.44 , 95 % CI, 1.13–1.84) [6]. This was the first study to show an association between the days of the week scheduled for surgery and long-term patient survival.

Additional analysis showed no association of working days with 30-day postoperative mortality and reoperation rates [67]. Thus, the found correlation of the working days choice factor with the long-term forecast was not explained by the influence of short-term outcomes. This indicated the presence of other hypothetical factors, for example, fatigue of surgeons, which probably causes a negative impact on the adequacy of the level of tumor dissection in the late postoperative stages. And, accordingly, increasing the risk of local recurrence

The findings were supported by the results of subsequent studies (included between January 1997 and December 31, 2014) by Lagergren et al., published in 2017, in which the planning of operations for cancer of the esophagus and stomach on the last days of the working week (Thursday or Friday) was associated with an increase in the HR for fatal outcomes. Comparing the outcome of surgery for esophageal and gastric cancer on Friday with surgery on Monday, the adjusted hazard ratio for cancer death was 1.57 (95 % CI, 1.31–1.88). In a separate analysis, for esophageal cancer and gastric cancer, the hazard ratios were 1.45 (0.87–2.39) and 1.70 (1.38–2.09), respectively. The Kaplan–Meier 5-year survival curves also differed depending on the chosen day of surgery [68].

Swedish scientists at the initial stage suggested that the revealed effect was partly due to the excessive level of centralization of oncological care. According to the authors, in the conditions of high-flow centers, surgeons are forced to perform complex, extensive operations (esophagectomy) throughout the entire working week. Thus, it is possible that the attention and accuracy of surgeons' actions decreased by the end of the working week. Another explanation was the lack of medical personnel or the lack of experience of surgeons on duty on weekends. Researchers recommend considering scheduling extensive surgeries for the start of the workweek [6].

Interestingly, J. Lagergren et al. (2017) found effects of working day selection on long-term

prognosis in cohorts of patients with other gastrointestinal tumors, but did not find them for a number of common tumors (breast cancer, prostate cancer, etc. [68]). Because of these observations, clinicians are debating the need to review the evidence base to develop or update recommendations for scheduling surgical teams in cancer centers. J. Lagergren et al. did not reach an unequivocal and convincing conclusion about the causes of the observed phenomena, although they believe that the patterns found can be extended to other countries with a Swedish-style model for organizing cancer care.

A similar study by E. Visser et al. (2017) (covering 2005–2013) in the Dutch health care system found no association between days of the workweek and long-term outcomes in patients after esophagectomy [10].

E. Visser et al. emphasize that the results obtained in the J. Lagergren et al. studies are unlikely to be explained by over-centralization of cancer care. Measures for centralization [69] and an increase in the flow of patients lead to good, positive results (in the Netherlands, at least 20 esophagectomy are performed in each centralized clinic per year): high professionalism and extensive experience of all medical specialists, proven specialization and certification in gastrointestinal surgery, adaptation of surgeons to increased workloads and complex work regimes [10]. In addition, it is likely that short-term outcomes in patients better reflect the skill of surgeons and the quality of surgical treatment, and they did not depend on the planned day of surgery in the studies cited.

With the development of medical technologies in routine clinical practice, there is a natural transition to the use of minimally invasive surgical approaches. Randomized controlled trials (RCTs) and meta-analysis suggest that minimally invasive esophagectomy is likely associated with better long-term survival, although more evidence needs to be obtained from studies with larger patient cohorts [12].

In the Dutch population study D.M. Voeten et al. (2021) [70] the question was again raised about the association of the factor of choosing the day of elective surgery with the results of surgical treatment, but on the basis of a minimally invasive technique. We analyzed 4102 cases of minimally invasive interventions for tumors of the upper gastrointestinal tract (2968 patients with esophageal cancer and 1134 patients with gastric cancer). The minimally invasive technique is the standard of care in the Netherlands. The use of such a technique in the era of centralization (short-term outcomes: 30-day mortality, 30-day readmission rate, length of stay in the intensive

care unit, complication rate, composite quality assessment criterion — “textbook outcome”, etc.) has not been associated with the choice of the day of the operation. A definite advantage of the D.M. Voeten et al. study design [70] began to take into account the factor of variability in the frequency of operations on the days of the week between clinics.

Gastrectomy

At the present stage, significant progress has been made in the early diagnosis of gastric carcinomas, due to the improvement of the methodological approach and the updating of endoscopic equipment. However, the results of treatment of malignant neoplasms of the stomach remain unsatisfactory. Medical researchers around the world are searching for potentially modifiable factors that affect prognosis with the ultimate goal of improving the life expectancy of patients with gastric cancer [71]. For example, in a recent study by Y. Li et al. (2022) [72], it is emphasized that a combination of factors such as the stage of the disease according to the TNM system at the time of diagnosis, the number of cycles of chemotherapy are closely associated with the risk of postoperative recurrence during the follow-up period for gastric cancer over 3 years.

A wide range of studies have examined a variety of factors that determine mortality rates and the development of complications in patient populations after gastrectomy [73–77]. It has been shown that minimally invasive laparoscopic interventions are beneficial in terms of short-term outcomes and long-term survival as an alternative to the “open technique” in certain circumstances in the surgical treatment of patients with gastric cancer [78]. However, a significant proportion of researchers believe that additional research is needed to finally establish all the possible advantages or disadvantages of innovative surgical approaches compared to common classical techniques [79, 80].

Some factors of planning the work of the operating team with a possible impact on the prognosis in patients have been identified. Chinese clinicians (Li et al 2017) found a hypothetical effect of planning the day of the week (for surgery) on the development of postoperative complications and long-term survival [9]. It was found that patients who underwent gastrectomy on the last weekdays of the week (Wednesday–Friday) are more at risk of developing postoperative complications. The choice of a day from the chain of days of the working week for the operation was one of the independent indicators of the prognosis in cancer

patients after surgical treatment of gastric cancer (Figure). However, in the group of patients with complications, the effect of choosing the day of surgery was statistically significantly weaker.

Surgical treatment of gastric cancer in the early stages (I–II) in Chinese patients led to a lower incidence of complications, relapses and a better prognosis if it was planned at the beginning of the working week in conditions of good patient preparedness. Thus, according to Chinese researchers, proper planning of the operating room and high-quality perioperative management of the patient can help reduce the proportion of postoperative complications and improve prognosis.

The observations of Chinese specialists were not confirmed in the observational study by F. Berlth et al. (2018) [11] (analyzed data for the period from June 1996 to April 2016), carried out on the basis of data from surgical treatment of gastric adenocarcinoma (total resection or subtotal resection with D2-lymphadenectomy) at the University Hospital of Cologne. A total of 460 patients were included in the analysis, 71 % men and 29 % women. The average age was 65 years. The distribution by day of the week was the same and ranged from 86 cases (Wednesday) to 96 cases (Tuesday).

Survival analyzes between relatively clinically homogeneous samples of patients did not reveal any association of days of the week (Mon/Tue versus Wed/Thu/Fri) with outcome measures ($p = 0.863$; $p = 0.30$, respectively). Treatment outcomes did not differ in terms of mortality during the first 90 days after surgery ($p = 0.948$).

Thus, the German study, although performed on the basis of data from one center, did not prove the presence of a statistically significant effect of the factor of planning the day of the week for performing gastrectomy on treatment outcomes in patients with gastric adenocarcinoma. This study also demonstrated that hypothetical factors such as variability in the experience of the operating team and the quality of the surgical technique practiced on different days of the week, including weekends, may not be reflected in patient outcomes after gastrectomy performed at the University of Cologne.

However, given the limitations of this single-centre analysis, F. Berlth et al. argued in favor of conducting larger cohort studies in the German healthcare system to confirm findings before making final adjustments to clinical guidelines [11].

Conclusion

In general, the current data of the scientific literature indicate the critical importance of the qualifications of the operating team in the chain of factors that determine the immediate prognosis

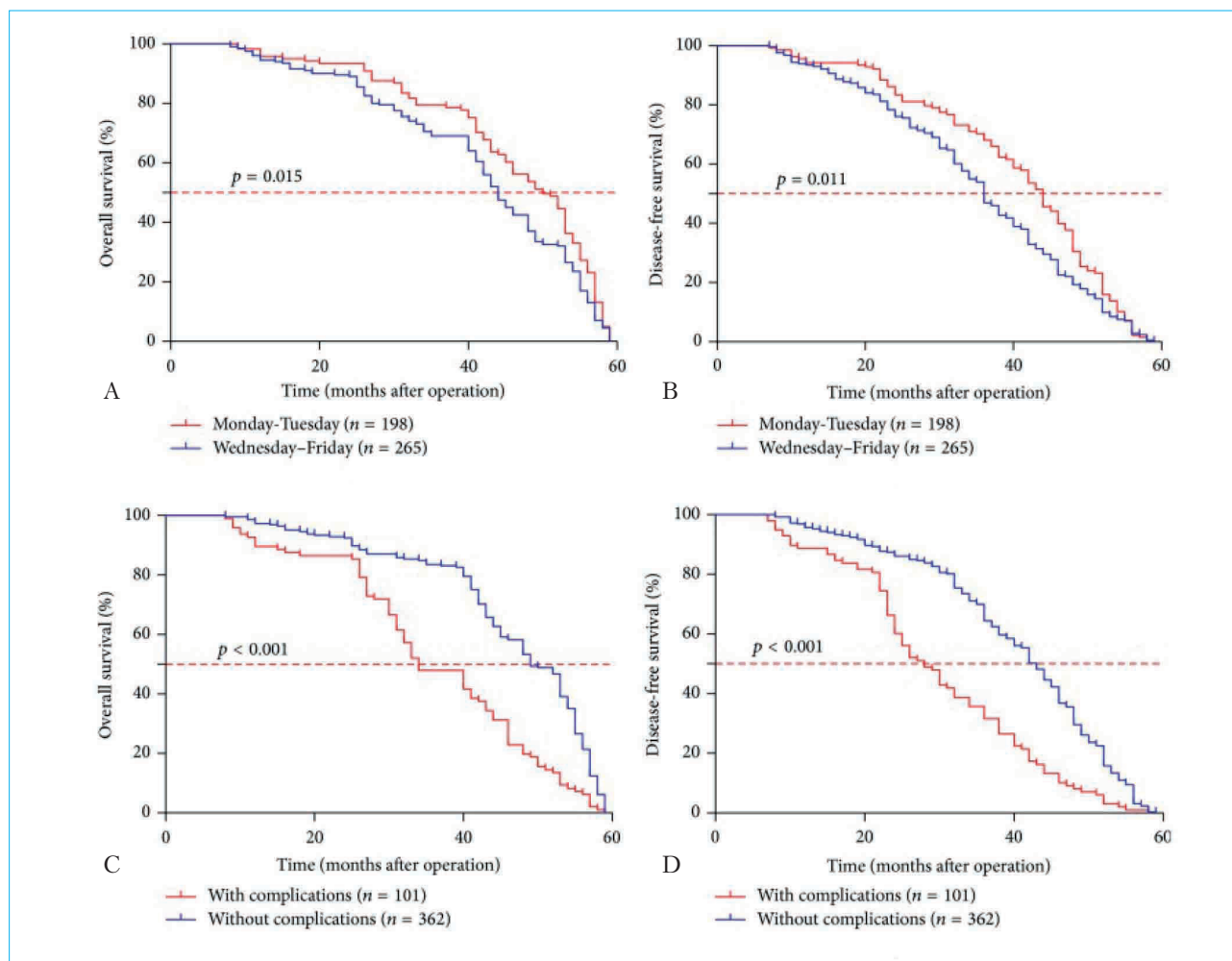


Fig. Influence of the factor of choosing the day of the week for elective gastrectomy and the factor of development of postoperative complications on the overall life expectancy and disease-free survival. Five-year overall survival and disease-free survival were statistically significantly lower in patients operated on Wednesday-Friday compared with Monday and Tuesday (A, B). Patients with postoperative complications had significantly lower OS and disease-free survival than patients without complications (C, D) (adapted from: R. Li et al., 2017 [9], Creative Commons Attribution 4.0 International licence)

in patients after esophagectomy and gastrectomy. Randomized clinical trials comparing different surgical approaches also infrequently reveal significant differences in long-term prognosis in patients after surgical treatment of tumors of the upper gastrointestinal tract. Currently, the operation performed by a highly qualified, experienced surgeon improves the chances of curing cancer and reduces the influence of factors caused by the surgical technology used [12]. It is possible that some particular factors directly related to the professional activities of surgeons (workload, qualifications, age and experience, etc.) may seem to have a greater influence on life expectancy in these patients [12].

It should be noted that the publications, as a rule, provide conflicting information about the association between the choice of the day of the

working week for surgical treatment and survival in patients with malignant neoplasms. The discussed results of clinical observations may depend on the national characteristics of the healthcare systems of specific countries, regional ways of organizing high-tech oncological care, the level of its centralization, accreditation of specialists, the availability of certain resources in a medical institution, and a number of other circumstances.

It is necessary to conduct further clinical studies and study data from real oncological practice (for example, administrative databases and specialized cancer registries) to establish the role of the whole set of modifiable factors in the organization of oncosurgical treatment in ensuring long-term survival of patients after esophagectomy and gastrectomy.

References / Литература

1. Uemura S., Endo H., Ichihara N., Miyata H., Maeda H., Hasegawa H., et al. Day of surgery and mortality after pancreatoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29(7):778–84. DOI: 10.1002/jhbp.1043
2. Groes-Kofoed N., Hasselgren E., Björne H., Johansson H., Falconer H., Salehi S. Surgery performed later in the week is associated with inferior survival in advanced ovarian cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2021;60(11):1513–9. DOI: 10.1080/0284186X.2021.1970221
3. Palsdottir K., Joneborg U., Hasselgren E., Johansson H., Salehi S. Surgery performed later in the week is associated with failure to achieve complete radical surgical resection in advanced ovarian cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2020;59(7):760–5. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1726456
4. Huijts D.D., Guicherit O.R., Dekker J.W.T., van Groningen J.T., van Bodegom-Vos L., Bastiaannet E., et al. Do Outcomes in Elective Colon and Rectal Cancer Surgery Differ by Weekday? An Observational Study Using Data From the Dutch ColoRectal Audit. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):821–8. DOI: 10.6004/jncn.2018.7282
5. Njølstad T.S., Werner H.M., Marcickiewicz J., Tingulstad S., Staff A.C., Oddenes K., et al. Late-week surgical treatment of endometrial cancer is associated with worse long-term outcome: Results from a prospective, multicenter study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182223. DOI: 10.1371/journal.pone.0182223
6. Lagergren J., Mattsson F., Lagergren P. Weekday of Esophageal Cancer Surgery and Its Relation to Prognosis. *Ann Surg.* 2016;263(6):1133–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001324
7. Roberts S.E., John A., Lewis K.E., Brown J., Lyons R.A., Williams J.G. Weekend admissions and mortality for major acute disorders across England and Wales: record linkage cohort studies. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):619. DOI: 10.1186/s12913-019-4286-8
8. Roberts S.E., Brown T.H., Thorne K., Lyons R.A., Akbari A., Napier D.J., et al. Weekend admission and mortality for gastrointestinal disorders across England and Wales. *Br J Surg.* 2017;104(12):1723–34. DOI: 10.1002/bjs.10608
9. Li R., Leng A.M., Liu T., Zhou Y.W., Zeng J.X., Liu X.M., et al. Weekday of Surgery Affects Postoperative Complications and Long-Term Survival of Chinese Gastric Cancer Patients after Curative Gastrectomy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5090534. DOI: 10.1155/2017/5090534
10. Visser E., van Rossum P.S.N., Verhoeven R.H.A., Ruurda J.P., van Hillegersberg R. Impact of Weekday of Esophagectomy on Short-term and Long-term Oncological Outcomes: A Nationwide Population-based Cohort Study in the Netherlands. *Ann Surg.* 2017;266(1):76–81. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001909
11. Berlth F., Messerle K., Plum P.S., Chon S.H., von Ambüen J., Hohn A., et al. Impact of the Weekday of Surgery on Outcome in Gastric Cancer Patients who Underwent D2-Gastrectomy. *World J Surg.* 2018;42(6):1811–18. DOI: 10.1007/s00268-017-4398-4
12. Markar S.R., Lagergren J. Surgical and Surgeon-Related Factors Related to Long-Term Survival in Esophageal Cancer: A Review. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(3):718–23. DOI: 10.1245/s10434-019-07966-9
13. Chiou L.J., Chen H.M., Pan L.F., Lee C.C. Holiday ratio of hospitalization and 30-day readmission rates among cancer patients after major surgery. *Cancer Med.* Published online December 2021. DOI: 10.1002/cam4.4482
14. Jackson V., Al-Ameri M., Sartipy U. Weekday and Survival After Pulmonary Resections for Lung Cancer: A Swedish Nationwide Cohort Study. *Chest.* 2018;153(5):1284–6. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.022
15. Allum W. ECCO essential requirements for quality cancer care for oesophageal and gastric cancer: Defining how to organise care. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2018;44(4):379–80. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.009
16. Habbous S., Yermakhanova O., Forster K., Hollo-way C.M.B., Darling G. Variation in Diagnosis, Treatment, and Outcome of Esophageal Cancer in a Regionalized Care System in Ontario, Canada. *JAMA Netw open.* 2021;4(9):e2126090. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26090
17. Allum W., Lordick F., Alsina M., Andritsch E., Ba-Ssalamah A., Beishon M., et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:179–93. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.019
18. NHS. National Oesophago-Gastric Cancer Audit–2016. Annual Report. Published 2016. Accessed February 11, 2022. URL: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20180328130148tf_/http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB21561
19. Hoefnagel S.J.M., Boonstra J.J., Russchen M.J.A.M., Krishnadath K.K. Towards Personalized Treatment Strategies for Esophageal Adenocarcinoma; A Review on the Molecular Characterization of Esophageal Adenocarcinoma and Current Research Efforts on Individualized Curative Treatment Regimens. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4881. DOI: 10.3390/cancers13194881
20. Hoepfner J., Plum P.S., Buhr H., Gockel I., Lorenz D., Ghadimi M., et al. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – Qualitätsindikatoren für Diagnostik und Therapie. *Der Chirurg.* 2021;92(4):350–60. DOI: 10.1007/s00104-020-01267-8
21. Krüger C.M., Rückbeil O., Sebestyen U., Schlick T., Kürbis J., Riediger H. DeRAS I – deutsche Situation der robotisch assistierten Chirurgie – eine Online-Survey-Studie. *Der Chirurg.* 2021;92(12):1107–13. DOI: 10.1007/s00104-021-01404-x
22. Schmidt T., Babic B., Bruns C.J., Fuchs H.F. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – neue Technologien, moderne Konzepte. *Der Chirurg.* 2021;92(12):1100–6. DOI: 10.1007/s00104-021-01525-3
23. Rustgi A.K., El-Serag H.B. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2499–509. DOI: 10.1056/NEJMra1314530
24. Busweiler L.A.D., Wijnhoven B.P.L., van Berge Henegouwen M.I., Henneman D., van Grieken N.C.T., Wouters M.W.J.M., et al. Early outcomes from the Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit. *Br J Surg.* 2016;103(13):1855–63. DOI: 10.1002/bjs.10303
25. Kjaer D.W., Larsson H., Svendsen L.B., Jensen L.S. Changes in treatment and outcome of oesophageal cancer in Denmark between 2004 and 2013. *Br J Surg.* 2017;104(10):1338–45. DOI: 10.1002/bjs.10586
26. Nimptsch U., Peschke D., Mansky T. [Minimum Case-load Requirements and In-hospital Mortality: Observational Study using Nationwide Hospital Discharge Data from 2006 to 2013]. *Gesundheitswes (Bundesverband der Ärzte des Öffentl Gesundheitsdienstes).* 2017;79(10):823–34 [in German]. DOI: 10.1055/s-0042-100731
27. Nimptsch U., Haist T., Krautz C., Grützmann R., Mansky T., Lorenz D. Hospital Volume, In-Hospital Mortality, and Failure to Rescue in Esophageal Surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(47):793–800. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0793
28. Qumseya B.J., Wang H., Badie N., Uzomba R.N., Parasa S., White D.L., et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2013;11(12):1562. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.017
29. Tae H.J., Lee H.L., Lee K.N., Jun D.W., Lee O.Y., Han D.S., et al. Deep biopsy via endoscopic submucosal dissection in upper gastrointestinal subepithelial tumors: a prospective study. *Endoscopy.* 2014;46(10):845–50. DOI: 10.1055/s-0034-1377627

30. Ji J.S., Lee B.I., Choi K.Y., Kim B.W., Choi H., Huh M., et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):101–5. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.2.101
31. Thosani N., Singh H., Kapadia A., Ochi N., Lee J.H., Ajani J., et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):242–53. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.016
32. Puli S.R., Reddy J.B., Bechtold M.L., Antillon D., Ibdah J.A., Antillon M.R. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479–90. DOI: 10.3748/wjg.14.1479
33. Heeren P.A.M., Jager P.L., Bongaerts F., van Dullemen H., Sluiter W., Plukker J.T.M. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004;45(6):980–7.
34. Flamen P., Lerut A., Van Cutsem E., De Wever W., Peeters M., Stroobants S., et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000;18(18):3202–10. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.18.3202
35. Barber T.W., Duong C.P., Leong T., Bressel M., Drummond E.G., Hicks R.J. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med.* 2012;53(6):864–71. DOI: 10.2967/jnumed.111.101568
36. Noble F., Bailey D., Tung K., Byrne J.P. Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clin Radiol.* 2009;64(7):699–705. DOI: 10.1016/j.crad.2009.03.003
37. Porschen R., Fischbach W., Gockel I., Hollerbach S., Hölscher A., Jansen P.L., et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(3):336–418. DOI: 10.1055/a-0833-5712
38. Lagarde S.M., Maris A.K.D., de Castro S.M.M., Busch O.R.C., Obertop H., van Lanschot J.J.B. Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2007;94(12):1521–6. DOI: 10.1002/bjs.5850
39. Awdeh H., Kassak K., Sfeir P., Hatoum H., Bitar H., Husari A. The SF-36 and 6-Minute Walk Test are Significant Predictors of Complications After Major Surgery. *World J Surg.* 2015;39(6):1406–12. DOI: 10.1007/s00268-015-2961-4
40. Pfirrmann D., Simon P., Mehdorn M., Hänsig M., Stehr S., Selig L., et al. [Preconditioning prior to visceral oncological surgery: A paradigm shift in visceral surgery?]. *Chirurg.* 2018;89(11):896–902. German. DOI: 10.1007/s00104-018-0709-z
41. Moyes L.H., McCaffery C.J., Carter R.C., Fullarton G.M., Mackay C.K., Forshaw M.J. Cardiopulmonary exercise testing as a predictor of complications in oesophagogastric cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(2):125–30. DOI: 10.1308/003588413x13511609954897
42. Weimann A., Breitenstein S., Breuer J.P., Gabor S.E., Holland-Cunz S., Kemen M., et al. [Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine]. *Chirurg.* 2014;85(4):320–6. German. DOI: 10.1007/s00104-014-2737-7
43. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–63. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957
44. Dettling D.S., van der Schaaf M., Blom R.L.G.M., Nollet F., Busch O.R.C., van Berge Henegouwen M.I. Feasibility and effectiveness of pre-operative inspiratory muscle training in patients undergoing oesophagectomy: a pilot study. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther.* 2013;18(1):16–26. DOI: 10.1002/pri.1524
45. van Adrichem E.J., Meulenbroek R.L., Plukker J.T.M., Groen H., van Weert E. Comparison of two preoperative inspiratory muscle training programs to prevent pulmonary complications in patients undergoing esophagectomy: a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(7):2353–60. DOI: 10.1245/s10434-014-3612-y
46. Low D.E., Allum W., De Manzoni G., Ferri L., Immanuel A., Kuppusamy M., et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 2019;43(2):299–330. DOI: 10.1007/s00268-018-4786-4
47. Liao G., Zhao Z., Yang H., Chen M., Li X. Can Prognostic Nutritional Index be a Prediction Factor in Esophageal Cancer? A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2020;72(2):187–93. DOI: 10.1080/01635581.2019.1631859
48. Plum P.S., Hölscher A.H., Pacheco Godoy K., Schmidt H., Berth F., Chon S.H., et al. Prognosis of patients with superficial T1 esophageal cancer who underwent endoscopic resection before esophagectomy—A propensity score-matched comparison. *Surg Endosc.* 2018;32(9):3972–80. DOI: 10.1007/s00464-018-6139-7
49. Bouchard P., Molina J.C., Cools-Lartigue J., Spicer J., Mueller C.L., Ferri L.E. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Adenocarcinoma: A North American Perspective. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2019;23(6):1087–94. DOI: 10.1007/s11605-018-04093-w
50. Suzuki G., Yamazaki H., Aibe N., Masui K., Sasaki N., Shimizu D., et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):246. DOI: 10.1186/s13014-018-1195-7
51. Gockel I., Hoffmeister A. Endoscopic or Surgical Resection for Gastro-Esophageal Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(31-32):513–9. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0513
52. Zeki S.S., Bergman J.J., Dunn J.M. Endoscopic management of dysplasia and early oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;36–37:27–36. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.11.003
53. Pech O., Bollschweiler E., Manner H., Leers J., Ell C., Hölscher A.H. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg.* 2011;254(1):67–72. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6
54. Reeh M., Nentwich M.F., Asani S., Uzunoglu F.G., Bockhorn M., Sauter G., et al. Locally advanced esophageal carcinoma: is there still a role of surgery alone without neoadjuvant treatment? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2015;19(4):587–593. DOI: 10.1007/s11605-015-2762-y
55. van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B., Steyerberg E.W., Henegouwen M.I. van B., Wijnhoven B.P.L., et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088
56. Mariette C., Markar S., Dabakuyo-Yonli T.S., Meunier B., Pezet D., Collet D., et al. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg.* 2020;271(6):1023–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003559
57. Straatman J., van der Wielen N., Cuesta M.A., Daams F., Roig Garcia J., Bonavina L., et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg.* 2017;266(2):232–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002171
58. Ariga H., Nemoto K., Miyazaki S., Yoshioka T., Oga-wa Y., Sakayauchi T., et al. Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective sur-

- gery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(2):348–56. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.086
59. Levinsky N.C., Wima K., Morris M.C., Ahmad S.A., Shah S.A., Starnes S.L., et al. Outcome of delayed versus timely esophagectomy after chemoradiation for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(6):2555–66. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.169
 60. Markar S.R., Karthikesalingam A., Penna M., Low D.E. Assessment of short-term clinical outcomes following salvage esophagectomy for the treatment of esophageal malignancy: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):922–31. DOI: 10.1245/s10434-013-3364-0
 61. Lorimer P.D., Motz B.M., Boselli D.M., Reames M.K., Hill J.S., Salo J.C. Quality Improvement in Minimally Invasive Esophagectomy: Outcome Improvement Through Data Review. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(1):177–87. DOI: 10.1245/s10434-018-6938-z
 62. Durkin C., Schisler T., Lohser J. Current trends in anesthesia for esophagectomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):30–5. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000409
 63. van der Werf L.R., Busweiler L.A.D., van Sandick J.W., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P.L. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2020;271(6):1095–101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003210
 64. Low D.E., Alderson D., Cecconello I., Chang A.C., Darling G.E., D'Journo X.B., et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262(2):286–94. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001098
 65. Low D.E., Kuppusamy M.K., Alderson D., Cecconello I., Chang A.C., Darling G., et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg.* 2019;269(2):291–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002611
 66. Schmidt H.M., Gisbertz S.S., Moons J., Rouvelas I., Kauppi J., Brown A., et al. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg.* 2017;266(5):814–21. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002445
 67. Lagergren J., Mattsson F., Lagergren P. Weekday of oesophageal cancer surgery in relation to early postoperative outcomes in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011097. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011097
 68. Lagergren J., Mattsson F., Lagergren P. Weekday of cancer surgery in relation to prognosis. *Br J Surg.* 2017;104(12):1735–43. DOI: 10.1002/bjs.10612
 69. Henneman D., Dikken J.L., Putter H., Lemmens V.E.P.P., Van der Geest L.G.M., van Hilleberg R., et al. Centralization of esophagectomy: how far should we go? *Ann Surg Oncol.* 2014;21(13):4068–74. DOI: 10.1245/s10434-014-3873-5
 70. Voeten D.M., Elfrink A.K.E., Gisbertz S.S., Ruurda J.P., van Hilleberg R., van Berge Henegouwen M.I. Minimally Invasive Oncologic Upper Gastrointestinal Surgery can be Performed Safely on all Weekdays: A Nationwide Cohort Study. *World J Surg.* 2021;45(9):2816–29. DOI: 10.1007/s00268-021-06160-x
 71. Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F., et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
 72. Li Y., Zhao H. Postoperative recurrence of gastric cancer depends on whether the chemotherapy cycle was more than 9 cycles: Based on a retrospective and observational study of follow-up within 3 years of 843 patients. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(5):e28620. DOI: 10.1097/MD.00000000000028620
 73. Fan Y., Liu M., Li S., Yu J., Qi X., Tan F., et al. Surgical and oncological efficacy of laparoscopic-assisted total gastrectomy versus open total gastrectomy for gastric cancer by propensity score matching: a retrospective comparative study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(7):2153–65. DOI: 10.1007/s00432-020-03503-4
 74. Brisinda G., Chiarello M.M., Crocco A., Adams N.J., Fransvea P., Vanella S. Postoperative mortality and morbidity after D2 lymphadenectomy for gastric cancer: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2022;28(3):381–98. DOI: 10.3748/wjg.v28.i3.381
 75. Endo S., Yamatsuji T., Fujiwara Y., Higashida M., Kubota H., Matsumoto H., et al. Prognostic factors for elderly gastric cancer patients who underwent gastrectomy. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):10. DOI: 10.1186/s12957-021-02475-0
 76. Lin M., Chen Q.Y., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Wang J.B., et al. Effect of Preoperative Tumor Under-Staging on the Long-term Survival of Patients Undergoing Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Cancer Res Treat.* 2021;53(4):1123–33. DOI: 10.4143/crt.2020.651
 77. Tan E., Lam S., Han S.P., Storey D., Sandroussi C. Perioperative outcomes and survival in elderly patients aged ≥75 years undergoing gastrectomy for gastric cancer: an 18-year retrospective analysis in a single Western centre. *Langenbeck's Arch Surg.* 2021;406(4):1057–69. DOI: 10.1007/s00423-021-02116-w
 78. Long D., Feng Q., Li Z.S., Zhao Y.L., Qian F., Tang B., et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for serosa-invasive gastric cancer: A single-center retrospective cohort study. *Surgery.* 2021;169(6):1486–92. DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.032
 79. Zhang W., Huang Z., Zhang J., Che X. Long-term and short-term outcomes after laparoscopic versus open surgery for advanced gastric cancer: An updated meta-analysis. *J Minim Access Surg.* 2021;17(4):423–34. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_219_20
 80. Garbarino G.M., Costa G., Laracca G.G., Castagnola G., Mercantini P., Di Paola M., et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in middle-low-volume centers in Western countries: a propensity score matching analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2020;405(6):797–807. DOI: 10.1007/s00423-020-01951-7

Information about the authors

Dmitry A. Andreev* — MD, PhD, dermatovenerologist, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department.
Contact information: AndreevDA@zdrav.mos.ru;
115088, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Aleksander A. Zavyalov — Dr. Sci. (Med.), Sciences, Professor, Oncologist, Head of the Scientific-Clinical Department of the Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department.
Contact information: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru;
115088, Moscow, Sharikopodshipnikovskaya str., 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Сведения об авторах

Андреев Дмитрий Анатольевич* — кандидат наук, врач-дерматовенеролог; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: AndreevDA@zdrav.mos.ru;
115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Завьялов Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы.
Контактная информация: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru;
115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Submitted: 11.03.2022 Accepted: 20.09.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 11.03.2022 Принята: 20.09.2022 Опубликовано: 30.12.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Метод «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении эпителиальных новообразований толстой кишки через эндоскоп

Ю.С. Сигаева^{1,*}, Е.В. Токаренко¹, А.Ю. Булатов¹, А.С. Борисов¹, Е.Д. Федоров^{2,3}

¹ ООО «РН — Современные технологии», Геленджик, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: провести анализ безопасности и эффективности применения метода «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении плоских эпителиальных новообразований толстой кишки диаметром от 5 до 25 мм.

Материал и методы. Была выполнена оценка количества осложнений и рецидивов новообразований после эндоскопического удаления 122 эпителиальных новообразований толстой кишки у 98 пациентов методом «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой плоских новообразований диаметром от 5 до 25 мм.

Результаты. Единым блоком новообразования были удалены в 89/122 (72,95 %) случаев. Новообразования диаметром от 5 до 9 мм удалялись единым блоком в 100 % случаев, диаметром от 9 до 14 мм — в 28/30 (93,33 %) случаев, диаметром от 15 до 19 мм — в 12/38 (31,57 %) случаев. По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования удаленного материала, согласно 5-му изданию Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019 г.), в 76 случаях была выявлена зубчатая дисплазия легкой степени (serrated dysplasia, low grade); в 9 случаях установлены микровезикулярные гиперпластические полипы (Hyperplastic polyp, microvesicular type MVHP); в 5 случаях — гиперпластические полипы, содержащие бокаловидные клетки (Hyperplastic polyp, goblet cell); в 32 случаях — тубулярная аденома с легкой дисплазией (Tubular adenoma, low grade). Отсроченного кровотечения и перфорации стенки кишки как в момент выполнения резекции, так и в отсроченный период не наблюдалось. В группах пациентов с диаметром новообразований 5–9 и 10–14 мм местного рецидива выявлено не было. Один случай местного рецидива был выявлен в группе пациентов с диаметром новообразований от 15 до 19 мм (1/38, что составило 2,63 %) и один случай в группе с диаметром новообразований 20–25 мм (1/5, что составило 20 %).

Выводы. «Холодная» эндоскопическая петлевая резекция эпителиальных новообразований толстой кишки с предварительной гидропрепаровкой в подслизистом слое является безопасным и эффективным методом удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки диаметром от 5 до 19 мм.

Ключевые слова: эпителиальные новообразования толстой кишки, «холодная» резекция слизистой оболочки, зубчатая дисплазия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сигаева Ю.С., Токаренко Е.В., Булатов А.Ю., Борисов А.С., Федоров Е.Д. Метод «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении эпителиальных новообразований толстой кишки через эндоскоп. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):31–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-31-39>

The Method of “Cold” Snaring Mucosa Resection with Preliminary Hydro-Preparation for the Removal of Colorectal Epithelial Neoplasms through an Endoscope

Yulia S. Sigaeva^{1,*}, Evgeny V. Tokarenko¹, Alexei Y. Bulatov¹, Alexei S. Borisov¹, Evgeny D. Fedorov^{2,3}

¹ “RN — Modern Technologies”, Gelendzhik, Russian Federation

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the safety and effectiveness of the method of cold snaring resection with preliminary hydropreparation when removing superficially colorectal epithelial neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm.

Material and methods. The number of complications and disease recurrence after endoscopic excisions by “cold” snaring resection with preliminary hydropreparation of superficially neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm was assessed.

Results. Neoplasms were removed in a single block in 89/122 (72.95 %) cases. Neoplasms with a diameter of 5 to 9 mm were excisions in a single block in 100 % of cases, with a diameter of 9 to 14 mm in 28/30 (93.33 %) cases, with a diameter of 15 to 19 mm in 12/38 (31.57 %) cases. According to the results of a lifetime pathoanatomic examination of the removed material, serrated dysplasia (serrated dysplasia, low grade) was detected in 76 cases; micro vesicular hyperplastic polyps (Hyperplastic polyp, micro vesicular type MVHP) were established in 9 cases; hyperplastic polyps containing goblet cells (Hyperplastic polyp, goblet cell GCHP) were in 5 cases; tubular adenoma with dysplasia (Tubular adenoma, low grade) was in 32 cases. Delayed bleeding and perforation of the intestinal wall, both at the time of resection, and in the delayed period was not observed. No local recurrence was detected in the groups of patients with neoplasms diameters of 5–9 and 10–14 mm. One case of local recurrence was detected in a group of patients with a neoplasms diameter from 15 to 19 mm (1/38 = 2.63 %) and one case in a group with a neoplasms diameter of 20–25 mm (1/5 = 20 %).

Conclusions. Cold endoscopic snaring resection of colorectal epithelial neoplasms with preliminary hydropreparation in the submucosa is a safe and effective method of excisions superficially epithelial neoplasms of the colon with a diameter of 5 to 19 mm.

Key words: colorectal epithelial neoplasm, cold snaring mucosal resection, serrated dysplasia

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sigaeva Yu.S., Tokarenko E.V., Bulatov A.Y., Borisov A.S., Fedorov E.D. The Method of “Cold” Snaring Mucosa Resection with Preliminary Hydro-Preparation for the Removal of Colorectal Epithelial Neoplasms through an Endoscope. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):31–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-31-39>

Введение

Накопление клинического опыта и непрерывное развитие технических возможностей эндоскопического оборудования позволяют успешно удалять эпителиальные новообразования толстой кишки различных размеров, локализации и степени дисплазии малоинвазивными эндоскопическими методами. Выбор метода удаления зависит от многих факторов: типа и размеров новообразования, его морфологической оценки, опыта оператора, технической обеспеченности. В настоящее время уделяется большое внимание определению оптимальных методов удаления эпителиальных новообразований, особенно в амбулаторной повседневной практике.

В настоящее время наиболее распространенным эндоскопическим методом удаления эпителиальных плоских новообразований толстой кишки и новообразований на широком основании размером от 3 до 9 мм является методика «холодной» полипэктомии. В силу простоты выполнения, относительно низкой стоимости и низкого процента отсроченных осложнений метод широко применяется в практике в последние годы. Он включен в клинические рекомендации Европейского эндоскопического общества (ESGE) и Американского эндоскопического общества (ASGE) [1, 2]. В Проекте рекомендаций Российского эндоскопического общества для врачей-эндоскопистов от 2013 г. также рекомендован метод «холодной» полипэктомии практически как метод выбора при удалении миниатюрных (3–5 мм) и мелких (6–9 мм) зубчатых дисплазий толстой кишки и аденом с легкой дисплазией. Такие образования рекомендуется удалять

непосредственно во время первичной (скрининговой) либо диагностической колоноскопии без предварительной щипцовой биопсии [4–7].

Для удаления эпителиальных новообразований толстой кишки диаметром более 10 мм рекомендовано применять метод эндоскопической резекции слизистой оболочки. При подозрении на наличие тяжелой дисплазии либо малигнизации — при раннем раке толстой кишки 0–I стадии (Tis–T1sm1–sm2N0M0) рекомендуется выполнять удаление новообразования единым блоком методом эндоскопической резекции с диссекцией в подслизистом слое [3, 8, 9]. Эти методы удаления новообразований применяются в условиях стационара при госпитализации пациента. Отрицательные стороны применения электрического тока при удалении новообразований толстой кишки с использованием электрохирургической техники ограничивают применение таких методик в амбулаторной практике при удалении мелких новообразований. В частности, ряд исследователей сообщают о том, что в 0,3–6,1 % случаев из-за термического повреждения сосудов подслизистого слоя толстой кишки существует риск развития отсроченного кровотечения. В литературе встречаются сообщения о риске развития другого грозного осложнения — отсроченной перфорации стенки кишки в результате электротепловой травмы. Некоторые авторы сообщают о возникающих отсроченных перфорациях в 0,3–1 % случаев после применения коагуляции во время удаления новообразований толстой кишки [10–13].

Единственной альтернативой электрохирургическому удалению эпителиальных новообразований толстой кишки служит метод «холодного» удаления с использованием полипэктомической петли в режиме механической резекции без воздействия электрического тока. Сообщается о снижении числа отсроченных перфораций и особенно отсроченных кровотечений: 0 % при удалении эпителиальных новообразований «холодной» петлей против 0,3–6,1 % после классического удаления с применением электрического тока [11, 12].

Однако метод «холодной» полипэктомии считается методом выбора при эпителиальных новообразованиях до 10 мм и не рекомендован для новообразований большего диаметра. Кроме того, у метода «холодной» полипэктомии тоже существуют недостатки. Так, некоторые авторы сообщают о случаях перфорации стенки кишки в момент выполнения «холодной» полипэктомии вследствие захвата глубоких слоев и срезания захваченных в петлю тканей [11]. Также существует потенциальная возможность нерадикального удаления в связи с нечетким контролем краев захватываемого плоского эпителиального новообразования [14, 15]. Объяснением этому служит то, что при локализации плоского, даже относительно небольших размеров эпителиального новообразования на изгибе или складке стенки кишки позиционировать и контролируемо захватить необходимое количество ткани в петлю зачастую технически сложно. В настоящее время наиболее дискуссионным вопросом является выбор оптимального метода удаления эпителиальных новообразований толстой кишки диаметром 10 мм и более, особенно в амбулаторной практике.

В последние годы появились публикации о выполнении «холодной» петлевой резекции [16–18] слизистой оболочки при плоских эпителиальных новообразованиях толстой кишки и новообразований на широком основании с предварительной гидропрепаровкой в подслизистом слое [9, 18–20]. Данная методика, по описанию авторов, сочетает преимущества классической эндоскопической резекции слизистой оболочки и «холодной» полипэктомии.

Целью данного ретроспективного исследования была оценка применения метода «холодной» эндоскопической петлевой резекции с предварительным введением физиологического раствора в подслизистый слой при эпителиальных новообразованиях толстой кишки диаметром от 5 до 25 мм в условиях повседневной амбулаторной практики. Акцент был сделан на анализе безопасности метода и полноты удаления плоских новообразований диаметром от 10 до 19 мм.

Материалы и методы

За период с января 2020 по июль 2021 г. удаление плоских новообразований толстой кишки методом «холодной» эндоскопической петлевой

резекции с предварительной гидропрепаровкой было выполнено в медицинском центре «РН — Современные технологии» у 98 пациентов: 65 (66,32 %) женщин и 33 (33,67 %) мужчины в возрасте от 22 до 89 лет; средний возраст — $61,5 \pm 1,2$ года (табл. 1). У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на выполнение манипуляции. У 18/98 (17 %) пациентов наблюдался множественный рост новообразований; максимальное количество новообразований, удаленных у одного пациента, составило 9. Всего было удалено 122 эпителиальных новообразования: 49/122 (40,16 %) мелких (от 5 до 9 мм), 68/122 (55,73 %) среднего размера (от 10 до 19 мм), 5/122 (4,09 %) крупных новообразований диаметром от 20 до 25 мм. Размер новообразований определяли при сравнении с размером раскрытых branшей щипцов. Группу пациентов с новообразованиями от 10 до 19 мм мы разделили на группу 2А, в которую включены пациенты с размером новообразований 10–14 мм, их число составило 30/122 (24,59 %), и группу 2Б — 38/122 (31,14 %) с размером новообразований от 15 до 19 мм. Средний размер новообразований составил $14,5 \pm 1,4$ мм.

Мы оценили количество резекций единым блоком. Первоначальная оценка выполнена эндоскопически при осмотре дефекта после удаления новообразования в белом свете и при осмотре с использованием режима NBI. Также оценка полноты удаления новообразования проводилась при морфологической оценке краев гистологического материала (R0/R1). Оценивались наличие и количество осложнений в группах наблюдения и частота рецидива новообразований. Пациенты с новообразованиями на ножке и с участками депрессии в плоских новообразованиях не были включены в исследование. Также были исключены из исследования пациенты, у которых при выполнении эндоскопической оптической оценки новообразований были признаки наличия тяжелой дисплазии или аденокарциномы. Эндоскопическая оптическая оценка выполнена по визуальным критериям классификаций: NBI (Internatuinal Colorectal Endoscopy classification, 2011, WASP (Workgroup serrated polyps and Polyposis classification, 2016), JNET (Japanese NBI Expert Team, 2011). Морфологическая оценка выполнена согласно Международной гистологической классификации опухолей толстой и прямой кишки (ВОЗ 2019, 5-е издание). Основные характеристики пациентов и характеристики новообразований представлены в таблице 1.

Все исследования проводились на видеосистеме EVIS EXERA-III и колоноскопами CF-HQ 190L компании Olympus (Япония) с функцией узкоспектральной визуализации (NBI), цифрового Zoom и режима Dual Focus с использованием монитора высокого разрешения G2 HB Radiance. Высокора разрешающие оптические системы позволили выполнить эндоскопическую оценку морфологии

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Средний возраст пациентов, лет	64,6 ± 11,01
Женщины	65 (66,32 %)
Мужчины	33 (33,67 %)
Средний размер новообразований, мм	14,5 ± 1,4
Число новообразований у одного пациента: 1 новообразование 1–3 новообразования 3 и более новообразований Максимальное кол-во новообразований	24 (19,67 %) 92 (75,40 %) 6 (4,91 %) 9
Локализация новообразований Правые отделы толстой кишки Левые отделы толстой кишки Прямая кишка	79 (64,75 %) 40 (32,78 %) 3 (2,45 %)
Размер новообразований: Группа 1 (5–9 мм) Группа 2 А (10–14 мм) Группа 2 Б (15–19 мм) Группа 3 (20–25 мм)	49/122 (40,16 %) 30/122 (24,59 %) 38/122 (31,14 %) 5/122 (4,09 %)
По типу строения новообразования: 0–IIa тип по Парижской классификации 0–Is тип по Парижской классификации LST-G-H (гранулярный, гомогенный тип) LST-NG-FE (негранулярный, приподнятый тип)	59/122 (48,36 %) 21/122 (17,22 %) 32/122 (26,22 %) 10/122 (8,20 %)
Морфологическая оптическая эндоскопическая оценка (оценка по классификациям NICE, WASP, JNET): Гиперпластический тип Аденома толстой кишки	98/122 (80,33 %) 24/122 (19,67 %)

новообразований без выполнения щипцовой биопсии и удалить их без проведения предварительного патолого-анатомического исследования. При этом нам удалось исключить из исследования пациентов с дисплазией высокой степени и аденокарциномой, что было подтверждено при гистологической оценке.

Для прицельного отмывания кишки, области новообразований и пострезекционного раневого дефекта применяли перистальтический насос Olympus (Япония) серии AFU-100. Инъекция в подслизистый слой выполнялась одноразовыми инъекторами Olympus и EndoStars. Механическая петлевая резекция новообразований выполнялась при помощи петель Olympus серповидной и овальной формы 10, 15 и 20 мм. Использовали как моно-, так и полифиламентные петли.

«Холодная» эндоскопическая резекция выполнялась следующим образом. В подслизистый слой под новообразование вводили от 3,0 до 10,0 мл физиологического раствора, тем самым создавая «гидроподушку». Мы использовали физиологический раствор без дополнительных красителей. Далее выполняли захват видимой ткани новообразования с окружающей нормальной слизистой оболочкой полипэктомической петлей и срезание путем затягивания петли без применения электрокоагуляции. Удаленный препарат извлекали путем аспирации в ловушку (при диаметре новообразования менее 10 мм) или с помощью захвата петель

(при диаметре более 10 мм) с одновременным извлечением колоноскопа. Материал фиксировался в забуференном растворе формалина 10 % и отправлялся на патоморфологическое исследование с обязательной оценкой вертикальных и латеральных краев резекции в препарате.

Результаты

После введения физиологического раствора в подслизистый слой происходило улучшение визуализации краев эпителиального новообразования в силу разницы в толщине и изменении цвета тканей в зоне роста эпителиального новообразования в сравнении с обычным эпителием (рис. 1).

Это позволяло более точно позиционировать петлю, захватить новообразование и радикально его удалить.

Единым блоком новообразования были удалены в 89 случаях из 122 (72,95 %), при этом новообразования 1-й группы (от 5 до 9 мм) в 100 % случаев удалялись единым блоком. Наличие «подушки безопасности» в подслизистом слое и возможность удобного позиционирования петли позволили выполнить захват новообразований диаметром от 9 до 14 мм вместе с прилегающей слизистой оболочкой без их фрагментации в 28 случаях из 30 (93,33 %) (рис. 2), что благоприятно отразилось на морфологической оценке радикальности выполненной резекции.

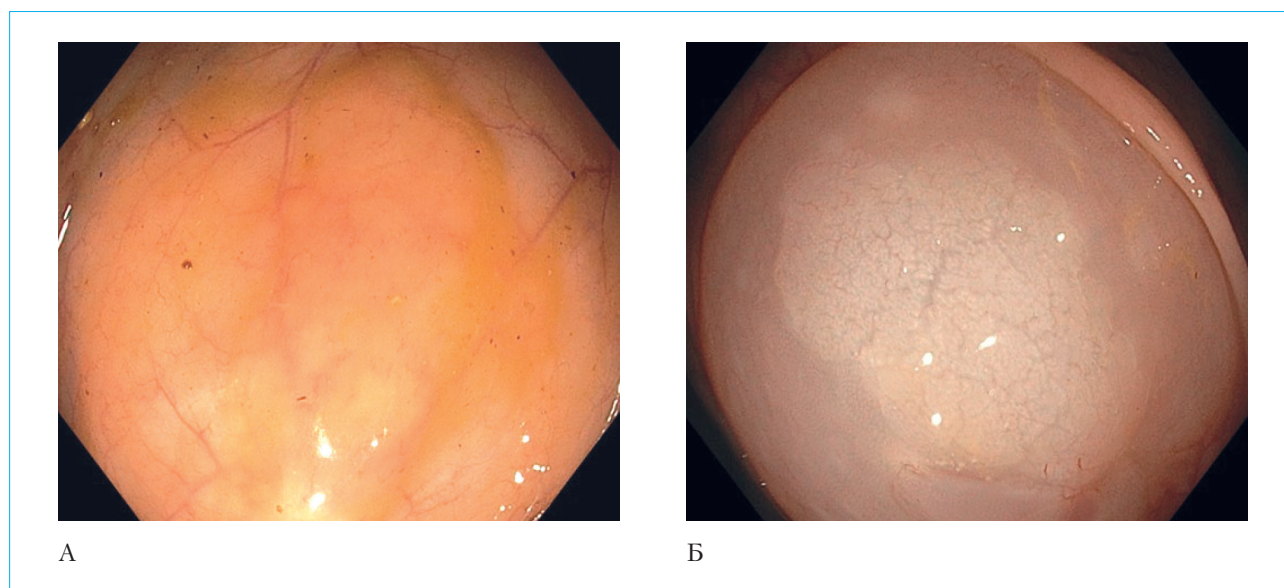


Рис. 1. Эпителиальное новообразование толстой кишки: А — осмотр в белом свете, границы новообразования четко не определяются; Б — осмотр в белом свете, после выполнения подслизистой инъекции, визуализация границ четкая

Эпителиальные новообразования диаметром более 15 мм в большинстве случаев удалялись поэтапно в 2–3 захвата. Так, в группе 2Б единым блоком удалены только 12 из 38 (31,57 %) новообразований. В группе пациентов с новообразованиями более 19 мм резекция единым блоком не выполнялась.

После резекции новообразований у всех пациентов проведена обязательная эндоскопическая оценка краев дефекта с целью выявления остаточных тканей новообразования. Для этого осматривали края дефекта в белом свете, а также в режимах NBI и двойного фокуса. В группах 1 и 2А остаточных тканей новообразования в крае дефекта выявлено не было. Островки остаточной ткани новообразования по краю пострезекционного дефекта слизистой оболочки были выявлены в 8 случаях из 38 (21,05 %) в группе 2Б (с диаметром новообразований от 15 до 19 мм). В группе с новообразованиями от 20 до 25 мм в 2 случаях из 5 (40 %) была выявлена остаточная ткань. Все случаи с остаточной тканью в крае резекции наблюдались после удаления новообразований частями (группы 2Б и 3). При выявлении таких участков выполняли повторную резекцию «холодной» петлей (у 4 из 10 пациентов) или удаление участков новообразования биопсийными щипцами (у 6 из 10 пациентов) с повторной визуальной оценкой краев резекции.

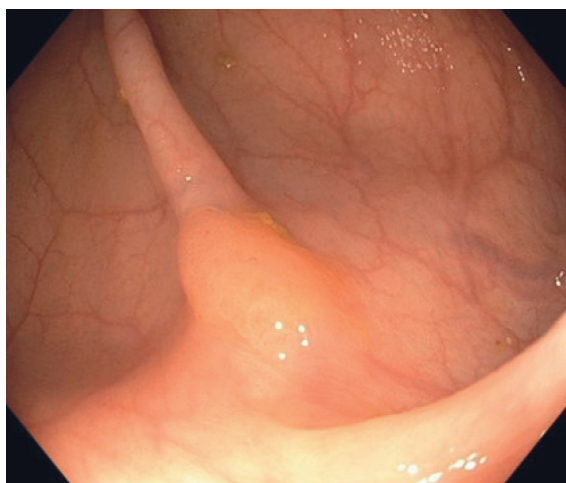
Сразу после удаления каждого из образований отмечалось незначительное поступление крови из капилляров в виде накопления крови в области раны. Дно дефекта отмывали водой для визуальной оценки наличия очагов остаточной ткани новообразования, мест возможного повреждения мышечного слоя кишки. После отмывания

дистиллированной водой комнатной температуры поступление крови, как правило, останавливалось самостоятельно. Кровотечение из сосудов подслизистого слоя в момент удаления новообразований, которое не останавливалось после отмывания водой, возникло в 3 случаях из 122 (2,45 %). В двух случаях кровотечение случилось у пациентов с размером новообразования более 20 мм, в одном случае с размером 16 мм. С целью гемостаза было успешно применено эндоскопическое клипирование (Olympus, NX-610-090L). Госпитализации пациентов не потребовалось. Случаев отсроченного кровотечения не наблюдалось.

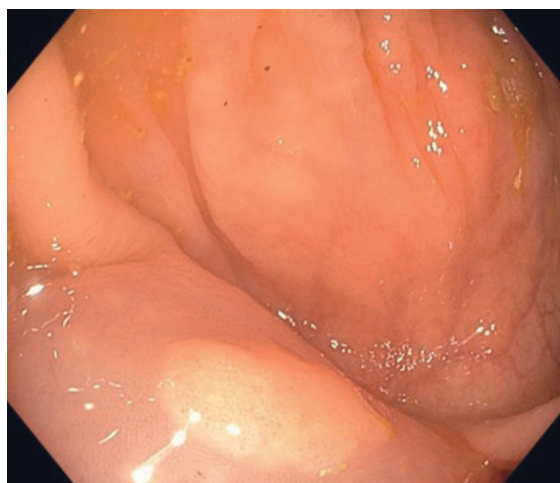
Случаев перфорации стенки кишки как в момент выполнения резекции, так и в отсроченный период не наблюдалось. За счет создания гидродушки в подслизистом слое под эпителиальным новообразованием и дистанцирования глубоких слоев стенки кишки риск захвата петель мышечного слоя кишки был минимальным, что практически исключало возможность перфорации стенки.

По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования удаленного материала в 76 случаях была выявлена зубчатая дисплазия легкой степени (serrated dysplasia, low grade); в 14 случаях — микровезикулярные гиперпластические полипы (hyperplastic polyp, microvesicular type — MVHP); в 9 случаях — гиперпластические полипы, содержащие бокаловидные клетки (hyperplastic polyp, goblet cell — GCHP); в 23 случаях — тубулярная аденома с легкой дисплазией (tubular adenoma, low grade).

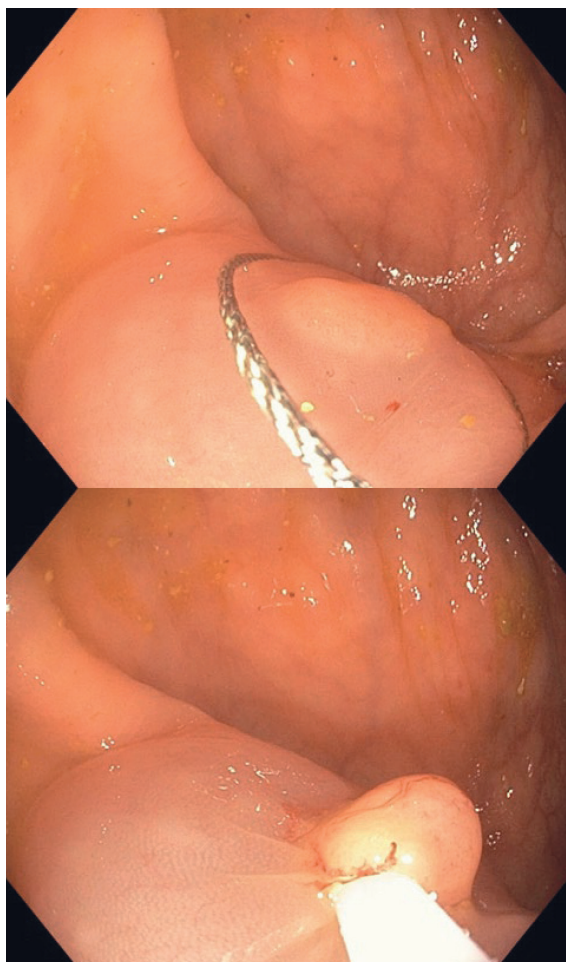
Контрольная колоноскопия была выполнена всем пациентам через 6 месяцев. За рецидив новообразования принимался случай, при котором в области рубца визуально определялся очаг



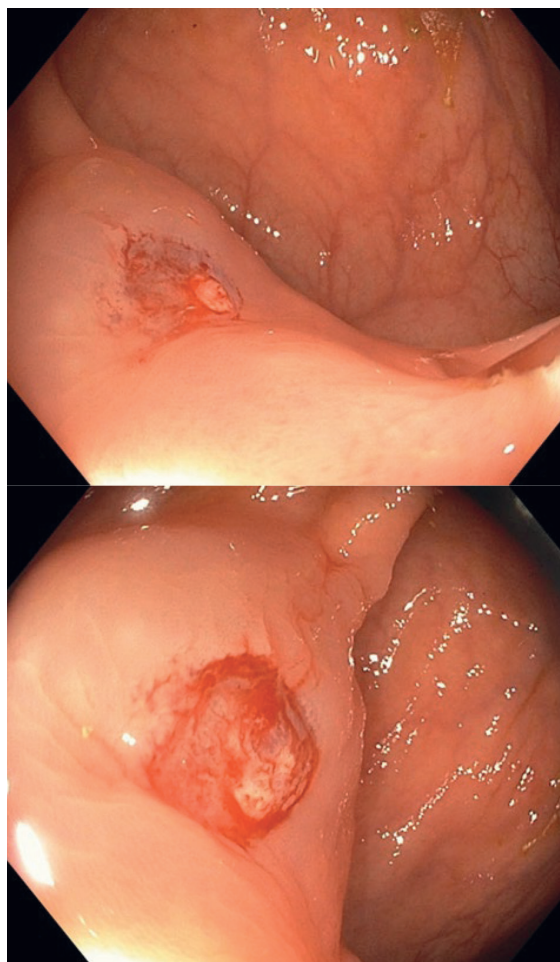
А



Б



В



Г

Рис. 2. Эндоскопическое удаление эпителиального новообразования толстой кишки: А — плоское эпителиальное новообразование располагается на складке кишки; Б — выполнена подслизистая инъекция физиологического раствора — более четко определены границы новообразования, определен размер новообразования, создан безопасный слой для резекции слизистой; В — новообразование срезается петлей без применения электроэксцизии; Г — осмотр краев дефекта после выполнения резекции

Таблица 2. Характер удаления новообразований в зависимости от их размеров

Характеристики	Группа 1 5–9 мм	Группа 2 10–14 мм	Группа 2 Б 15–19 мм	Группа 3 20–25 мм
Количество новообразований	49	30	38	5
Резекция выполнена единым блоком	49 (100 %)	28 (93,33 %)	12 (31,57 %)	0
Резекция выполнена по частям	0	2 (6,66 %)	26 (68,42 %)	5 (100 %)
Островки неоткани в краях дефекта	0	0	8 (21,05 %)	2 (40 %)

Таблица 3. Результаты прижизненного патолого-анатомического исследования удаленных новообразований

Характеристики	Группа 1 5–9 мм	Группа 2А 10–14 мм	Группа 2Б 15–19 мм	Группа 3 20–25 мм
Кол-во пациентов	49	30	38	5
Зубчатая дисплазия, легкой степени	30	18	24	4
Микровезикулярные гиперпластические полипы	7	3	3	1
Гиперпластическое полипы, содержащие бокаловидные клетки	3	3	3	0
Тубулярная аденома, дисплазия легкой степени	9	6	8	0
Рецидив новообразования	0	0	1 (2,63 %)	2 (40 %)
Кровотечение во время операции	0	0	1 (2,36 %)	2 (40 %)

эпителиального новообразования. Осмотр выполняли в режиме белого света, NBI и двойного фокуса. В группах пациентов с диаметром новообразований 5–9 и 10–14 мм местного рецидива выявлено не было. В большинстве случаев с точной достоверностью определить рубцовые изменения слизистой оболочки толстой кишки после выполнения «холодной» петлевой резекции не удавалось. Один случай рецидива новообразования был выявлен в группе пациентов с диаметром новообразований от 15 до 19 мм (1/38, что составило 2,63 %), один случай в группе с диаметром новообразований 20–25 мм (1/5, что составило 20 %). Оба случая рецидива были выявлены при контрольном осмотре через 6 месяцев. Размеры рецидивного новообразования составили 3 и 7 мм в диаметре, по визуальной морфологической оценке тип новообразований можно было классифицировать в обоих случаях как зубчатую дисплазию, что соответствовало предыдущему морфологическому заключению. В случае выявления рецидива новообразования была применена методика традиционной резекции с предварительной гидропрепаровкой с использованием электрокоагуляции.

Обсуждение

В отечественной литературе описания применения метода «холодной» резекции слизистой оболочки при плоских эпителиальных

новообразованиях с предварительной гидропрепаровкой мы не встретили. Однако в зарубежной литературе исследования с применением описанной методики встречаются. X. Yuan et al. [9] провели анализ 36 исследований, включающих более 3200 эндоскопических резекций при плоских эпителиальных полипах толстой кишки, с оценкой частоты резекций R0 и частоты резекций единым блоком. Вторичными результатами были безопасность и частота рецидивов. В целом, признана эффективность методов резекции слизистой оболочки с поднятием резецируемого участка: R0 частота резекций — 90 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,94), частота резекции единым блоком 85 % (95 % ДИ 0,79–0,91). Что касается безопасности, объединенные данные показали, что «горячая» резекция (UEMR и EMR) имела более высокий риск кровотечения, чем «холодная» резекция (3 % (95 % ДИ 0,01–0,05, $I^2 = 68$ %) против 0 % (95 % ДИ 0–0,01, $I^2 = 0$ %)).

N.J. Tutticci et al. [19] оценивали безопасность и эффективность холодной эндоскопической резекции слизистой оболочки при зубчатых дисплазиях размером ≥ 10 мм с предварительным выполнением подслизистой инъекции сукцинатированного желатина, окрашенного метиленовым синим, при анализе 163 случаев. В исследование были включены только зубчатые поражения, в большинстве случаев локализовавшиеся в правых отделах толстой кишки, размер в подгруппах варьировал от 10 мм

до 30 мм. Краевые биопсии были положительными в 2 (1,2 %) случаях. Остаточная зубчатая дисплазия через 5 месяцев была выявлена только в 1 случае. Отсроченных кровотечений не наблюдалось. Был сделан вывод о безопасности и эффективности метода холодной резекции при удалении крупных зубчатых поражений правых отделов толстой кишки.

Используя методики «холодной» резекции слизистой оболочки толстой кишки с предварительной гидропрепаровкой, мы сделали вывод, что применение метода при удалении плоских эпителиальных новообразований диаметром от 5 до 15 мм является безопасным и радикальным. После выполнения гидропрепаровки захватить единым блоком новообразование до 9 мм удается в 100 % случаев, от 10 до 15 мм — в 93,33 % случаев, что, в свою очередь, отражается на радикальности удаления новообразований (R0 в группе 1 и 2А в 100 % случаев). Захват единым блоком в группе 2Б удалось выполнить только в трети случаев (12/38 (31,57 %)), в большинстве случаев (26/38 (68,42 %)) была выполнена резекция по частям. Несмотря на это, процент рецидива в группе с новообразованиями от 15 до 19 мм составил 2,63 % случаев (у 1 из 38 пациентов), что может свидетельствовать о высокой эффективности метода. Кровотечение возникло в 2Б группе в одном случае, что также свидетельствует о безопасности метода и возможном применении в амбулаторных условиях. В группе 3 (у пациентов

с новообразованиями более 20 мм) удалено 5 новообразований, с двумя кровотечениями и двумя рецидивами новообразования, что, соответственно, составляет 40 %. Высокий процент осложнений и рецидивы новообразований ставят под сомнение возможность применения метода для удаления новообразований таких размеров.

Закключение

«Холодная» эндоскопическая петлевая резекция эпителиальных новообразований толстой кишки с предварительной гидропрепаровкой в подслизистом слое является безопасным и эффективным методом удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки от 5 до 19 мм. Для использования метода требуется проведение тщательной оценки ямочного рисунка на этапе диагностики, исключение пациентов с признаками тяжелой дисплазии и малигнизации в новообразованиях. Метод позволяет более точно позиционировать петлю в случаях неудобного расположения новообразования на изгибе или в складке толстой кишки, четко контролировать захватываемый объем тканей стенки кишки по глубине и видимому краю новообразования, в связи с чем уменьшается риск развития возможной перфорации стенки кишки и риск рецидива новообразования. При этом риск развития отсроченных осложнений минимальный.

Литература / References

1. Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P., Dumonceau J.M., Paspatis G., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
2. Kaltenbach T., Anderson J.C., Burke C.A., Dominitz J.A., Gupta S., Lieberman D., et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(3):486–519. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.029
3. Черных Д.А., Дуванский В.А. Эндоскопическая резекция латерально распространяющихся опухолей толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):100–4. [Chernykh D.A., Duvanskiy V.A. Endoscopic resection of a laterally spreading colon tumors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4):100–4 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682.8658/ecg.164.4.100.104
4. Агейкина Н.В., Федоров Е.Д. Эффективность методов «холодного» удаления небольших (менее 10 мм) доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки во время диагностической колоноскопии в амбулаторных условиях. *Эндоскопическая хирургия*. 2018;24(5):32–8. [Ageykina N.V., Fedorov E.D. Efficacy of small colon polyps (less than 10 mm) cold polypectomy methods at diagnostic colonoscopy in out-patient clinic. *Endoscopic Surgery*. 2018;24(5):32–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop.20182405132
5. Озерова О.С., Веселов В.В., Чернышов С.В. «Холодная» петлевая эксцизия плоских эпителиальных образований толстой кишки. *Колoproktologia*. 2019;18(1(67)):112–8. [Ozerova O.S., Veselov V.V., Chernyshov S.V. “Cold” snare polypectomy of non-pedunculated colon polyps. *Koloproktologia*. 2019;18(1(67)):112–8 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-112-118
6. Топоркова О.С., Веселов В.В., Ваганов Ю.Е., Нагузов М.А., Майновская О.А., Чернышов С.В. «Холодная» эксцизия и электроэксцизия при эпителиальных образованиях толстой кишки. Результаты проспективного рандомизированного исследования. *Колoproktologia*. 2021;20(2):65–73. [Toporkova O.S., Veselov V.V., Vaganov Yu.E., Nagudov M.A., Maynovskaya O.A., Chernyshov S.V. “Cold” polypectomy for colorectal polyps: prospective end randomized trial. *Koloproktologia*. 2021;20(2):65–73 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073.7556.2021.20.2.65.73
7. Horiuchi A., Tamaki I., Naoki T. Cold snare polypectomy: Indications, devices, techniques, outcomes and future. *Digestive Endosc*. 2019;31(4):372–7. DOI: 10.1111/den.13314
8. Федянин М.Ю., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):373–421. [Fedyanin M.Yu., Artamonov E.V., Borsukov Yu.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-1):373–421 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057.2021-11-3s2-23
9. Yuan X., Gao H., Liu C., Cui H., Zhang Z., Xie J., et al. Effectiveness and safety of the different endoscopic resection methods for 10- to 20-mm nonpedunculated colorectal polyps: A systematic review and pooled analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(6):331–41. DOI: 10.4103/sjg.sjg_180_21
10. Крекотень А.А., Агапов М.Ю. Осложнения эндоскопического удаления новообразований желудочно-кишечного тракта и методы их коррекции. *Тихоокеанский Медицинский Журнал*. 2011;4:17–18. [Krekoten A.A., Agapov M. Yu. Complications from endoscopic removal of digestive tract neoplasms and methods of correction. *Pacific Medical Journal*. 2011;4:17–18 (In Russ.)].
11. Burgess N.G., Bassan M.S., McLeod D., Williams S.J., Byth K., Bourke M.J. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut*. 2017;66(10):1779–89. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309848

12. *Rodríguez Sánchez J., Sánchez Alonso M., Pellisé Urquiza M.* The “bubble sign”: a novel way to detect a perforation after cold snare polypectomy. *Endoscopy*. 2019;51(8):796–7. DOI: 10.1055/a-0881-2856
13. *Norton I.D., Wang L., Levine S.A., Burgart L.J., Hofmeister E.K., Rumalla A., et al.* Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):95–9. DOI: 10.1067/mge.2002.125362
14. *Агейкина Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А., Королев Ю.М., Федоров Е.Д.* Эндоскопическая оценка нормальной микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки в крае пострезекционной раны как мера предупреждения рецидива эпителиального новообразования после «холодной» петлевой эксцизии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(2):45–57. [Ageykina N.V., Oleynikova N.A., Malkov P.G., Danilova N.V., Kharlova O.A., Korolev Yu.M., Fedorov E.D. Endoscopic Analysis of Microstructures of the Colon Mucosa on the Edge of the Post-Resection Defect as a Measure of Preventing Recurrence of Polyps after a Cold Polypectomy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(2):45–57 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-45-57
15. *Черных Д.А., Маякина Л.М., Филин А.А., Дуванский В.А.* Клинические аспекты контроля полноты удаления латерально распространяющейся опухоли (LST). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;152(4):99–100. [Chernykh D.A., Myaukina L.M., Filin A.A., Duvanskiy V.A. Control of the completeness removal laterally spreading tumor (LST). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;152(4):99–100 (In Russ.)].
16. *David G., Nicholas J.* Cold snare polypectomy: is there a limit to polyp size? *Endosc*. 2018;50(4):356–7. DOI: 10.1055/a-0576-0461
17. *Muniraj T., Sahakian A., Ciarleglio M.M., Deng Y., Aslanian H.R.* Cold snare polypectomy for large sessile colonic polyps: a single-center experience. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:175959. DOI: 10.1155/2015/175959
18. *Tutticci N., Hewett D.* Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(3):837–42. DOI: 10.1016/j.gie.2017.11.002
19. *Iishi H., Tatsuta M., Kitamura S., Narahara H, Iseki K, Ishiguro S.* Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps using a submucosal saline injection technique. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(15):698–702
20. *Shimodate Y., Itakura J., Takayama H., Ueno M., Takezawa R., Nishimura N., et al.* Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(3):715–22.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.039

Сведения об авторах

Сигаева Юлия Сергеевна* — кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: yusigaeva@mail.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3926-3639>

Токаренко Евгений Владимирович — главный врач, врач-хирург, онколог ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: etokarenko@sogaz-clinic.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-6.

Булатов Алексей Юрьевич — заведующий хирургическим отделением, врач-хирург, колопроктолог ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: Abulatov@sogaz-clinic.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-6.

Борисов Алексей Сергеевич — врач-хирург ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: ABorisov@sogaz-clinic.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-6.

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: efedo@mail.ru19415;
г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Information about the authors

Yulia S. Sigaeva* — Cand. Sci. (Med.), head of endoscopic department, endoscopist, LLC “RN-Modern Technologies”.
Contact information: yusigaeva@mail.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3926-3639>

Eugeny V. Tokarenko — chief physician, surgeon, LLC “RN-Modern Technologies”.
Contact information: etokarenko@sogaz-clinic.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.

Alexey Yu. Bulatov — head of surgery department, surgeon, coloproctologist, LLC “RN-Modern Technologies”.
Contact information: Abulatov@sogaz-clinic.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.

Alexey S. Borisov — surgeon, LLC “RN-Modern Technologies”.
Contact information: ABorisov@sogaz-clinic.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Supervisor, Endoscopic Surgery Unit, City Clinical Hospital No. 31.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Поступила: 29.04.2022 Принята: 04.09.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 29.04.2022 Accepted: 04.09.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Method of "Cold" Snaring Mucosa Resection with Preliminary Hydro-Preparation for the Removal of Colorectal Epithelial Neoplasms Through an Endoscope

Yuliia S. Sigaeva^{1,*}, Evgeny V. Tokarenko¹, Aleksey Y. Bulatov¹, Aleksey S. Borisov¹, Evgeny D. Fedorov^{2,3}

¹ "RN — Modern Technologies", Gelendzhik, Russian Federation

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the safety and effectiveness of the method of cold snaring resection with preliminary hydropreparation when removing superficially colorectal epithelial neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm.

Material and methods. The number of complications and disease recurrence after endoscopic excisions by "cold" snaring resection with preliminary hydropreparation of superficially neoplasms with a diameter of 5 to 25 mm was assessed.

Results. Neoplasms were removed in a single block in 89/122 (72.95 %) cases. Neoplasms with a diameter of 5 to 9 mm were excisions in a single block in 100 % of cases, with a diameter of 9 to 14 mm in 28/30 (93.33 %) cases, with a diameter of 15 to 19 mm in 12/38 (31.57 %) cases. According to the results of a lifetime pathoanatomic examination of the removed material, serrated dysplasia (serrated dysplasia, low grade) was detected in 76 cases; micro vesicular hyperplastic polyps (Hyperplastic polyp, micro vesicular type MVHP) were established in 9 cases; hyperplastic polyps containing goblet cells (Hyperplastic polyp, goblet cell GCHP) were in 5 cases; tubular adenoma with dysplasia (Tubular adenoma, low grade) was in 32 cases. Delayed bleeding and perforation of the intestinal wall, both at the time of resection, and in the delayed period was not observed. No local recurrence was detected in the groups of patients with neoplasms diameters of 5–9 and 10–14 mm. One case of local recurrence was detected in a group of patients with a neoplasms diameter from 15 to 19 mm (1/38 = 2.63 %) and one case in a group with a neoplasms diameter of 20–25 mm (1/5 = 20 %).

Conclusions. Cold endoscopic snaring resection of colorectal epithelial neoplasms with preliminary hydropreparation in the submucosa is a safe and effective method of excisions superficially epithelial neoplasms of the colon with a diameter of 5 to 19 mm.

Key words: colorectal epithelial neoplasm, cold snaring mucosal resection, serrated dysplasia

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sigaeva Yu.S., Tokarenko E.V., Bulatov A.Y., Borisov A.S., Fedorov E.D. The Method of "Cold" Snaring Mucosa Resection with Preliminary Hydro-Preparation for the Removal of Colorectal Epithelial Neoplasms through an Endoscope. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):31–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-31-39>

Метод «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении эпителиальных новообразований толстой кишки через эндоскоп

Ю.С. Сигаева^{1,*}, Е.В. Токаренко¹, А.Ю. Булатов¹, А.С. Борисов¹, Е.Д. Федоров^{2,3}

¹ ООО «РН — Современные технологии», Геленджик, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: провести анализ безопасности и эффективности применения метода «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении плоских эпителиальных новообразований толстой кишки диаметром от 5 до 25 мм.

Материал и методы. Была выполнена оценка количества осложнений и рецидивов новообразований после эндоскопического удаления 122 эпителиальных новообразований толстой кишки у 98 пациентов методом «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой плоских новообразований диаметром от 5 до 25 мм.

Результаты. Единым блоком новообразования были удалены в 89/122 (72,95 %) случаев. Новообразования диаметром от 5 до 9 мм удалялись единым блоком в 100 % случаев, диаметром от 9 до 14 мм — в 28/30 (93,33 %) случаев, диаметром от 15 до 19 мм — в 12/38 (31,57 %) случаев. По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования удаленного материала, согласно 5-му изданию Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019 г.), в 76 случаях была выявлена зубчатая дисплазия легкой степени (serrated dysplasia, low grade); в 9 случаях установлены микровезикулярные гиперпластические полипы (Hyperplastic polyp, microvesicular type MVHP); в 5 случаях — гиперпластические полипы, содержащие бокаловидные клетки (Hyperplastic polyp, goblet cell); в 32 случаях — тубулярная аденома с легкой дисплазией (Tubular adenoma, low grade). Отсроченного кровотечения и перфорации стенки кишки как в момент выполнения резекции, так и в отсроченный период не наблюдалось. В группах пациентов с диаметром новообразований 5–9 и 10–14 мм местного рецидива выявлено не было. Один случай местного рецидива был выявлен в группе пациентов с диаметром новообразований от 15 до 19 мм (1/38, что составило 2,63 %) и один случай в группе с диаметром новообразований 20–25 мм (1/5, что составило 20 %).

Выводы. «Холодная» эндоскопическая петлевая резекция эпителиальных новообразований толстой кишки с предварительной гидропрепаровкой в подслизистом слое является безопасным и эффективным методом удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки диаметром от 5 до 19 мм.

Ключевые слова: эпителиальные новообразования толстой кишки, «холодная» резекция слизистой оболочки, зубчатая дисплазия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сигаева Ю.С., Токаренко Е.В., Булатов А.Ю., Борисов А.С., Федоров Е.Д. Метод «холодной» петлевой резекции с предварительной гидропрепаровкой при удалении эпителиальных новообразований толстой кишки через эндоскоп. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):31–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-31-39>

Introduction

The accumulation of clinical experience and the continuous development of the technical capabilities of endoscopic equipment allow successful removal of colorectal epithelial neoplasms of various sizes, localization and degree of dysplasia by minimally invasive endoscopic methods. The choice of the removal method depends on many factors: the type and size of the neoplasm, its morphological analysis, operator's experience, technical support. Much attention is currently being paid to determining the optimal methods for excisions epithelial neoplasms, especially in outpatient casual practice.

Cold polypectomy is currently the most common endoscopic technique for the excisions epithelial superficially neoplasms of the colon and neoplasms on a wide base between from 3 to 9 mm in size. Due to the ease of use, relatively low cost and low rate of delayed complications it has been widely used in practice in recent years. It is included in the guidelines of the European Endoscopic Society (ESGE) and the American Endoscopic Society (ASGE) [1, 2]. The 2013 Draft recommendations of the Russian Endoscopic Society for Physicians-Endoscopists also recommended the method of cold polypectomy as a method of choice when removing miniature (3–5 mm) and small (6–9 mm) serrated dysplasia of the colon and adenomas with lower dysplasia. It is recommended to remove such masses directly during primary (screening) or diagnostic colonoscopy without prior forceps biopsy [4–7].

Endoscopic mucosal resection is recommended for excision colorectal epithelial neoplasm larger than 10 mm in diameter. When severe dysplasia or stage 0–I colorectal cancer (Tis–T1sm1-sm2N0M0) is suspected or present, endoscopic resection with submucosal dissection in a single block is recommended to remove the neoplasm [3, 8, 9]. These excision techniques are used when the patient is admitted to hospital. Negative aspects of electric current application at removal of colorectal neoplasms using electrosurgical techniques limit the use of such techniques in outpatient practice. In particular, a number of researchers report that there is a risk of delayed bleeding in 0.3–6.1 % of cases due to thermal damage to the vessels of the submucosal layer of the colon. There are reports in the literature on the risk of another serious complication and delayed perforation of the intestinal wall due to electrothermal trauma. For example, some authors have reported delayed perforations in 0.3–1 % of cases after of coagulation during removal of colorectal neoplasms [10–13].

The only alternative to electrosurgical excision of epithelial neoplasms of the colon is the method of cold excision using a polypectomy loop in mechanical resection mode without electric current. A reduction in the number of delayed perforations and especially delayed bleeding has been reported: 0 % for cold loop excision epithelial neoplasms versus 0.3–6.1 % after classical electrosurgical excision [11, 12].

However, cold polypectomy is the method of choice for epithelial neoplasms up to 10 mm and is

not recommended for neoplasms with a larger diameter. In addition, cold polypectomy also has disadvantages. For example, some authors reported cases of perforation of the intestinal wall during cold polypectomy, due to entrapment of deep layers and shearing of the tissue trapped in the loop [11]. There is also a potential for nonradical removal due to unclear edge control of the seized superficially epithelial neoplasm [14, 15]. The explanation for this is that when a superficially epithelial neoplasm, even if relatively small, is localized in a bend or fold of the intestinal wall, it is often technically difficult to position and controllably capture the required amount of tissue into a loop. Currently, the most controversial issue is the choice of the optimal method for recurrence colorectal epithelial neoplasms with a diameter of 10 mm or more, especially in outpatient practice.

In recent years, publications have appeared on performing cold snaring resection [16–18] of the mucosa in superficially colorectal epithelial neoplasms and neoplasms on a broad base with preliminary hydropreparation in the submucosa layer [9, 18–20]. This technique, as described by the authors, combines the advantages of classical endoscopic mucosal resection and cold polypectomy.

The purpose of this retrospective study was to evaluate the use of cold endoscopic snaring resection with the preliminary injection of physiological saline into the submucosa for colorectal epithelial neoplasms of diameter of 5 to 25 mm in routine outpatient practice. Emphasis was placed on analyzing the safety of the technique and completeness of the removal of superficially neoplasms with a diameter of 10 to 19 mm.

Materials and methods

During the period from January 2020 to July 2021, the removal of colorectal superficially neoplasms by cold endoscopic snaring resection with preliminary hydropreparation was performed in 98 patients at the medical center “RN – Modern Technologies”: 65 (66.32 %) women and 33 (33.67 %) men aged 22 to 89 years; average age was 61.5 ± 1.2 years (Table 1). Informed consent was obtained from all patients to perform the manipulation. Multiple growth of neoplasms was observed in 18/98 (17 %) patients; the maximum number of neoplasms removed in one patient was 9. A total of 122 epithelial neoplasms were removed: 49/122 (40.16 %) small (from 5 to 9 mm), 68/122 (55.73 %) medium-sized (from 10 to 19 mm), 5/122 (4.09 %) large neoplasms with a diameter of 20 to 25 mm. The size of the neoplasms was determined by comparison with the size of the opened branches of the forceps. We divided the group of patients with neoplasms from 10 to 19 mm into group 2A, which included patients with a neoplasm size of 10–14 mm, their number was 30/122 (24.59 %) and group 2B – 38/122 (31.14 %) with a neoplasm size

of 15 to 19 mm. The average size of the neoplasms was 14.5 ± 1.4 mm.

We assessed the number of resections in a single block. The initial assessment was made endoscopically when examining the defect after removal of the neoplasm in white light and during examination using the NBI mode. The completeness of neoplasm removal was also assessed by morphological evaluation of the edges of the histological material (R0/R1). The presence and number of complications in the follow-up groups and the rate of neoplasms recurrence were evaluated. Patients with pedicular neoplasms and with areas of depression in superficially neoplasms were not included in the study. Patients with severe dysplasia or adenocarcinoma during endoscopic optical evaluation were also excluded. Endoscopic optical evaluation was performed according to the visual criteria of the (NBI International Colorectal Endoscopic classification, 2011), WASP (Workgroup serrated polypS and Polyposis classification, 2016), JNET (Japanese NBI Expert Team, 2011). Morphological evaluation was performed according to the International Histological Classification of Tumors of the Colon and Rectum (WHO 2019, 5th edition). The basic characteristics of patients and the characteristics of neoplasms are presented in Table 1.

All examinations were performed on an EVIS EXERA-III video system and an Olympus CF-HQ 190L colonoscope (Japan) with narrow-band imaging (NBI), Digital Zoom and Dual Focus mode using a high-resolution monitor G2 HB RADIANCE. The high-resolution optical systems made it possible to perform an endoscopic assessment of the morphology of neoplasms without performing a forceps biopsy and to remove it without conducting a preliminary pathological examination. We were able to exclude patients with high-grade dysplasia and adenocarcinomas, which was confirmed by histological evaluation.

A peristaltic pump “Olympus” (Japan) of the AFU-100 series was used for targeted washing of the intestine, the area of neoplasms and post-resection wound defect. Injection into submucosa layer was performed with single-use injectors “Olympus” and “EndoStars”. Mechanical loop resection of neoplasms was performed using “Olympus” loops of crescent and oval shapes of 10, 15 and 20 mm. Both mono- and polyfilament loops were used. Cold endoscopic resection was performed as follows. From 3.0 to 10.0 ml of saline solution was injected into the submucosal layer under the neoplasm. We used a physiological solution without additional dyes. Next, we captured of the visible neoplasms tissue with the surrounding the normal mucosa with a polypectomy loop and cut off by tightening the loop without using of electrocoagulation. The removed material was extracted by aspiration into a trap (for neoplasm diameter smaller than 10 mm) or by loop trapping (for diameter larger than 10 mm) with simultaneous extraction of a colonoscope. The material was fixed

Table 1. Main characteristics of patients

Average age, years:	64.6 ± 11.01
Women	65 (66.32 %)
Men	33 (33.67 %)
Average size of neoplasms, mm	14.5 ± 1.4
Number of neoplasms in one patient:	
1 neoplasm	24 (19.67 %)
1–3 neoplasms	92 (75.40 %)
of 3 or more neoplasms	6 (4.91 %)
Maximum number of neoplasms	9
Localization of polyps:	
The right parts of the colon	79 (64.75 %)
The left parts of the colon	40 (32.78 %)
Rectum	3 (2.45 %)
Size of polyps:	
Group 1 (5–9 mm)	49/122 (40.16 %)
Group 2 A (10–14 mm)	30/122 (24.59 %)
Group 2 B (15–19 mm)	38/122 (31.14 %)
Group 3 (20–25 mm)	5/122 (4.09 %)
By type of structure:	
0 – type IIa according to the Paris Classification	59/122 (48.36 %)
0–Is type according to the Paris classification	21/122 (17.22 %)
LST-G-H (granular, homogeneous type)	32/122 (26.22 %)
LST-NG-FE (non-granular, elevated type)	10/122 (8.20 %)
Morphological optical endoscopic assessment (assessment according to NICE, WASP, JNET classifications):	
Hyperplastic type	98/122 (80.33 %)
of Colon Adenoma	24/122 (19.67 %)

in a 10 % formalin buffered solution and sent for pathomorphological examination with a mandatory assessment of the vertical and lateral margins of resection in the preparation.

Results

After injecting physiological saline into the submucosa, there was an improvement in visualization of the edges of the epithelial neoplasm due to the difference in thickness and change in tissues color in the growth area of the epithelial neoplasm compared to normal epithelium (Fig. 1).

This allowed the loop to be positioned more accurately, capture the neoplasm and remove it radically.

The neoplasms were excision in 89 out of 122 cases (72.95 %) in a single block, whereas the neoplasms of the 1st group (from 5 to 9 mm) were 100 % removed in a single block. The presence of a “safety cushion” in the submucosa and convenient positioning of the loop made it possible to capture neoplasms from 9 to 14 mm in diameter together with the adjacent mucosa without their fragmentation in 28 cases out of 30 (93.33 %) (Fig. 2), which favorably influenced the morphological assessment of the radicality of the performed resection.

Epithelial neoplasms larger than 15 mm in diameter were in most cases removed in stages of 2-3 seizures. In group 2B, only 12 of 38 (31.57 %) neoplasms were resected in a single block. In the group

of patients with neoplasms larger than 19 mm, single-block resection was not performed.

After resection of the neoplasm, all patients underwent obligatory endoscopic evaluation of the margins of the defect in order to detect residual neoplasm tissue. The edges of the defect were examined in white light and in NBI and dual focus modes. In Group 1 and Group 2A, no residual neoplasm tissue was detected at the margin of the defect. Residual neoplasm tissue at the margin of post-resection mucosal defect were detected in 8 cases out of 38 (21.05 %) in Group 2B (with neoplasm diameter from 15 to 19 mm). In the group with neoplasms from 20 to 25 mm, residual tissue was detected in 2 cases out of 5 (40 %). All cases with residual tissue at the resection margin were observed after removal of the neoplasm in portions (groups 2B and 3) and these were identified by resection with a cold loop (4 of 10 patients) or removal of the neoplasm with biopsy forceps (6 of 10 patients) with a repeat visual assessment of the resection margin.

Immediately after removal of each mass, a slight inflow of blood from the capillaries was noted in the form of blood accumulation in the wound area. The bottom of the defect was washed with water to visually assess the presence of residual neoplasm tissue and sites of possible damage to the intestinal muscle layer. After washing with distilled room temperature water the blood flow usually stopped on its own. Bleeding from the submucosal layer vessels at

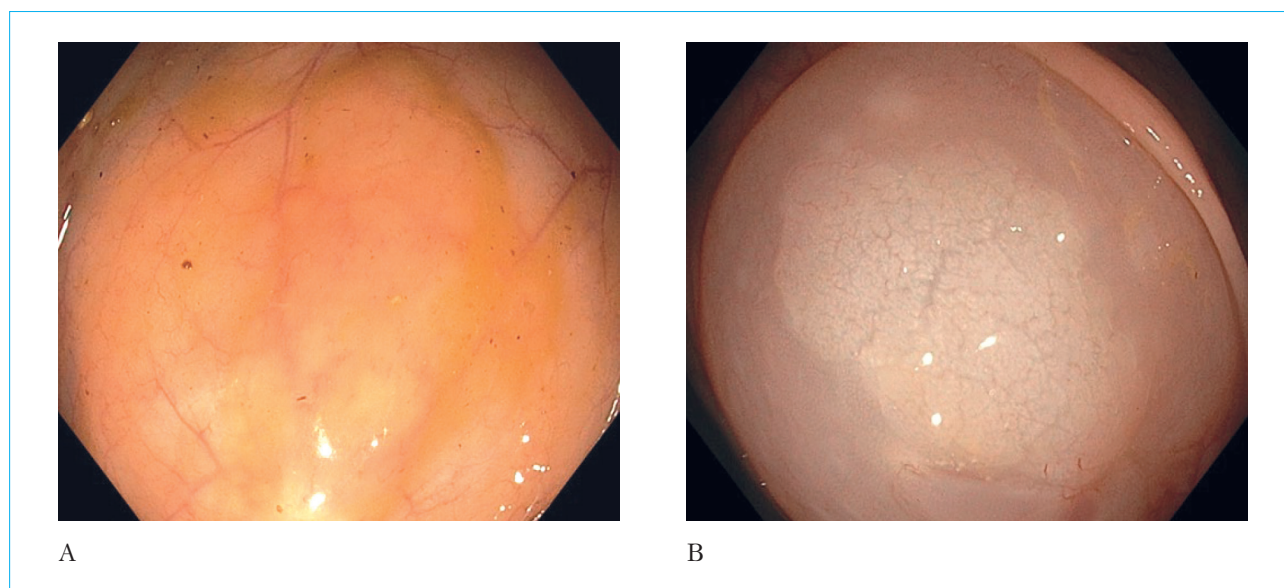


Fig. 1. Epithelial neoplasm of the colon: A examination in white light, the boundaries of the neoplasm are not clearly defined; B examination in white light, after performing submucosal injection, visualization of the boundaries is clear

the moment of neoplasm removal which did not stop after washing with water occurred in 3 cases out of 122 (2,45 %). Bleeding occurred in two cases in patients with neoplasms larger than 20 mm and in one case with a size of 16 mm. Endoscopic clipping 12 (Olympus, HC-610-090L) was successfully used for hemostasis. No hospitalisation was required. No cases of delayed bleeding were observed.

No intestinal wall perforation was observed, either at the time of resection or in the delayed period. By creating a hydrocushion in the submucosa layer under the epithelial neoplasm and distancing the deep layers of the intestinal wall, the risk of the loop capturing the muscular layer of the intestine was minimal, virtually eliminating the possibility of perforation of the wall.

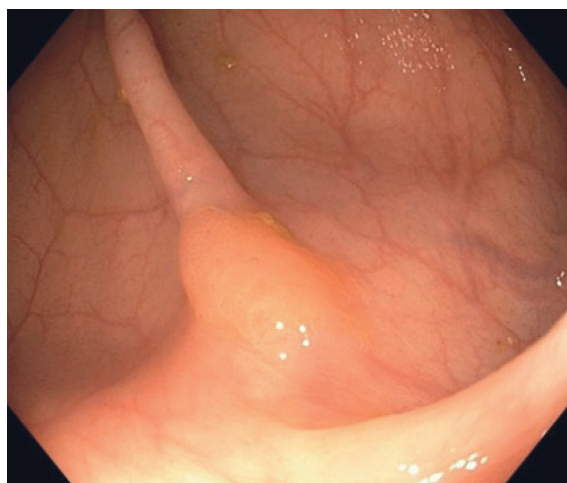
Serrated dysplasia (low grade) was detected in removed material in 76 cases; hyperplastic polyp, microvesicular type (MVHP) was in 14 cases; hyperplastic polyp, goblet cell (GCHP) was in 9 cases; tubular adenoma with mild dysplasia (tubular adenoma, low grade) was in 23 cases.

A control colonoscopy was performed in all patients after 6 months. A case in which the focus of an epithelial neoplasm was visually determined in the area of the scar was taken as a recurrence of the neoplasm. The examination was performed in white light, NBI and double focus mode. No local recurrence was detected in the groups of patients with neoplasm diameters of 5–9 and 10–14 mm. In most cases, scarring of the colon mucosa after performing a “cold” loop resection could not be determined with precise accuracy. One case of neoplasm recurrence was detected in a group of patients with a neoplasm diameter from 15 to 19 mm (1/38, which

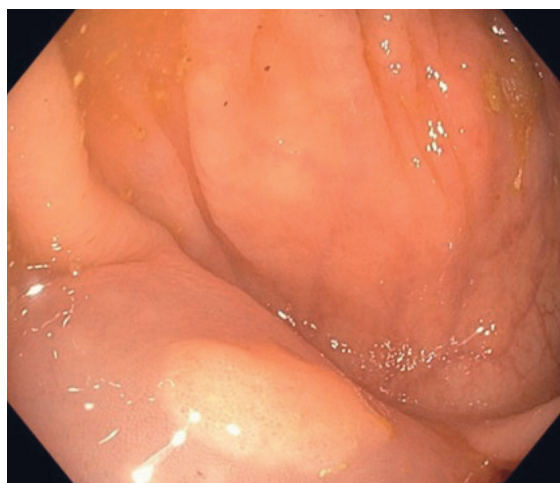
was 2.63 %), one case in a group with a neoplasm diameter of 20–25 mm (1/5, which was 20 %). Both cases of relapse were detected during a follow-up examination after 6 months. The size of the recurrent neoplasm was 3 and 7 mm in diameter, according to visual morphological assessment, the type of neoplasm could be classified in both cases as dentate dysplasia, which corresponded to the previous morphological conclusion. In case of a recurrence of the neoplasm, the method of traditional resection with preliminary hydro-preparation using electrocoagulation was applied.

Discussion

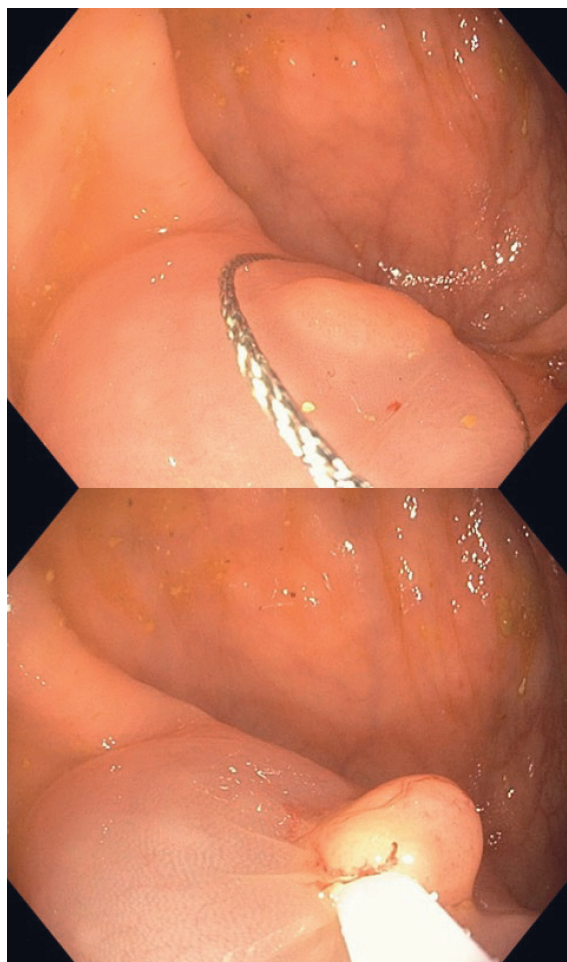
We have not encountered descriptions of the use of cold mucosal resection in squamous epithelial neoplasms with prior hydropreparation in the Russian literature. However, studies using the described technique have been reported in the foreign literature. X. Yuan et al. [9] reviewed 36 studies involving more than 3,200 endoscopic resections for squamous epithelial polyps of the colon, evaluating the incidence of R0 resections and the incidence of single-block resections. Secondary outcomes were safety and recurrence rate. Overall, mucosal resection techniques with elevation of the resected site were found to be effective with an R0 resection rate of 90 % (95 % confidence interval (CI) 0.81–0.94) and a single-block resection rate of 85 % (95 % CI 0.79–0.91). With regard to safety, pooled data showed that hot resection (UEMR and EMR) had a higher risk of bleeding than cold resection [3 % (95 % CI 0.01–0.05, $I^2 = 68$ %) versus 0 % (95 % CI 0–0.01, $I^2 = 0$ %)].



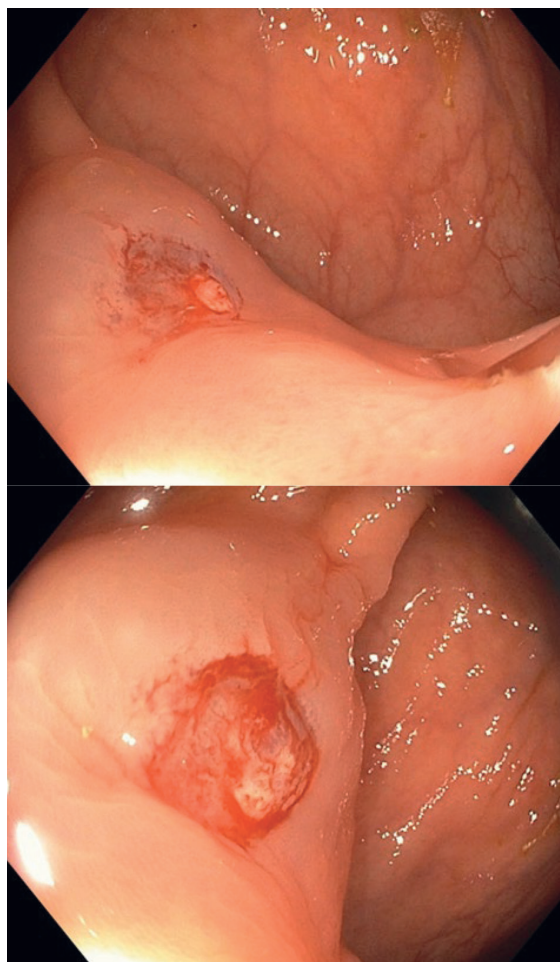
A



B



C



D

Fig. 2. Endoscopic excision of superficially colon epithelial neoplasm: A a flat epithelial neoplasm is located on the fold of the intestine; B submucosal injection was performed saline solution — the boundaries of the neoplasm are more clearly defined, the size of the neoplasm is determined, a safe layer for mucosal resection is created; C the neoplasm is cut off by a loop without the use of electroexcision; D inspection of the edges of the defect after resection

Table 2. The nature of the removal of neoplasms, depending on their size

Specifications	Group 1 5–9 mm	Group 2A 10–14 mm	Group 2B 15–19 mm	Group 3 20–25 mm
Number of neoplasms	49	30	38	5
Resection is performed as a single unit	49 (100 %)	28 (93.33 %)	12 (31.57 %)	0
The resection was performed in parts	0	2 (6.66 %)	26 (68.42 %)	5 (100 %)
a fragment of neo-tissue at the edges of the defect	0	0	8 (21.05 %)	2 (40 %)

Table 3. Results of lifetime pathoanatomic examination of removed neoplasms

Specifications	Group 1 5–9 mm	Group 2A 10–14 mm	Group 2B 15–19 mm	Group 3 20–25 mm
Number of patients	49	30	38	5
Serrated dysplasia, low grade	30	18	24	4
Hyperplastic polyp, microvesicular type	7	3	3	1
Hyperplastic polyp, goblet cell	3	3	3	0
Tubular adenoma, low grade	9	6	8	0
Recurrent neoplasms	0	0	1 (2.63 %)	2 (40 %)
Bleeding during endoscopic	0	0	1 (2.36 %)	2 (40 %)

N.J. Tutticci et al. [19] evaluated the safety and efficacy of cold endoscopic mucosal resection for dentate dysplasia ≥ 10 mm with prior submucosal injection of succinate methylene blue stained gelatin in 163 cases. Only scalloped lesions were included in the study, most of them localized to the right colon, the size in the subgroups ranged from 10 mm to 30 mm. Marginal biopsies were positive in 2 (1.2 %) cases. Residual dentate dysplasia after 5 months was detected in only 1 case. No delayed bleeding was observed. It was concluded that the cold resection method was safe and effective in the removal of large dentate lesions of the right colon.

Using the technique of cold resection of the colon mucosa with prior hydropreparation, we concluded that the use of the method in the removal of squamous epithelial neoplasms with a diameter of 5 to 15 mm is safe and radical. After hydropreparation, a neoplasm up to 9 mm is captured in one block in 100 % of cases, and from 10 to 15 mm in 93,33 % of cases, which in its turn is reflected in the radicality of neoplasm removal (R0 in group 1 and 2A in 100 % of cases). Only one-third of cases (12/38 = 31.57 %) in Group 2B were resected in a single block and the majority of cases (26/38 = 68.42 %) were resected in a piecemeal fashion. The recurrence rate in the group with neoplasms from 15 to 19 mm was, however, 2.63 % (1 of 38 patients), which may

indicate a high success rate. Bleeding occurred in Group 2B in one case, which also indicates that the technique is safe and can be used in an outpatient setting. In group 3 (patients with neoplasms of more than 20 mm) 5 neoplasms were removed, with two bleedings and two neoplasm recurrences, which is 40 %. The high rate of complications and recurrent neoplasms casts doubt on the feasibility of the method for removing neoplasms of this size.

Conclusion

Cold endoscopic loop resection of epithelial neoplasms of the colon with prior hydropreparation in the submucosa is a safe and effective method of removing flat epithelial neoplasms of the colon from 5 to 19 mm. The method requires careful assessment of the dimple pattern at the diagnostic stage, excluding patients with signs of severe dysplasia and malignization in the neoplasm. The method allows to position the loop more precisely in cases of inconvenient location of the neoplasm in the bend or fold of the large intestine, to control clearly the volume of the intestinal wall tissue by depth and the visible edge of the neoplasm, thereby reducing the risk of possible perforation of the intestinal wall and the risk of neoplasm recurrence. The risk of delayed complications is minimal.

References / Литература

1. Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P., Dumonceau J.M., Paspatis G., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
2. Kaltenbach T., Anderson J.C., Burke C.A., Dominitz J.A., Gupta S., Lieberman D., et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(3):486–519. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.029
3. Черных Д.А., Дуванский В.А. Эндоскопическая резекция латерально распространяющихся опухолей толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):100–4. [Chernykh D.A., Duvanskiy V.A. Endoscopic resection of a laterally spreading colon tumors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4):100–4 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682.8658/ecg.164.4.100.104
4. Агейкина Н.В., Федоров Е.Д. Эффективность методов «холодного» удаления небольших (менее 10 мм) доброкачественных эпителиальных образований толстой кишки во время диагностической колоноскопии в амбулаторных условиях. *Эндоскопическая хирургия*. 2018;24(5):32–8. [Ageykina N.V., Fedorov E.D. Efficacy of small colon polyps (less than 10 mm) cold polypectomy methods at diagnostic colonoscopy in out-patient clinic. *Endoscopic Surgery*. 2018;24(5):32–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop20182405132
5. Озерова О.С., Веселов В.В., Чернышов С.В. «Холодная» петлевая экцизия плоских эпителиальных образований толстой кишки. *Колопроктология*. 2019;18(1(67)):112–8. [Ozerova O.S., Veselov V.V., Chernyshov S.V. “Cold” snare polypectomy of non-pedunculated colon polyps. *Koloproktologia*. 2019;18(1(67)):112–8 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-112-118
6. Топоркова О.С., Веселов В.В., Ваганов Ю.Е., Нагудов М.А., Майновская О.А., Чернышов С.В. «Холодная» экцизия и электроэкцизия при эпителиальных образованиях толстой кишки. Результаты проспективного рандомизированного исследования. *Колопроктология*. 2021;20(2):65–73. [Toporkova O.S., Veselov V.V., Vaganov Yu.E., Nagudov M.A., Maynovskaya O.A., Chernyshov S.V. “Cold” polypectomy for colorectal polyps: prospective end randomized trial. *Koloproktologia*. 2021;20(2):65–73 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073.7556.2021.20.2.65.73
7. Horiuchi A., Tamaki I., Naoki T. Cold snare polypectomy: Indications, devices, techniques, outcomes and future. *Digestive Endosc*. 2019;31(4):372–7. DOI: 10.1111/den.13314
8. Федянин М.Ю., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):373–421. [Fedyanin M.Yu., Artamonov E.V., Borsukov Yu.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-1):373–421 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-23
9. Yuan X., Gao H., Liu C., Cui H., Zhang Z., Xie J., et al. Effectiveness and safety of the different endoscopic resection methods for 10- to 20-mm nonpedunculated colorectal polyps: A systematic review and pooled analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(6):331–41. DOI: 10.4103/sjg.sjg_180_21
10. Крекотень А.А., Агапов М.Ю. Осложнения эндоскопического удаления новообразований желудочно-кишечного тракта и методы их коррекции. *Тихоокеанский Медицинский Журнал*. 2011;4:17–18. [Krekoten A.A., Agapov M.Yu. Complications from endoscopic removal of digestive tract neoplasms and methods of correction. *Pacific Medical Journal*. 2011;4:17–18 (In Russ.)].
11. Burgess N.G., Bassan M.S., McLeod D., Williams S.J., Byth K., Bourke M.J. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut*. 2017;66(10):1779–89. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309848
12. Rodriguez Sánchez J., Sánchez Alonso M., Pellisé Urquiza M. The “bubble sign”: a novel way to detect a perforation after cold snare polypectomy. *Endoscopy*. 2019;51(8):796–7. DOI: 10.1055/a-0881-2856
13. Norton I.D., Wang L., Levine S.A., Burgart L.J., Hofmeister E.K., Rumalla A., et al. Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):95–9. DOI: 10.1067/mge.2002.125362
14. Агейкина Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А., Королев Ю.М., Федоров Е.Д. Эндоскопическая оценка нормальной микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки в крае пострезекционной раны как мера предупреждения рецидива эпителиального новообразования после «холодной» петлевой экцизии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(2):45–57. [Ageykina N.V., Oleynikova N.A., Malkov P.G., Danilova N.V., Kharlova O.A., Korolev Yu.M., Fedorov E.D. Endoscopic Analysis of Microstructures of the Colon Mucosa on the Edge of the Post-Resection Defect as a Measure of Preventing Recurrence of Polyps after a Cold Polypectomy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(2):45–57 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-45-57
15. Черных Д.А., Мяукина Л.М., Филлин А.А., Дуванский В.А. Клинические аспекты контроля полноты удаления латерально распространяющейся опухоли (LST). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;152(4):99–100. [Chernykh D.A., Myaukina L.M., Filin A.A., Duvanskiy V.A. Control of the completeness removal laterally spreading tumor (LST). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;152(4):99–100 (In Russ.)].
16. David G., Nicholas J. Cold snare polypectomy: is there a limit to polyp size? *Endosc*. 2018;50(4):356–7. DOI: 10.1055/a-0576-0461
17. Muniraj T., Sahakian A., Ciarleglio M.M., Deng Y., Aslanian H.R. Cold snare polypectomy for large sessile colonic polyps: a single-center experience. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:175959. DOI: 10.1155/2015/175959
18. Tutticci N., Hewett D. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(3):837–42. DOI: 10.1016/j.gie.2017.11.002
19. Iishi H., Tatsuta M., Kitamura S., Narahara H, Iseki K, Ishiguro S. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps using a submucosal saline injection technique. *Hepatogastroenterology*. 1997;44(15):698–702
20. Shimodate Y., Itakura J., Takayama H., Ueno M., Takezawa R., Nishimura N., et al. Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(3):715–22.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.039

Information about the authors

Yulia S. Sigaeva* — Cand. Sci. (Med.), head of endoscopic department, endoscopist, LLC "RN-Modern Technologies".
Contact information: yusigaeva@mail.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3926-3639>

Eugeny V. Tokarenko — chief physician, surgeon, LLC "RN-Modern Technologies".
Contact information: etokarenko@sogaz-clinic.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.

Alexey Yu. Bulatov — head of surgery department, surgeon, coloproctologist, LLC "RN-Modern Technologies".
Contact information: Abulatov@sogaz-clinic.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.

Alexey S. Borisov — surgeon, LLC "RN-Modern Technologies".
Contact information: ABorisov@sogaz-clinic.ru;
353465, Krasnodar region, Gelendzhik, Lunacharskogo, 178B.

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Supervisor, Endoscopic Surgery Unit, City Clinical Hospital No. 31.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Сведения об авторах

Сигаева Юлия Сергеевна* — кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: yusigaeva@mail.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-б.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3926-3639>

Токаренко Евгений Владимирович — главный врач, врач-хирург, онколог ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: etokarenko@sogaz-clinic.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-б.

Булатов Алексей Юрьевич — заведующий хирургическим отделением, врач-хирург, колопроктолог ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: Abulatov@sogaz-clinic.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-б.

Борисов Алексей Сергеевич — врач-хирург ООО «РН — Современные технологии».
Контактная информация: ABorisov@sogaz-clinic.ru;
353465, Краснодарский край, г. Геленджик, ул. Луначарского, д. 178-б.

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: efedo@mail.ru119415;
г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Submitted: 29.04.2022 Accepted: 04.09.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 29.04.2022 Принята: 04.09.2022 Опубликовано: 30.12.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования

О.П. Алексеева^{1,*}, С.В. Криштопенко¹, А.А. Алексеева²

¹ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель исследования: исследовать клиническую эффективность двух способов дозирования преднизолона (в мг и мг/кг) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) с использованием технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект»).

Материалы и методы. В исследование включены 86 больных с активным заболеванием средней и тяжелой степени (61 — с ЯК, 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет. Для индукции ремиссии в качестве первого курса терапии всем пациентам назначали преднизолон в начальной дозе от 30 до 60 мг/сутки с последующим снижением. Эффект терапии оценивали на момент полной отмены преднизолона с использованием общепринятых критериев оценки клинической ремиссии. Проводили анализ двух функций эффективности: первая — при дозировании преднизолона в мг и вторая при расчете дозы в мг/кг веса пациента. Масса тела пациентов колебалась от 41 до 98 кг. Построение функции эффективности (зависимости «доза — эффект») для преднизолона проводилось по оригинальной методике, смысл которой заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных, получаемых в виде количественного выражения примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки, в наглядный график, по которому возможно проведение аналитических оценок. Оценка среднего значения в каждой точке определялась на основе метода ядерной оценки регрессии. Достоверность различий вычислялась на основе *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Построены два графика «доза — эффект» преднизолона в мг и в мг/кг массы тела. Оптимальная клинически эффективная доза (ОКЭД) при расчете в мг/кг составила $0,70 \pm 0,01$ ($0,68 \div 0,72$) мг/кг с соответствующим эффектом $79,25 \pm 6,26$ ($66,62 \div 91,88$) %. При наложении двух графиков в мг и в мг/кг веса показано, что при назначении начальной дозы 40 мг без учета массы тела пациента эффект терапии будет на 25 % ниже. Назначение дозы 60 мг в сутки без учета массы будет оптимальным для пациентов с массой тела 85–90 кг. При более низкой массе тела клинический эффект не уменьшится, однако вероятность появления побочных эффектов преднизолона следует ожидать пропорциональной уменьшению массы тела.

Заключение. Проведено сравнение клинической эффективности двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе. Анализ зависимости «доза — эффект» позволил доказать достоверную связь массы тела пациентов с клиническим эффектом преднизолона у больных ЯК и БК. Установлена оптимальная клинически эффективная доза преднизолона у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе, равная 0,70 мг/кг, которая может быть рекомендована к применению в клинической практике для назначения индивидуальных доз.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, преднизолон, функция эффективности, расчет дозы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46>

Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods

Olga P. Alekseeva^{1,*}, Sergey V. Krishtopenko¹, Anastasia A. Alekseeva²

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim: to investigate the clinical efficacy of two methods of oral dosing of prednisolone (in mg and mg/kg) for the induction of remission for patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) using the technology of constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship).

Material and methods. In this study were included 86 patients aged from 18 to 65 years with moderate or severe active inflammatory bowel disease (61 — UC, 25 — CD). All patients were treated with prednisolone at an initial daily dose from 30 to 60 mg with a subsequent tapering of dose. The clinical response to treatment was evaluated at the time of complete withdrawal of prednisolone using the generally accepted criteria. Two efficiency functions were constructed, compared and analyzed: the first — at the initial dosage of prednisolone in mg and the second calculating the dose in mg/kg of patient weight. The patients' body weight ranged from 41 to 98 kg. The "dose-effect" relationship for prednisolone was constructed with statistical transformation of the baseline clinical data and a quantitative expression of the actual doses and alternative responses into a graph of the effectiveness function. The mean value at each point was estimated based on the regression kernel scoring method.

Results. Two graphs of the "dose-effect" of prednisolone in mg and mg/kg of patient weight were constructed. The optimal clinically effective dose (OCED) when calculated in mg/kg of weight was 0.70 ± 0.01 ($0.68 \div 0.72$) mg/kg with the corresponding effect 79.25 ± 6.26 ($66.62 \div 91.88$) %. When two graphs in mg and mg / kg of weight were superimposed, it is shown that when an initial dose of 40 mg is prescribed without taking into account the patient's weight, the effect of therapy will be 25 % lower. Prescribing a dose of 60 mg per day without weight will be optimal for patients with a body weight of 85–90 kg. With a lower body weight, the clinical effect will not decrease, but the likelihood of recognized side effects of prednisolone should be expected in proportion to the decrease in body weight.

Conclusion. The clinical efficacy of two methods of prednisolone dosing (mg and mg/kg) for patients with IBD during the first induction course was compared.

Using a new technology for constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship) allowed us to prove a reliable relationship between the body weight of patients with the clinical effect of prednisolone in patients with UC and CD. Based on the analysis of the dose-effect relationship, the optimal clinically effective dose of prednisolone for patients with UC and CD during the first induction course was established, equal to 0.70 mg/kg, which can be recommended for use in clinical practice for calculating individual doses.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, prednisolone, efficiency function, dose calculation

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

For citation: Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46>

Введение

Системные кортикостероиды короткого действия, преднизолон и метилпреднизолон (КС), остаются рекомендуемой терапией для индукции ремиссии у пациентов с активными воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК): язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) — средней степени тяжести, которые не отвечают на лечение препаратами 5-АСК, и для быстрого купирования симптомов у тяжелых больных [1–4].

В клинических рекомендациях по лечению ЯК и БК при расчете дозы КС использованы различные подходы. Вариабельность практических рекомендаций по расчету дозы КС представляет трудности для выбора правильного решения на практике.

Так, руководство Великобритании рекомендует у больных ЯК средней и тяжелой степени и у больных БК легкой и средней степени, которые не реагировали на месалазин в течение 2–4 недель, прием пероральных кортикостероидов в начальной фиксированной дозе 40 мг преднизолона в день с последующим снижением на 5 мг с еженедельными интервалами, что отвечает 8-недельному курсу [2, 5].

В Европейских клинических рекомендациях [1] и рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации [6] указана такая же начальная

доза преднизолона для приема внутрь у больных активным ЯК средней степени. Подчеркивается, что назначение КС гастроэнтерологом должно быть в минимальной эффективной дозировке с постепенным снижением на 5 мг в неделю в течение необходимого периода. Следует избегать быстрого снижения назначенной дозы, слишком короткого курса лечения (<3 недель) и назначения неэффективной дозы преднизолона (<15 мг в день).

В клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологов пациентам с активным ЯК и БК рекомендованы дозы перорального преднизолона 40–60 мг в день. Также могут назначаться дозы 1 мг/кг веса больного, но не более 60 мг в сутки [7, 8].

В практических клинических рекомендациях Итальянской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника традиционные пероральные кортикостероиды рассматриваются к применению в случаях неэффективности или непереносимости лечения топическими КС или для достижения быстрого облегчения симптомов при активном левостороннем и тотальном ЯК средней тяжести в дозе 40–60 мг преднизолона, при БК илеоцекальной локализации легкой и средней степени

в дозе 40–60 мг в сутки или 1 мг/кг веса пациента в качестве первой линии терапии. При тяжелой степени ЯК и БК лечение рекомендовано начинать с внутривенного введения КС — метилпреднизолона в дозе 0,75–1 мг/кг с переходом на прием внутрь 48 мг в сутки (60 мг преднизолона) и снижением на 4–8 мг в неделю до полной отмены [4].

В Российских клинических рекомендациях по лечению ЯК и БК, опубликованных в 2017 году, доза системных КС колеблется от 40 до 75 мг перорально в зависимости от локализации и степени тяжести. При тяжелой степени рекомендовано начинать с внутривенного введения 75 мг с переходом при клиническом ответе на эквивалентные дозы внутрь [9, 10]. В Российских клинических рекомендациях 2020 года при левостороннем и тотальном ЯК средней степени и неэффективности месалазина, системном воспалении преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг веса пациента. При тяжелом ЯК любой локализации доза увеличивается до 1,5–2 мг/кг [11]. При БК также предложен расчет дозы преднизолона на массу тела больного от 0,75 до 2 мг/кг. При тяжелом поражении рекомендовано начинать с внутривенного введения с переходом на прием внутрь [12].

Сравнение эффективности применения у больных ЯК и БК пероральных КС в мг и с учетом массы тела в мг/кг никогда не проводилось.

Цель

Исследовать клиническую эффективность двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом и болезнью Крона с использованием технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект»).

Материалы и методы

В исследование включены 86 больных (из них 61 — с ЯК и 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет, 44 мужчины и 42 женщины, которым был назначен преднизолон в качестве первого курса терапии в связи с активным заболеванием. 43 больным (50 %) с острым течением болезни преднизолон назначали без предшествующей терапии, 43 пациента (50 %) получали КС в связи с неэффективностью препаратов месалазина. Больным проводилось полное клиническое обследование и лечение в условиях гастроэнтерологического стационара (городская больница № 13 и областная клиническая больница им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода) с последующим амбулаторным наблюдением. Диагноз язвенного колита и болезни Крона был выставлен в соответствии с международными и российскими рекомендациями обследования больных с учетом клинической картины, результатов лабораторного, эндоскопического и морфологического обследования при исключении кишечных инфекций [4–6, 11, 12]. Тяжесть атаки язвенного колита оценивалась

по количественному индексу клинической активности Майо. Тяжесть болезни Крона устанавливалась с использованием индекса активности болезни Крона (ИАБК). Такая оценка тяжести ВЗК является общепринятой при проведении клинических исследований [13, 14].

48 (78,7 %) больных ЯК имели тотальное поражение толстой кишки, левостороннее было у 13 (21,3 %). При БК 10 (40,0 %) пациентов наблюдались с терминальным илеитом, 8 (32,0 %) — с колитом, 7 (28,0 %) — с илеоколитом. В исследование были включены больные только с воспалительной формой БК и неосложненным течением болезни. Большинство больных имело острое течение заболевания: ЯК — 24 (39,3 %) и БК — 19 (76,0 %). Среди больных ЯК преобладали тяжелые формы — 46 (75,4 %), 15 (24,5 %) имели среднюю тяжесть болезни. У 21 пациента БК (84,0 %) диагностирована средняя тяжесть болезни, 4 пациента были тяжелыми. Оценка активности болезни, клинического ответа, клинической ремиссии проводилась на момент начала приема КС, через две недели приема и после окончания курса терапии.

Преднизолон был назначен в дозах от 30 до 60 мг внутрь. Выбор дозы проводился лечащими врачами в соответствии с их клинической практикой. У тяжелых больных лечение КС начинали с внутривенного введения с переходом на прием внутрь в той же дозе. При наличии клинического ответа через две недели дозу преднизолона снижали на 5 мг в неделю до полной отмены. При болезни Крона преднизолон назначали вместе с азатиоприном 2 мг/кг веса пациента. При достижении клинической ремиссии на момент завершения курса лечения больным ЯК назначали месалазин 2 г в сутки в качестве поддерживающей терапии. Больные БК продолжали прием азатиоприна 2 мг/кг веса в сутки.

Эффект лечения КС оценивали через 12 недель по общепринятым критериям по аналогии конечных точек стандартного клинического исследования. Конечной точкой было достижение клинической ремиссии [15]. Построение зависимости «доза — эффект» или в статистическом определении функции эффективности КС у больных проводилось по технологии, разработанной С.В. Криштопенко и соавт. [16]. Оценка среднего значения в каждой точке функции эффективности определяется по методу ядерной оценки регрессии как взвешенное среднее переменных отклика в фиксированной окрестности точки по принципу k -ближайших соседей на основе известного в непараметрической статистике ядра Епанечкова [17]. Достоверность различий вычислялись на основе t -критерия Стьюдента [18]. Смысл построения функции эффективности заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов

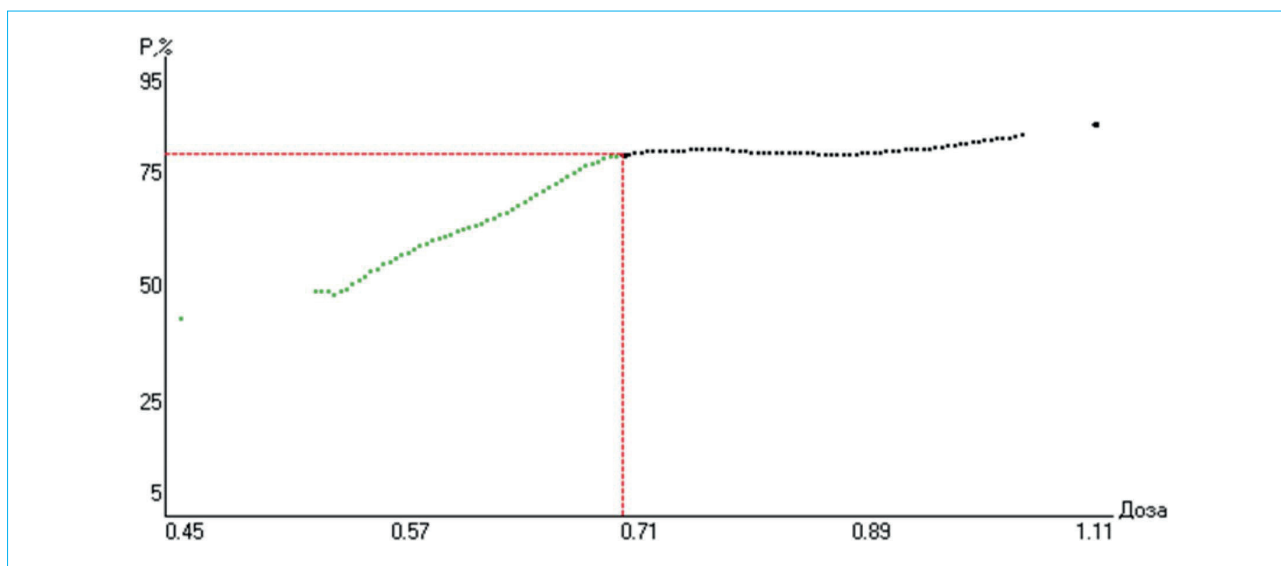


Рис. 1. Функция эффективности преднизолона у больных ЯК и БК на момент окончания первого курса лечения при дозировании в мг/кг (по оси абсцисс — доза в мг/кг; максимальная погрешность доз 25 %)

(0 или 1) в наглядный график, по которому возможно проведение аналитических оценок. Важной особенностью указанной технологии является количественная оценка итоговой погрешности выполнения исследования, основу которой составляют два ведущих фактора: индивидуальная чувствительность организма к лекарственному препарату и адекватный подбор с последующей оценкой параметров конечной точки.

По итогам выполненных исследований проводилось сравнение двух функций эффективности (зависимости «доза — эффект»): первая — при дозировании преднизолона в мг и вторая при дозировании в мг/кг веса пациента. Масса тела пациентов колебалась от 41 до 98 кг.

Результаты

Какой режим выбрать? Дозу системных КС в мг или в мг/кг массы тела пациента? Для ответа на этот вопрос были построены две функции эффективности преднизолона.

Построение функции эффективности с расчетом дозы преднизолона в мг/кг массы тела представлено на рисунке 1.

На графике прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата (в %). Эта точка получила название оптимальной клинически эффективной дозы (ОКЭД).

ОКЭД составила $0,70 \pm 0,01$ ($0,68 \div 0,72$) мг/кг с соответствующим эффектом $79,25 \pm 6,26$ ($66,62 \div 91,88$) %. Дальнейшее увеличение дозы в мг/кг не приводит к возрастанию эффекта, что свидетельствует о своеобразном насыщении признака клинического эффекта КС в данной точке на уровне

80 % с дальнейшим выходом функции эффективности на плато.

Клиническая интерпретация полученных результатов состоит в доказанной оптимальности назначения больным ЯК и БК лечебных доз преднизолона с учетом найденного показателя 0,70 мг/кг. К примеру, больным с массой тела 55–60 кг рекомендуется индивидуальная доза преднизолона 40 мг ($0,70 \text{ мг/кг} \times 56 \text{ кг}$), а больным с массой 85–90 кг — доза 60 мг ($0,70 \text{ мг/кг} \times 86 \text{ кг}$) для первого индукционного курса.

Для наглядности демонстрации клинических различий в дозировании преднизолона у больных ЯК и БК в мг и в мг/кг массы тела на рисунке 2 показано наложение двух функций эффективности при коэффициенте смещения доз в мг/кг 56,6 по оси абсцисс с целью сопоставления эффектов в заданных точках на оси ординат.

Анализ приведенных двух функций эффективности в сопоставленных точках 40 мг для функции (2) и $0,70 \text{ мг/кг} \times 56,6 = 40 \text{ мг/кг}$ (по коэффициенту смещения) для функции (1) свидетельствует о том, что при назначении дозы 40 мг в сутки без учета массы тела пациентов эффект может снижаться до 25 %. Вместе с тем назначение дозы 60 мг в сутки без учета массы будет адекватным только для пациентов с массой тела 85–90 кг. При назначении индивидуальной дозы 60 мг пациентам с массой тела ниже 85 кг клинический эффект, естественно, не уменьшится, однако появление побочных эффектов преднизолона следует ожидать пропорционально уменьшению массы тела.

Обсуждение

Рекомендуемые в настоящее время пероральные дозы системных кортикостероидов при БК были получены из популяционных исследований [19,

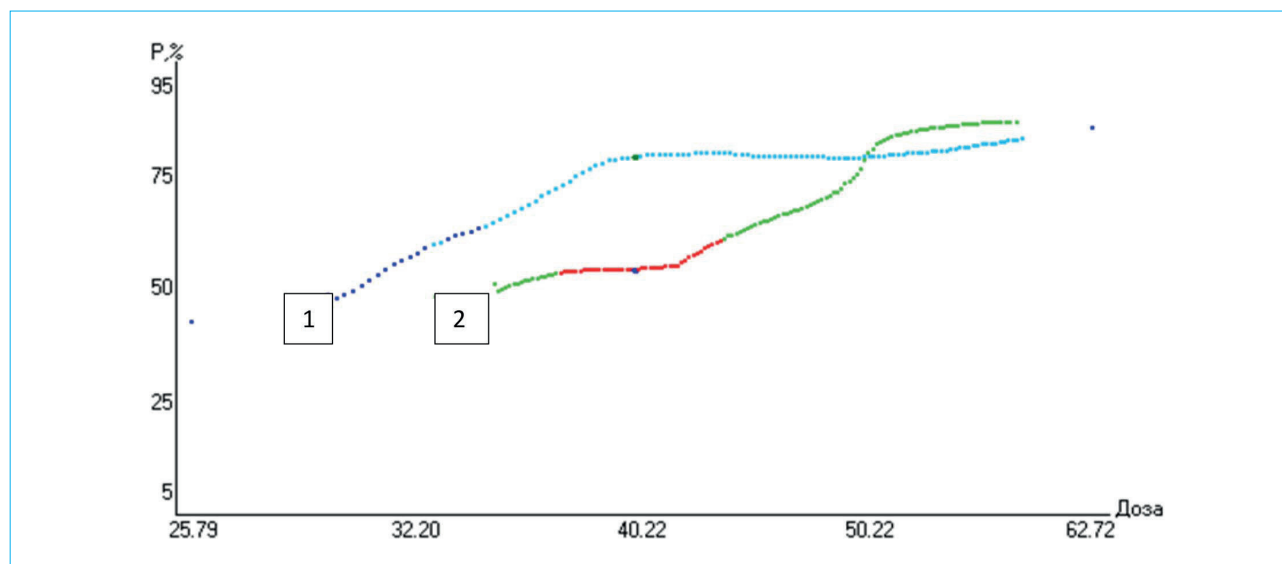


Рис. 2. Функции эффективности преднизолона у больных ЯК и БК на момент окончания первого курса лечения при дозировании в мг/кг (1) и в мг (2) (по оси абсцисс — доза в мг для функции (2) и в мг/кг $\times 56,6$ для функции (1); максимальная погрешность доз 25 %)

20] и экстраполированы на использование при ЯК. При этом регрессионный метаанализ 32 исследований не продемонстрировал ответа на терапию метилпреднизолоном в дозе, превышающей 60 мг в день [21]. В Национальном американском кооперативном исследовании R.W. Summers и соавт. при БК [19] применяли преднизолон в начальной дозе 0,5–0,75 мг/кг/сут, что соответствовало дозам 40–60 мг/сут в Европейском исследовании H. Malchow и соавт. [20], где использовали метилпреднизолон в дозе 48 мг в день (эквивалентно 60 мг преднизолона). Принято считать, что доза 1 мг/кг массы тела более эффективна, чем 40–60 мг внутрь в пересчете на преднизолон. Но, например, в популяционном исследовании W.A. Faubion и соавт. [22] также использовали дозу 60 мг преднизолона перорально. При этом показатели ремиссии через 30 дней (58 %) были выше, чем при использовании дозы 1 мг/кг/сут, применявшейся в Копенгагенской когорте (48 %) [23]. Одно раннее исследование показало, что преднизолон в дозе 40 мг/сут был столь же эффективен, как и 60 мг/сут, в достижении клинической ремиссии при ЯК, вызывая при этом меньше побочных эффектов [24]. Вариабельность практических рекомендаций представляет собой барьер на пути выбора оптимального терапевтического лечения.

Способы дозирования лекарственных препаратов определяются на основе проведенных исследований, особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. В тех случаях, когда связь массы тела с клиническим эффектом доказана, используется способ дозирования в мг на кг массы тела.

Например, традиционно расчет лекарств для приема внутрь в мг/кг используется в педиатрии. Это связано прежде всего с тем, что вес

детей разного возраста резко различается и одна доза или узкий диапазон доз не может быть рекомендован. Кроме того, особенности организма детей значительно отличаются от взрослых, прежде всего по соотношению между вне- и внутриклеточной жидкостью. Так, внеклеточная жидкость у новорожденных составляет 45 %, а у взрослых — 15 % массы тела. У взрослых пациентов некоторые лекарственные препараты все же назначаются перорально в дозах с расчетом на кг массы тела. При тяжелых формах ЯК и БК системные кортикостероиды короткого действия рекомендовано вводить внутривенно с расчетом дозы на кг массы тела [4, 11, 12]. Внутривенное дозирование системных КС в мг/кг оправдано в связи с хорошо изученной фармакокинетикой [25], а также индивидуальным подходом к пациенту.

В связи с достаточно высокой биодоступностью системных кортикостероидов короткого действия (70–90 %) расчет доз в мг/кг, примененный в клинических исследованиях при внутривенном введении, был экстраполирован и на пероральный прием преднизолона.

Исследований разных способов перорального дозирования преднизолона с учетом массы тела у больных ЯК и БК, по данным литературы, до сих пор не проводилось [26].

Выводы

1. Использование технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект») позволило доказать достоверную связь массы тела пациентов с клиническим эффектом разных доз преднизолона у больных ЯК и БК.

2. На основании анализа зависимости «доза — эффект» установлена оптимальная клинически эффективная доза преднизолона у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе, равная 0,70 мг/кг, которая может быть рекомендована к применению в клинической практике для расчета индивидуальных доз.

3. Сравнение клинической эффективности двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе доказало возможность избежать как снижения клинической эффективности до 25 %, так и появления побочных эффектов при дозировании с учетом массы тела.

Литература / References

1. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
2. Barrett K., Saxena S., Pollok R. Using corticosteroids appropriately in inflammatory bowel disease: a guide for primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):497–8. DOI: 10.3399/bjgp18X699341
3. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annesse V., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178
4. Ferretti F., Cannatelli R., Monico M.C., Maconi G., Ardizzone S. An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2302. DOI: 10.3390/jcm11092302
5. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(S.3):s1–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
6. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K., et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.009
7. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. DOI: 10.1038/ajg.2009.727
8. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белюсова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu. A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2017;1(59):6–30 (In Russ.)].
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белюсова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017;2(60):7–30 (In Russ.)].
11. Язвенный колит. Министерство здравоохранения Российской Федерации клинические рекомендации, взрослые: К51, ID 193 (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России), 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1
12. Болезнь Крона. Министерство здравоохранения Российской Федерации, клинические рекомендации, взрослые: К50, ID 176 (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России), 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176_1
13. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603
14. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90384
15. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.J., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038
16. Криштопенко С.В., Тухов М.С., Попова Е.Б. Доза — эффект. М.: Медицина; 2008. [Krishtopenko S.V., Tikhov M.S., Popova E.B. The dose effect. Moscow: Medicine Pub; 2008 (In Russ.)].
17. Хардл В. Прикладная непараметрическая регрессия. Пер. с англ. М.: Мир; 1993. [Hardle V. Applied non-parametric regression (Translated from English). Moscow: Mir; 1993 (In Russ.)].
18. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990. [Lakin G.F. Biometry. Moscow: Higher School, 1990 (In Russ.)].
19. Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T. Jr., Beckett J.M., Best W.R., Kern F. Jr., Singleton J.W. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2): 847–69.
20. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W., Goebell H., Ehms H., Sommer H., Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249–66.
21. Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033
22. Faubion W.A. Jr., Loftus E.V.Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255–60. DOI: 10.1053/gast.2001.26279
23. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360–2. DOI: 10.1136/gut.35.3.360
24. Baron J.H., Connell A.M., Kanaghini T.G., Leonard-Jones J.E., Jones A.F. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2(5302):441–3. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.441
25. Pickup M.E. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(2):111–28. DOI: 10.2165/00003088-197904020-00004
26. Teshima C., Fedorak R.N. Are there differences in type, dosage, and method of administration for the systemic steroids in IBD treatment? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(S.2):S216–8. DOI: 10.1002/ibd.20728

Сведения об авторах

Алексеева Ольга Поликарповна* — доктор медицинских наук, профессор; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Криштопенко Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».
Контактная информация: kr_sv@mail.ru;
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Алексеева Анастасия Алексеевна — ординатор 2-го года кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anastasyalekseeva1998@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Information about the authors

Olga P. Alekseeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Gastroenterological Center of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.
Contact information: al_op@mail.ru;
603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey V. Krishtopenko — Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.
Contact information: kr_sv@mail.ru;
603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Anastasia A. Alekseeva — clinical resident (2-nd year) of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogradalik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: anastasyalekseeva1998@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Поступила: 03.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликована: 30.12.2022
Submitted: 03.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods

Olga P. Alekseeva^{1,*}, Sergey V. Krishtopenko¹, Anastasia A. Alekseeva²

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Aim: to investigate the clinical efficacy of two methods of oral dosing of prednisolone (in mg and mg/kg) for the induction of remission for patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) using the technology of constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship).

Material and methods. In this study were included 86 patients aged from 18 to 65 years with moderate or severe active inflammatory bowel disease (61 — UC, 25 — CD). All patients were treated with prednisolone at an initial daily dose from 30 to 60 mg with a subsequent tapering of dose. The clinical response to treatment was evaluated at the time of complete withdrawal of prednisolone using the generally accepted criteria. Two efficiency functions were constructed, compared and analyzed: the first — at the initial dosage of prednisolone in mg and the second calculating the dose in mg/kg of patient weight. The patients' body weight ranged from 41 to 98 kg. The "dose-effect" relationship for prednisolone was constructed with statistical transformation of the baseline clinical data and a quantitative expression of the actual doses and alternative responses into a graph of the effectiveness function. The mean value at each point was estimated based on the regression kernel scoring method.

Results. Two graphs of the "dose-effect" of prednisolone in mg and mg/kg of patient weight were constructed. The optimal clinically effective dose (OCED) when calculated in mg/kg of weight was 0.70 ± 0.01 ($0.68 \div 0.72$) mg/kg with the corresponding effect 79.25 ± 6.26 ($66.62 \div 91.88$) %. When two graphs in mg and mg / kg of weight were superimposed, it is shown that when an initial dose of 40 mg is prescribed without taking into account the patient's weight, the effect of therapy will be 25 % lower. Prescribing a dose of 60 mg per day without weight will be optimal for patients with a body weight of 85–90 kg. With a lower body weight, the clinical effect will not decrease, but the likelihood of recognized side effects of prednisolone should be expected in proportion to the decrease in body weight.

Conclusion. The clinical efficacy of two methods of prednisolone dosing (mg and mg/kg) for patients with IBD during the first induction course was compared.

Using a new technology for constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship) allowed us to prove a reliable relationship between the body weight of patients with the clinical effect of prednisolone in patients with UC and CD. Based on the analysis of the dose-effect relationship, the optimal clinically effective dose of prednisolone for patients with UC and CD during the first induction course was established, equal to 0.70 mg/kg, which can be recommended for use in clinical practice for calculating individual doses.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, prednisolone, efficiency function, dose calculation

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

For citation: Alekseeva O.P., Krishtopenko S.V., Alekseeva A.A. Evaluation of the Clinical Efficacy of Prednisolone in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases with Different Dosage Methods. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46>

Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования

О.П. Алексеева^{1,*}, С.В. Криштопенко¹, А.А. Алексеева²

¹ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

Цель исследования: исследовать клиническую эффективность двух способов дозирования преднизолона (в мг и мг/кг) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) с использованием технологии построения и оценки функции эффективности (зависимости «доза — эффект»).

Материалы и методы. В исследование включены 86 больных с активным заболеванием средней и тяжелой степени (61 — с ЯК, 25 — с БК) в возрасте от 18 до 65 лет. Для индукции ремиссии в качестве первого курса терапии всем пациентам назначали преднизолон в начальной дозе от 30 до 60 мг/сутки с последующим снижением. Эффект терапии оценивали на момент полной отмены преднизолона с использованием общепринятых критериев оценки клинической ремиссии. Проводили анализ двух функций эффективности: первая — при дозировании преднизолона в мг и вторая при расчете дозы в мг/кг веса пациента. Масса тела пациентов колебалась от 41 до 98 кг. Построение функции эффективности (зависимости «доза — эффект») для преднизолона проводилось по оригинальной методике, смысл которой заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных, получаемых в виде количественного выражения примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки, в наглядный график, по которому возможно проведение аналитических оценок. Оценка среднего значения в каждой точке определялась на основе метода ядерной оценки регрессии. Достоверность различий высчитывалась на основе *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Построены два графика «доза — эффект» преднизолона в мг и в мг/кг массы тела. Оптимальная клинически эффективная доза (ОКЭД) при расчете в мг/кг составила $0,70 \pm 0,01$ ($0,68 \div 0,72$) мг/кг с соответствующим эффектом $79,25 \pm 6,26$ ($66,62 \div 91,88$) %. При наложении двух графиков в мг и в мг/кг веса показано, что при назначении начальной дозы 40 мг без учета массы тела пациента эффект терапии будет на 25 % ниже. Назначение дозы 60 мг в сутки без учета массы будет оптимальным для пациентов с массой тела 85–90 кг. При более низкой массе тела клинический эффект не уменьшится, однако вероятность появления побочных эффектов преднизолона следует ожидать пропорциональной уменьшению массы тела.

Заключение. Проведено сравнение клинической эффективности двух способов дозирования преднизолона (в мг и в мг/кг) у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе. Анализ зависимости «доза — эффект» позволил доказать достоверную связь массы тела пациентов с клиническим эффектом преднизолона у больных ЯК и БК. Установлена оптимальная клинически эффективная доза преднизолона у больных ЯК и БК при первом индукционном курсе, равная 0,70 мг/кг, которая может быть рекомендована к применению в клинической практике для назначения индивидуальных доз.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, преднизолон, функция эффективности, расчет дозы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Оценка клинической эффективности преднизолона в лечении воспалительных заболеваний кишечника при разных способах дозирования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-40-46>

Introduction

Short-acting systemic corticosteroids, prednisolone and methylprednisolone (CS), remain the recommended therapy for inducing remission for patients with active inflammatory bowel diseases (IBD) — ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) — of moderate severity, which do not respond to treatment with 5-ASA drugs, and for rapid relief of symptoms for severe patients [1–4].

In the Clinical Practice Guidelines on the Management of UC and CD, various approaches were used to calculate the dose of CS. The variability of practical recommendations for calculating the dose of CS presents difficulties for choosing the right solution in practice.

Thus, the UK guidelines recommend taking oral corticosteroids at an initial fixed dose of 40 mg of prednisolone per day for patients with moderate and severe UC and for patients with mild and moderate CD who did not respond to mesalazine for 2–4 weeks, followed by a decrease of 5 mg at weekly intervals, which corresponds to an 8-week course [2, 5].

The European Clinical guidelines [1] and the recommendations of the American Gastroenterological Association [6] indicate the same initial dose of prednisolone for orally administration for patients with moderate active UC. It is emphasized that the appointment of CS should be in the minimum effective dosage with a gradual decrease of 5 mg per week for the required period. A rapid reduction in the prescribed dose, too short a course of treatment (<3 weeks) and the appointment of an ineffective dose of prednisolone (<15 mg per day) should be avoided.

The clinical guidelines of the American College of Gastroenterologists recommend orally prednisolone doses of 40–60 mg per day for patients with active UC and CD. Doses of 1 mg/kg of the patient's weight may also be prescribed, but no more than 60 mg per day [7, 8].

An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Diseases, traditional orally corticosteroids

are considered for use in cases of ineffectiveness or intolerance to treatment with topical CS or to achieve rapid relief of symptoms with active left-sided and total UC of moderate severity at a dose of 40–60 mg prednisolone. With mild to moderate CD ileocecal localization, prednisolone is prescribed at a dose of 40–60 mg per day or 1 mg/kg of patient weight as the first line of therapy. In severe UC and CD, treatment is recommended to begin with intravenous administration of CS – methylprednisolone at a dose of 0.75–1 mg/kg with a transition to orally administration of 48 mg per day (60 mg of prednisolone) and a decrease of 4–8 mg per week until complete withdrawal [4].

In the Russian clinical guidelines for the treatment of UC and CD, published in 2017, the dose of systemic corticosteroids ranges from 40 to 75 mg orally, depending on the localization and severity. In severe cases, it is recommended to start with intravenous administration of 75 mg with a transition in clinical response to equivalent orally [9, 10]. In the Russian clinical guidelines of 2020, prednisolone is prescribed at a dose of 1 mg/kg of patient weight for left-sided and total UC of moderate degree and inefficiency of mesalazine, systemic inflammation. In severe UC of any localization, the dose increases to 1.5–2 mg/kg [11]. In CD proposed the calculation of the prednisolone dose for the patient's body weight from 0.75 to 2 mg/kg. In severe cases, it is recommended to start with intravenous administration with a transition to orally administration [12].

Comparison of the effectiveness of orally CS in mg and in mg/kg of body weight has never been carried out.

Aim

To investigate the clinical efficacy of two methods of prednisolone dosing (in mg and in mg/kg) for the induction of remission for patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the technology of constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship).

Material and methods

In this study were included 86 patients (61 of them with UC and 25 with CD) aged from 18 to 65 years, 44 men and 42 women who were prescribed prednisolone as the first course of therapy in connection with an active disease. 43 patients (50 %) with an acute course of the disease were prescribed prednisolone without previous therapy, 43 patients (50 %) received CS due to the ineffectiveness of mesalazine. The patients were a complete clinical examination and treatment in the Regional clinical Hospital named after

N.A. Semashko, Nizhny Novgorod and followed by outpatient observation. The diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease was made in accordance with international and Russian recommendations for the examination of patients [4–6, 11, 12]. The severity of the attack of ulcerative colitis was assessed by the index of clinical activity Mayo. The severity of Crohn's disease was determined using the Crohn's disease Activity Index (CDAI). This assessment of the severity of IBD is generally accepted in clinical trials [13, 14]. 48 (78.7 %) patients with UC had total colon, 13 (21.3 %) had left-sided. In CD, 10 (40.0 %) patients were observed with terminal ileitis, 8 (32.0 %) – with colitis, 7 (28.0 %) – with ileocolitis. The study included patients with only an inflammatory form of CD and an uncomplicated course of the disease.

The majority of patients had an acute course of the disease: UC – 24 (39.3 %) and CD – 19 (76.0 %). Severe forms prevailed among UC patients – 46 (75.4 %), 15 (24.5 %) – they had a moderate disease. 21 patients CD (84.0 %) were diagnosed moderate disease, 4 patients were severe. The assessment of the disease activity, clinical response, and clinical remission were carried out at the time of the start of taking CS, after two weeks of admission and after the end of the course of therapy. Prednisolone was prescribed in doses from 30 to 60 mg orally. The choice of dose was carried out by the physicians in accordance with their clinical practice.

For severe patients, CS treatment was started with intravenous administration with the transition to orally administration at the same dose. In the presence of a clinical response after two weeks, the dose of prednisolone was reduced by 5 mg per week until complete withdrawal. In Crohn's disease, prednisolone was prescribed together with azathioprine 2 mg/kg of patient weight. When clinical remission was achieved at the time of completion of the course of treatment, patients with UC were prescribed mesalazine 2 grams per day as maintenance therapy. CD patients continued taking azathioprine 2 mg/kg of body weight per day. The effect of CS treatment was evaluated after 12 weeks according to generally accepted criteria by analogy with the endpoints of a standard clinical trial. The end point was the achievement of clinical remission [15].

The construction of the dose-effect relationship or the function of the effectiveness of CS for patients was carried out according to the technology developed by S.V. Kryshchenko et al. [16]. The estimation of the average value at each point of the efficiency function is determined by the nuclear regression estimation method as a weighted

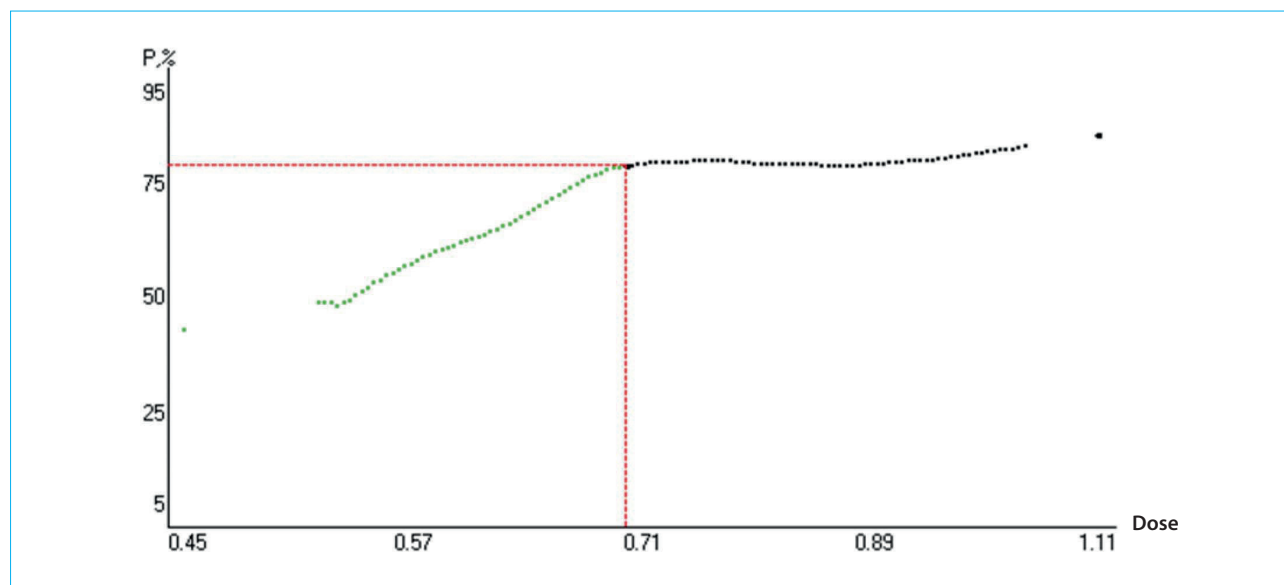


Fig. 1. The function of the effectiveness of prednisolone in patients with UC and CD at the end of the first course of treatment with dosing in mg/kg (along the abscissa axis — dose in mg/kg; maximum dose error of 25 %)

average of response variables in a fixed neighborhood of a point according to the k-nearest neighbors principle based on the Epanechnikov kernel known in nonparametric statistics [17]. The reliability of the differences was calculated based on the Student's t-test [18]. The meaning of constructing the effectiveness function is an adequate statistical transformation of the initial clinical data in the form of a really applied set of doses and registered alternative responses (0 or 1) into a visual graph, according to which analytical assessments can be carried out. An important feature of this technology is the quantitative assessment of the final error of the study, which is based on two leading factors: the individual sensitivity of the organism to the drug and adequate selection with subsequent evaluation of the parameters of the endpoint.

Based on the results of the studies performed, two efficiency functions (dose-effect relationships) were compared: the first is when dosing prednisolone in mg and the second when dosing in mg/kg of patient weight. The patients' body weight ranged from 41 to 98 kg.

Results

Which mode should we choose? The dose of systemic CS in mg or in mg/kg of the patient's body weight? To answer on this question, two prednisolone efficacy functions were constructed.

The construction of the efficiency function with the calculation of the prednisolone dose in mg/kg of body weight is shown in Figure 1.

The graph shows the initial point of the efficiency function reaching a plateau, statistically reflecting the saturation level of the trait, and clinically — the magnitude of the maximum possible effect of the drug (in %). This point is called the optimal clinically effective dose (OCED).

The OCED was 0.70 ± 0.01 ($0.68 \div 0.72$) mg/kg with the corresponding effect 79.25 ± 6.26 ($66.62 \div 91.88$) %. A further increase the dose in mg/kg does not lead to an increase the effect, which indicates a kind of saturation of the sign of the clinical effect of CS at this point at the level of 80 % with further output of the efficiency function on the plateau.

The clinical interpretation of the results obtained consists in the proven optimality of prescribing therapeutic doses of prednisolone to patients with UC and CD, taking into account the found indicator of 0.70 mg/kg. For example, patients with a body weight of 55–60 kg are recommended an individual dose of prednisolone 40 mg ($0.70 \text{ mg/kg} \times 56 \text{ kg}$), and patients with a weight of 85–90 kg — a dose of 60 mg ($0.70 \text{ mg/kg} \times 86 \text{ kg}$) for the first induction course.

To demonstrate clinical differences in the dosage of prednisolone for patients with UC and CD in mg and in mg/kg of body weight, Figure 2 shows the overlap of two efficiency functions with a dose offset coefficient in mg/kg 56.6 along the abscissa axis in order to compare effects at specified points on the ordinate axis.

The analysis of the two efficiency functions at the compared points of 40 mg for function (2) and $0.70 \text{ mg/kg} \times 56.6 = 40 \text{ mg/kg}$ (by displacement coefficient) for function (1) indicates that when

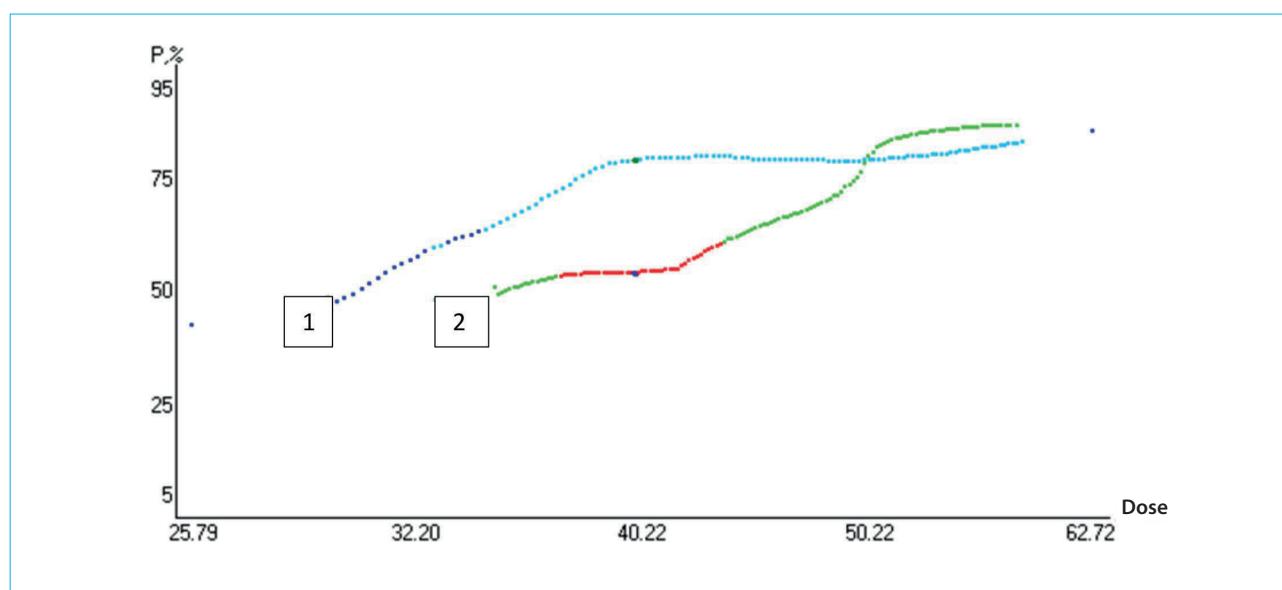


Fig. 2. Prednisolone efficacy functions in patients with UC and CD at the end of the first course of treatment with dosing in mg/kg (1) and mg (2) (along the abscissa axis — dose in mg for function (2) and in mg/kg $\times$ 56.6 for function (1); maximum the dose error is 25 %)

prescribing a dose of 40 mg per day without taking into account the body weight of patients, the effect can decrease by up to 25 %. At the same time, the administration of a dose of 60 mg per day without weight will be adequate only for patients with a body weight of 85–90 kg. When prescribing an individual dose of 60 mg to patients with a body weight below 85 kg, the clinical effect, of course, will not decrease, but the appearance of side effects of prednisolone should be expected in proportion to the decrease in body weight.

Discussion

Orally doses of systemic corticosteroids recommended in CD were obtained from population studies [19, 20] and extrapolated to use in UC. At the same time, a regression meta-analysis of 32 studies did not demonstrate a response to methylprednisolone therapy at a dose exceeding 60 mg per day [21]. In the National American Cooperative Research by R.W. Summers et al. in CD [19] prednisolone was used at an initial dose of 0.5–0.75 mg/kg/day, which corresponded to doses of 40–60 mg/day in a European study by H. Malchow et al. [20], where methylprednisolone was used at a dose of 48 mg per day (equivalent to 60 mg of prednisolone). It is believed that a dose of 1 mg/kg of body weight is more effective than 40–60 mg orally in terms of prednisolone. But, for example, in a population study by W.A. Faubion et al. [22] also used a dose of 60 mg of prednisolone orally. At the same time, remission rates after 30 days (58 %) were higher than when using

a dose of 1 mg/kg/day used in the Copenhagen cohort (48 %) [23]. One early study showed that prednisolone at a dose of 40 mg/day was as effective as 60 mg/day in achieving clinical remission in UC, while causing fewer side effects [24]. The variability of practical recommendations is a barrier to choosing the optimal therapeutic treatment.

The dosage methods of drugs are determined based on the conducted studies of the characteristics of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. In cases where the relationship of body weight with the clinical effect is proven, the method of dosing in mg per kg of body weight is used.

For example, traditionally, the calculation of orally medications in mg / kg is used in pediatrics. This is primarily due to the fact that the weight of children of different ages varies dramatically and one dose or a narrow range of doses cannot be recommended. In addition, the characteristics of the body of children differ significantly from adults, primarily in the ratio between extracellular and intracellular fluid. Therefore, extracellular fluid in newborns is 45 %, and in adults — 15 % of body weight. For adult patients, some medications are still prescribed orally in doses calculated per kg of body weight. In severe forms of UC and CD, short-acting systemic corticosteroids are recommended to be administered intravenously with a dose calculation per kg of body weight [4, 11, 12]. Intravenous dosing of systemic CS in mg/kg is justified due to well-studied pharmacokinetics [25], as well as an individual approach to the patient.

Due to the relatively high bioavailability of short-acting systemic corticosteroids (70–90 %),

the calculation of doses in mg/kg used in clinical studies with intravenous administration was extrapolated to orally prednisolone.

According to the literature studies of different methods of oral dosing of prednisolone taking into account body weight in patients with UC and CD have not yet been conducted [26].

Conclusions

1. The use of technology for constructing and evaluating the effectiveness function (dose-effect relationship) allowed us to prove a reliable relationship between the body weight of patients with the clinical effect of different doses of prednisolone for patients with UC and CD.

2. Based on the analysis of the dose-effect relationship, the optimal clinically effective dose of prednisolone for patients with UC and CD at the first induction course was established, equal to 0.70 mg/kg, which can be recommended for use in clinical practice for calculating individual doses.

3. A comparison of the clinical efficacy of two methods of dosing prednisolone (in mg and in mg/kg) for patients with UC and CD during the first induction course proved the possibility of avoiding both a decrease in clinical efficacy up to 25 % and the probability of side effects when dosing taking into account body weight.

References / Литература

1. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U., et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
2. Barrett K., Saxena S., Pollok R. Using corticosteroids appropriately in inflammatory bowel disease: a guide for primary care. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):497–8. DOI: 10.3399/bjgp18X699341
3. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annesse V., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178
4. Ferretti F., Cannatelli R., Monico M.C., Maconi G., Ardicione S. An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2302. DOI: 10.3390/jcm11092302
5. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(S.3):s1–106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
6. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Cross R.K., et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.009
7. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23. DOI: 10.1038/ajg.2009.727
8. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L., Regueiro M.D., Gerson L.B., Sands B.E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
9. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu. A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2017;1(59):6–30 (In Russ.).]
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017;2(60):7–30 (In Russ.).]
11. Язвенный колит. Министерство здравоохранения Российской Федерации клинические рекомендации, взрослые: К51, ID 193 (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России), 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1
12. Болезнь Крона. Министерство здравоохранения Российской Федерации, клинические рекомендации, взрослые: К50, ID 176 (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России), 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176_1
13. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603
14. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44. DOI: 10.1016/0016-5085(79)90384
15. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.J., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038
16. Криштопенко С.В., Тухов М.С., Попова Е.Б. Доза — эффект. М.: Медицина; 2008. [Krishtopenko S.V., Tikhov M.S., Popova E.B. The dose effect. Moscow: Medicine Pub.; 2008 (In Russ.).]
17. Хардле В. Прикладная непараметрическая регрессия. Пер. с англ. М.: Мир; 1993. [Hardle V. Applied nonparametric regression (Translated from English). Moscow: Mir; 1993 (In Russ.).]
18. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990. [Lakin G.F. Biometry. Moscow: Higher School, 1990 (In Russ.).]
19. Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T. Jr., Beckett J.M., Best W.R., Kern F. Jr., Singleton J.W. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2): 847–69.
20. Malchow H., Ewe K., Brandes J.W., Goebell H., Ehms H., Sommer H., Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86(2):249–66.

21. *Turner D., Walsh C.M., Steinhart A.H., Griffiths A.M.* Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):103–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033
22. *Faubion W.A. Jr., Loftus E.V. Jr., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255–60. DOI: 10.1053/gast.2001.26279
23. *Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V.* Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut;* 1994;35(3):360–2. DOI: 10.1136/gut.35.3.360
24. *Baron J.H., Connell A.M., Kanaghini T.G., Leonard-Jones J.E., Jones A.F.* Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2(5302):441–3. DOI: 10.1136/bmj.2.5302.441
25. *Pickup M.E.* Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4(2):111–28. DOI: 10.2165/00003088-197904020-00004
26. *Teshima C., Fedorak R.N.* Are there differences in type, dosage, and method of administration for the systemic steroids in IBD treatment? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(S.2):S216–8. DOI: 10.1002/ibd.20728

Information about the authors

Olga P. Alekseeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Gastroenterological Center of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.
Contact information: al_op@mail.ru;
603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey V. Krishtopenko — Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.
Contact information: kr_sv@mail.ru;
603093, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Anastasia A. Alekseeva — clinical resident (2-nd year) of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vographicalik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: anastasyalekseeva1998@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Сведения об авторах

Алексеева Ольга Поликарповна* — доктор медицинских наук, профессор; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Криштопенко Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».
Контактная информация: kr_sv@mail.ru;
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7038-3578>

Алексеева Анастасия Алексеевна — ординатор 2-го года кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anastasyalekseeva1998@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-6436>

Submitted: 03.08.2022 Accepted: 15.09.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 03.08.2022 Принята: 15.09.2022 Опубликовано: 30.12.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



ВЕБИНАРЫ РГА

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии

Онлайн.
Регулярно

**Присоединяйтесь к нам,
и вы сможете:**

- ✓ получить актуальную информацию по заболеваниям желудочно-кишечного тракта
- ✓ задать свой вопрос специалисту
- ✓ получить доступ к дополнительным материалам РГА

Расписание и регистрация:

www.gastro.ru 



ШАГ ЗА ШАГОМ КОЛОФОРТ ВОЗВРАЩАЕТ В ЖИЗНЬ КОМФОРТ

КОЛОФОРТ –

препарат для курсовой патогенетической терапии СРК, снижающий висцеральную гиперчувствительность.

для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

СХЕМА ПРИЕМА:



¹ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,
²Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д.9
Тел./факс: +7 (495) 684-43-33



www.kolofort.ru
www.materiamedica.ru
реклама

Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорорт

Авалуева Е.Б. и соавторы. Эффективность и безопасность применения Колофорорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Лечение функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

М.С. Турчина*, Ю.М. Морозов, Т.И. Оболенская

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, Российская Федерация

Цель исследования: сравнить эффективность различных схем терапии функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы. В параллельные группы были включены 42 амбулаторных пациента, которые перенесли COVID-19, в возрасте от 26 до 47 лет, с диагнозом «функциональная диспепсия» (ФД) согласно Римским критериям IV. Все пациенты методом рандомизации были разделены на 2 группы: первая группа получала омепразол в дозе 80 мг/сут, вторая получала омепразол в дозе 80 мг/сут в сочетании с комплексным препаратом, содержащим технологически обработанные антитела к белку S-100, фактору некроза опухоли альфа и гистамину (Колофорт®). До начала терапии и по окончании лечения для оценки симптомов использовали 10-балльную шкалу ВАШ, для оценки качества жизни — опросник SF-36.

Результаты. К 28-му дню терапии интенсивность эпигастральной боли по ВАШ в группе, получающей сочетанную терапию ИПП и препаратом Колофорт®, была достоверно ниже. Полное купирование диспепсического синдрома в обеих группах составляло до 90 % пациентов без значимых отличий ($p < 0,06$). По данным SF-36 на фоне сочетанной терапии после лечения отмечен более высокий балл по шкалам боли и общего состояния здоровья по сравнению с монотерапией ИПП.

Заключение. Включение препарата Колофорт® в схему терапии функциональной диспепсии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяет купировать симптомы и улучшить показатели качества жизни.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, COVID-19, амбулаторный прием

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке «Материя Медика».

Для цитирования: Турчина М.С., Морозов Ю.М., Оболенская Т.И. Лечение функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):47–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-47-52>

Treatment of Functional Dyspepsia in Outpatients after COVID-19 Infection

Kristina R. Dudina*, Petr A. Belyy, Igor V. Maev, Nailya Kh. Safiullina, Elena A. Klimova, Svetlana A. Shutko, Olga O. Znoyko, Nikolay D. Yushchuk

I.S. Turgenev Oryol State University, Oryol, Russian Federation

Aim: to compare the efficacy of different therapeutic regimens for managing functional dyspepsia in outpatients after COVID-19 infection.

Materials and methods. 42 post-COVID-19 outpatients (age: 26–47 years) diagnosed with functional dyspepsia (FD) according to the Rome IV Criteria were enrolled in two parallel groups. All patients were divided in 2 groups by randomization: Group 1 received omeprazole at a dose of 80 mg/day, Group 2 received a combination of omeprazole and Kolofort® (a combined action drug product containing technologically processed antibodies to S100, TNF- α , and histamine) at a dose of 80 mg/day. At baseline and after treatment, a 10-point VAS was used to measure symptoms and an SF-36 questionnaire to evaluate the quality of life.

Results. By Day 28 of the treatment, the intensity of epigastric pain (VAS score) in the group receiving proton-pump inhibitor (PPI) + Kolofort® was significantly lower. In both groups, fully resolved dyspeptic syndrome was observed in up to 90 % of patients, without significant differences ($p < 0.06$). According to the SF-36 data, a combination treatment resulted in higher scores (pain and general health subscales) as compared to the PPI alone.

Conclusion. Kolofort® relieves symptoms and improves the quality of life when added to the treatment regimen against functional dyspepsia in post-COVID-19 patients.

Key words: functional dyspepsia, COVID-19, outpatient visit

Conflict of interest: The publication was supported by “Materia Medica”.

For citation: Turchina M.S., Morozov Yu.M., Obolenskaya T.I. Treatment of Functional Dyspepsia in Outpatients after COVID-19 Infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):47–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-47-52>

Введение

В последние годы распространенность функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) увеличивается, возможно, в связи с изменяющимся образом жизни населения (нарушения пищевого поведения, регулярное воздействие информационного стресса, бесконтрольный прием лекарственных препаратов и т. д.). Функциональные расстройства зачастую представляются врачам различных специальностей не заслуживающими внимания, в то время как именно они приводят к значительному снижению качества жизни пациентов [1–3]. Функциональные расстройства ЖКТ обусловлены не только нарушениями моторики и взаимодействия по оси «головной мозг — ЖКТ». Это обуславливает необходимость комплексного лечения таких пациентов [1, 4].

С начала пандемии COVID-19 распространенность функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) возросла. В большинстве случаев инфекция COVID-19 проявляется респираторными симптомами, что обусловлено тропностью вируса к клеткам, имеющим рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (АПФ-2), представленными в дыхательных путях. Заболевание также часто манифестирует проявлениями со стороны желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта: диареей, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, абдоминальным болевым синдромом. Данный факт может быть связан с тем, что для эпителиоцитов ЖКТ также характерна высокая экспрессия рецепторов к АПФ-2. РНК вируса SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах стула у пациентов с диареей, сопровождавшей коронавирусную инфекцию [5–7].

Выяснилось, что наряду с расстройствами ЖКТ во время активной инфекции COVID-19 диспепсические явления также часто сохраняются и в постковидном периоде. Факторами риска развития постковидных функциональных расстройств ЖКТ оказались аносмия (нарушение восприятия запахов) и агевзия (нарушение вкусовых ощущений) в период инфекции, наличие диспепсических и кишечных симптомов или их перекреста через 1 и 3 месяца после инфекции, сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства [6, 8, 9].

Конкретные показатели частоты развития функциональных расстройств ЖКТ после перенесенной инфекции COVID-19 колеблются в различных работах в очень широких пределах [5, 6, 8, 10–12]. Постковидные гастроэнтерологические симптомы возникали практически с одинаковой частотой независимо от наличия или отсутствия гастроинтестинальных симптомов во время COVID-19.

Имеются данные о корреляции между выраженностью симптомов ФД и СРК и наличием психологического дистресса, вызванного инфекцией COVID-19 [6, 8, 12].

Цель исследования: сравнить эффективность различных схем терапии функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

В исследование были включены 42 амбулаторных пациента, обратившихся на прием к гастроэнтерологу с симптомами диспепсии, возникшими в течение 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которые соответствовали Римским критериям IV для ФД (боль, чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями). Для исключения органической патологии пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости. Кроме того, в исследование не включали пациентов с положительным тестом на *Helicobacter pylori* по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста.

В исследование не включались пациенты с наличием симптоматики СРК и наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии, которая могла бы повлиять на выраженность симптомов диспепсии.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Включенные в исследование пациенты были поделены на две группы методом простой рандомизации. Первая группа получала омепразол в дозе 80 мг/сут, вторая группа получала омепразол в дозе 80 мг/сут в сочетании с препаратом Колофорт® по 2 таблетки 2 раза в день в течение 4 недель.

До начала терапии и по окончании лечения для оценки клинических проявлений использовали 10-балльную шкалу ВАШ, для оценки качества жизни — опросник SF-36.

Первичная конечная точка исследования — изменение выраженности симптомов диспепсии.

Данные представлены в виде среднего $\pm$ среднего квадратического отклонения. Статистическая значимость оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Критерием значимости было принято значение $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (омепразол 80 мг/сут) (n = 21)	Группа 2 (омепразол 80 мг/сут + Колофорт®) (n = 21)	p
Возраст	35 ± 9	39 ± 8	0,012
Мужчины/женщины	8/13	6/15	0,010
Выраженность боли в эпигастрии по ВАШ	6,1 ± 1,8	5,6 ± 1,5	0,001
Выраженность других диспепсических симптомов по ВАШ	7,8 ± 1,0	7,6 ± 1,2	0,001

Результаты

В исследование были включены 42 пациента. Не было зарегистрировано значимой разницы в возрастном-половом составе и первоначальной выраженности симптомов диспепсии у всех участников (табл. 1).

Наиболее частым симптомом ФД у пациентов после коронавирусной инфекции служила боль в эпигастрии. Динамика выраженности боли оценивалась при первом обращении пациентов и при последующих визитах на 5, 14 и 28-й день лечения (рис. 1). При этом достоверных отличий в группах на 5-й день терапии не наблюдалось, в то время как к 28-му дню терапии интенсивность эпигастриальной боли в группе, получающей сочетанную терапию ИПП и препаратом Колофорт®, была достоверно ниже ($p < 0,01$).

По ВАШ оценивали динамику других диспепсических жалоб (чувство тяжести в эпигастриальной

области, чувство раннего насыщения, тошнота). При этом в группе 2, получающей Колофорт® в сочетании с ИПП, уже на 5-й день отмечалось значимое улучшение по сравнению с группой 1, получающей монотерапию ИПП ($p < 0,02$), к 28-му дню терапии полное купирование диспепсического синдрома в 1 и 2 группах составляло до 90 % пациентов и статистически значимое отличие в 2-х группах исчезало ($p < 0,06$) (рис. 2).

Качество жизни пациентов оценивали при помощи опросников SF-36 до начала лечения и на 28-й день. У пациентов, получавших Колофорт® в сочетании с ИПП, отмечалось более значимое снижение боли. Кроме того, пациенты, получавшие сочетанную терапию, показали более высокие результаты по окончании лечения по шкалам ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием, и психического здоровья опросника SF-36, что, вероятно, связано со способностью препарата влиять на мозгоспецифический

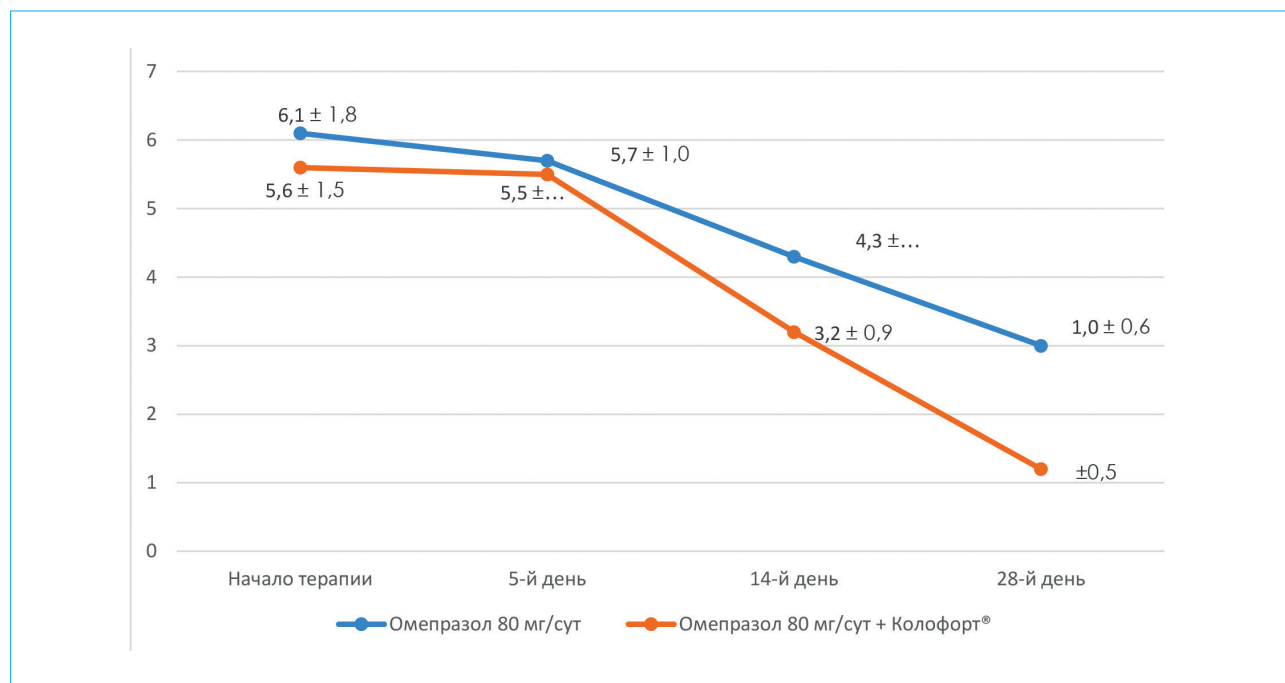


Рис. 1. Динамика эпигастриальной боли по ВАШ у пациентов с ФД, перенесших новую коронавирусную инфекцию

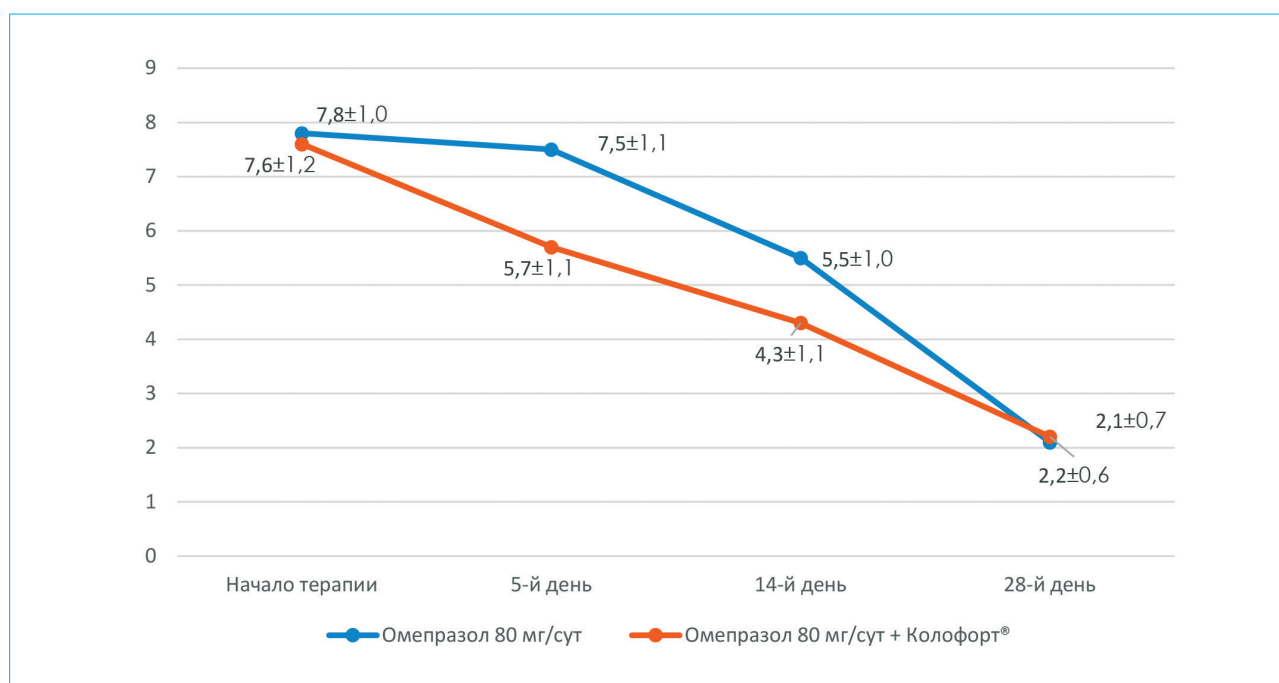


Рис. 2. Динамика других диспепсических жалоб (чувство тяжести в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, тошнота) по ВАШ у пациентов с ФД, перенесших новую коронавирусную инфекцию

белок S-100. На фоне сочетанной терапии также отмечался более высокий балл по шкале общего состояния здоровья по сравнению с монотерапией ИПП (см. табл. 2).

Обсуждение

Современные методы лечения функциональной диспепсии демонстрируют лишь умеренную эффективность по сравнению с плацебо, и не все методы

лечения эффективны при различных вариантах расстройства. Наиболее оправданны для лечения таких пациентов ингибиторы протонной помпы и прокинетики [13, 14]. Однако ни один из этих препаратов значимо не влияет на висцеральную гиперчувствительность, что в ряде случаев приводит к недостаточному эффекту от проводимой терапии [5, 14, 15]. Многообещающими являются результаты изучения препарата, содержащего технологически обработанные антитела к белку

Таблица 2. Динамика качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов с ФД, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Шкала	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	28-й день лечения	До лечения	28-й день лечения
GH (General Health, общее состояние здоровья)	37,0 ± 5,4	55,0 ± 5,5*	38,0 ± 5,1	70,0 ± 6,2*/**
PF (Physical Functioning, физическое функционирование)	70,0 ± 5,1	74,0 ± 5,5	72,0 ± 4,9	75,0 ± 5,2
RP (Role-Physical, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	33,0 ± 11,2	57,0 ± 12,1*	36,0 ± 11,0	71,0 ± 11,5*/**
BP (Bodily Pain, интенсивность боли)	35,0 ± 6,1	51,0 ± 6,7*	37,0 ± 5,7	62,0 ± 6,0*/**
VT (Vitality, жизненная активность)	37,0 ± 5,4	51,0 ± 5,5*	35,0 ± 5,7	59,0 ± 5,5*
RE (Role-Emotional, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	32,0 ± 9,8	52,0 ± 10,1*	34,0 ± 10,0	61,0 ± 10,8*/**
SE (Social Functioning, социальное функционирование)	46,0 ± 4,3	57,0 ± 5,6*	44,0 ± 5,0	61,0 ± 5,1*
MH (Mental Health, психическое здоровье)	42,0 ± 5,6	51,0 ± 5,3*	40,0 ± 5,0	62,0 ± 5,2*/**

Примечание. Различия достоверны, $p < 0,05$: * — до и после лечения; ** — между двумя группами сравнения.

S-100, фактору некроза опухоли альфа и гистамину (Колофорт®), способствующего снижению уровня депрессии и тревоги, а также уменьшению активности воспаления в слизистой и снижению уровня висцеральной гиперчувствительности, что значительно улучшает результаты ведения пациентов с ФД, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 [4].

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А., Лапина Е.Д., Лялюкова А.С. и др. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент*. 2019;6–7(17):38–46. [Lyalyukova E.A., Batishcheva G.A., Vize-Khripunova M.A., Lapina E.D. Lyalyukova A.S. et al. Dyspepsia syndrome in a primary care setting: clinical options and patient management. Challenging case. 2019;6–7(17):38–46 (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10051
- Осадчук М.А., Свистунов А.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1539–44. [Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Balashov D.V., Osadchuk M.M. Functional dyspepsia: a many-sided challenge in gastroenterology. *Therapeutic archive*. 2021;93(12):1539–44 (In Russ.)].
- Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Полюшкин С.В. Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктологии*. 2020;30(5):30–41. [Uspensky Yu.P., Mirzoev O.S., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Polyushkin S.V. Therapeutic potential in a mixed functional gastrointestinal disorder: outcomes of an open-label study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):30–41 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-30-41
- Пахомова И.Г. На приеме пациент с диспепсией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Возможные пути решения проблемы. *Трудный пациент*. 2021;2(19):46–50. [Pakhomova I.G. A patient with dyspepsia after COVID-19 infection at visit. Possible ways to solve the problem. Challenging case. 2021;2(19):46–50 (In Russ.)].
- Шентулин А.А., Пятенко Е.А. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктологии*. 2022;32(3):52–6. [Sheptulin A.A., Pyatenko E.A. Functional gastrointestinal disorders during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(3):52–6 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-52-56
- Nakov R., Dimitrova-Yurukova D., Snegarova V., Nakov V., Fox M., Heinrich H. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms and disorders of gut-brain interaction during the COVID-19 pandemic: An internet-based survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14197. DOI: 10.1111/nmo.14197
- Саидов С.С., Сметнева Н.С., Давыдова С.С., Калинин Н.Н., Чекальников Д.А. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта среди клинических проявлений COVID-19. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2021;3:5–12. [Saidov S.S., Smetneva N.S., Davydova S.S., Kalinina N.N., Chekalnikov D.A. Prevalence of gastrointestinal symptoms among clinical manifestations of COVID-19. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ"*. 2021;3:5–12 (In Russ.)]. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1
- Blackett J.W., Li J., Jodorkovsky D., Freedberg D.E. Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;e14251. DOI: 10.1111/nmo.14251
- Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M., Mathur A., Rai S., Akhter M., et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;10.1111/jgh.15717. DOI: 10.1111/jgh.15717
- Noviello D., Costantino A., Muscatello A., Bandera A., Consonni D., Vecchi M., et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14187. DOI: 10.1111/nmo.14187
- Velez C., Paz M., Silvernale C., Stratton L.W., Kuo B., Staller K., et al. Factors associated with chronic de novo post-coronavirus disease gastrointestinal disorders in a metropolitan US county. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)01133-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.020
- Sayuk G.S., Gyawali C.P. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*. 2020;80(13):1319–36. DOI: 10.1007/s40265-020-01362-4
- Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K., et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479
- Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., To-shohiko T., Fukui H., et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность включения препарата Колофорт® в схему терапии функциональной диспепсии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, способствуя более быстрому и стойкому купированию болевого синдрома, а также более быстрому исчезновению других диспептических жалоб и значимому улучшению качества жизни пациентов.

Сведения об авторах

Турчина Мария Сергеевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, гастроэнтеролог БУЗ Орловской области «Поликлиника № 3», ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Контактная информация: turchina-57@mail.ru;
302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8501-748X>

Морозов Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Контактная информация: morozov-orel@mail.ru;
302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.

Оболенская Татьяна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Контактная информация: obolenskayatatyana@gmail.com;
302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.

Information about the authors

Maria S. Turchina* — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Diseases, gastroenterologist, Polyclinic No. 3 of Oryol Region; I.S. Turgenev Oryol State University. Contact information: turchina-57@mail.ru;

302026 Oryol, Komsomolskaya str., 95.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8501-748X>

Yury M. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Specialized Surgical Disciplines, I.S. Turgenev Oryol State University.

Contact information: morozov-orel@mail.ru;
302026 Oryol, Komsomolskaya str., 95.

Tatyana I. Obolenskaya — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, I.S. Turgenev Oryol State University.

Contact information: obolenskayatatyana@gmail.com;
302026 Oryol, Komsomolskaya str., 95.

Поступила: 12.10.2022 Принята: 26.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 12.10.2022 Accepted: 26.12.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Treatment of Functional Dyspepsia in Outpatients after COVID-19 Infection

Maria S. Turchina*, Yury M. Morozov, Tatyana I. Obolenskaya

I.S. Turgenev Oryol State University, Oryol, Russian Federation

Aim: to compare the efficacy of different therapeutic regimens for managing functional dyspepsia in outpatients after COVID-19 infection.

Materials and methods. 42 post-COVID-19 outpatients (age: 26–47 years) diagnosed with functional dyspepsia (FD) according to the Rome IV Criteria were enrolled in two parallel groups. All patients were divided in 2 groups by randomization: Group 1 received omeprazole at a dose of 80 mg/day, Group 2 received a combination of omeprazole and Kolofort® (a combined action drug product containing technologically processed antibodies to S100, TNF- α , and histamine) at a dose of 80 mg/day. At baseline and after treatment, a 10-point VAS was used to measure symptoms and an SF-36 questionnaire to evaluate the quality of life.

Results. By Day 28 of the treatment, the intensity of epigastric pain (VAS score) in the group receiving proton-pump inhibitor (PPI) + Kolofort® was significantly lower. In both groups, fully resolved dyspeptic syndrome was observed in up to 90 % of patients, without significant differences ($p < 0.06$). According to the SF-36 data, a combination treatment resulted in higher scores (pain and general health subscales) as compared to the PPI alone.

Conclusion. Kolofort® relieves symptoms and improves the quality of life when added to the treatment regimen against functional dyspepsia in post-COVID-19 patients.

Key words: functional dyspepsia, COVID-19, outpatient visit

Conflict of interest: The publication was supported by “Materia Medica”.

For citation: Turchina M.S., Morozov Yu.M., Obolenskaya T.I. Treatment of Functional Dyspepsia in Outpatients after COVID-19 Infection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):47–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-47-52>

Лечение функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

М.С. Турчина*, Ю.М. Морозов, Т.И. Оболенская

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, Российская Федерация

Цель исследования: сравнить эффективность различных схем терапии функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы. В параллельные группы были включены 42 амбулаторных пациента, которые перенесли COVID-19, в возрасте от 26 до 47 лет, с диагнозом «функциональная диспепсия» (ФД) согласно Римским критериям IV. Все пациенты методом рандомизации были разделены на 2 группы: первая группа получала омепразол в дозе 80 мг/сут, вторая получала омепразол в дозе 80 мг/сут в сочетании с комплексным препаратом, содержащим технологически обработанные антитела к белку S-100, фактору некроза опухоли альфа и гистамину (Колофорт®). До начала терапии и по окончании лечения для оценки симптомов использовали 10-балльную шкалу ВАШ, для оценки качества жизни — опросник SF-36.

Результаты. К 28-му дню терапии интенсивность эпигастральной боли по ВАШ в группе, получающей сочетанную терапию ИПП и препаратом Колофорт®, была достоверно ниже. Полное купирование диспепсического синдрома в обеих группах составляло до 90 % пациентов без значимых отличий ($p < 0,06$). По данным SF-36 на фоне сочетанной терапии после лечения отмечен более высокий балл по шкалам боли и общего состояния здоровья по сравнению с монотерапией ИПП.

Заключение. Включение препарата Колофорт® в схему терапии функциональной диспепсии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяет купировать симптомы и улучшить показатели качества жизни.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, COVID-19, амбулаторный прием

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке «Материя Медика».

Для цитирования: Турчина М.С., Морозов Ю.М., Оболенская Т.И. Лечение функциональной диспепсии у амбулаторных пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):47–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-47-52>

Introduction

The prevalence of functional gastrointestinal (GI) disorders has been increasing over the past years. This may be associated with the changing lifestyle of the population (eating disorders, regular exposure to informational stress, uncontrolled use of medications, etc.). Functional disorders are often regarded by various healthcare professionals as of little notice, whereas these are the conditions that lead to a significant decrease in patients' quality of life [1–3]. Functional GI disorders are caused not only by impaired motility or gut-brain interaction. This shows that combination treatment is required for such patients [1, 4].

The prevalence of functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) has increased since the onset of the COVID-19 pandemic. Manifestations of COVID-19 infection are mostly respiratory symptoms, which is related to the tropism of the virus to cells that have angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) receptors present in the respiratory tract. Also, the disease is often manifested in gastrointestinal symptoms such as diarrhea, loss of appetite, nausea, vomiting, and abdominal pain syndrome. This may be associated with the fact that the epithelial cells in the gastrointestinal tract (GIT) are also characterized by high expression of ACE2 receptors. SARS-CoV-2 virus RNA has been found in stool samples from patients with diarrhea associated with coronavirus infection [5–7].

It turned out that, along with gastrointestinal disorders during active COVID-19 infection, dyspeptic symptoms often persist in the post-covid period. The risk factors for the development of post-covid functional GI disorders were anosmia (impaired odor perception) and ageusia (loss of taste) during the infection period, the presence of dyspeptic and intestinal symptoms or their overlap 1 and 3 months after infection, concomitant anxiety and depressive disorders [6, 8, 9].

Specific indicators of the incidence rate of functional GI disorders after COVID-19 infection vary widely in different works [5, 6, 8, 10–12]. Post-covid gastroenterological symptoms had almost the same incidence rate regardless of the gastrointestinal symptoms during COVID-19. There is evidence of a correlation between the severity of FD and IBS symptoms and the presence of psychological distress caused by COVID-19 infection [6, 8, 12].

Study aim: to compare the efficacy of different therapeutic regimens for managing functional dyspepsia in outpatients after covid-19 infection.

Materials and methods

The study enrolled 42 outpatients who visited a gastroenterologist with dyspepsia symptoms that occurred within 6 months after a coronavirus infection. These symptoms met the Rome IV Criteria for FD (pain, epigastric burning, feeling of fullness in the epigastric region after eating, feeling of early satiety observed in patient during the last 3 months (with a total duration of complaints of at least 6 months) and that cannot be explained by organic diseases). Patients underwent esophagogastroduodenoscopy and abdominal ultrasound to exclude any organic disease. In addition, the study did not include patients with a positive test for *Helicobacter pylori* as diagnosed using the ¹³C-urea breath test.

The study did not enroll patients with IBS symptoms or severe concomitant somatic conditions that could affect the severity of dyspeptic symptoms.

All patients included in the study signed an informed consent form and were divided into two groups by simple randomization. Group 1 received omeprazole at a dose of 80 mg/day, group 2 received omeprazole (80 mg/day) combined with Kolofort® (2 tablets twice a day for 4 weeks).

At baseline and after therapy, a 10-point VAS scale was used to measure clinical manifestations, and the SF-36 questionnaire was used to assess the quality of life.

The primary endpoint of the study was change in the severity of dyspepsia symptoms.

Results are presented as mean ± standard deviation. Statistical analysis was performed using Student's tests. A p-value less than 0.05 ($p < 0.05$) was statistically significant.

Results

The study enrolled 42 patients. There was no significant difference among all patients in terms of age, gender, and baseline severity of dyspepsia symptoms (Table 1).

Epigastric pain was the most common FD symptom in patients after coronavirus infection. Changes in pain severity were assessed at the first visit and at subsequent visits on Days 5, 14, and 28 of treatment (Fig. 1). At the same time, there

Table 1. Characteristics of subjects enrolled

Parameter	Group 1 (omeprazole 80 mg/day) (n = 21)	Group 2 (omeprazole 80 mg/day + Kolofort®) (n = 21)	p
Age	35 ± 9	39 ± 8	0.012
Males/females	8/13	6/15	0.010
VAS severity score for epigastric pain	6.1 ± 1.8	5.6 ± 1.5	0.001
VAS severity score for other dyspeptic symptoms	7.8 ± 1.0	7.6 ± 1.2	0.001

were no significant differences between the groups on Day 5 of therapy, whereas by Day 28 the intensity of epigastric pain in the group receiving a PPI+Kolofort® combination was significantly lower ($p < 0.01$).

The VAS was also used to assess changes in other dyspeptic complaints (feeling of heaviness in the epigastric area, feeling of early satiety, nausea). In Group 2 receiving Kolofort® in combination with the PPI, there was a significant improvement on Day 5 compared to Group 1 receiving the PPI alone ($p < 0.02$). By Day 28 of treatment, dyspeptic syndrome was fully resolved in up to 90 % of patients in Groups 1 and 2, with a statistically significant difference no longer observed between the groups ($p < 0.06$) (Fig. 2).

The quality of life of patients was measured using SF-36 questionnaire before the treatment and

on Day 28. Patients treated with PPI + Kolofort® experienced a more significant reduction in pain. Moreover, patients who received combination treatment demonstrated better outcomes at the end of the treatment as measured by the SF-36 (Role-Emotional and Mental Health scales). This may be associated with the ability of the product to affect the S100 brain-specific protein. Combination treatment also resulted in a higher General Health score as compared to the PPI monotherapy (see Table 2).

Discussion

Current therapeutic methods for functional dyspepsia demonstrate moderate efficacy compared to placebo, and not all therapies are effective for different types of the disorder. Proton pump

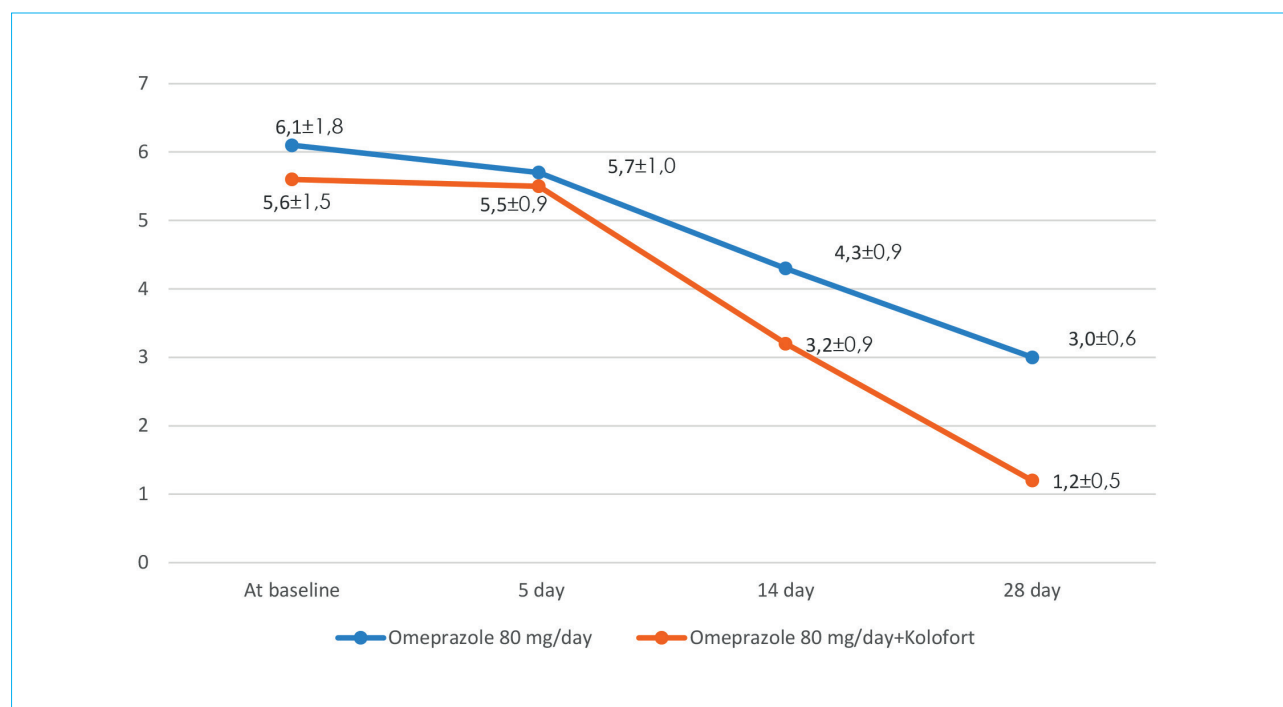


Fig. 1. Changes in the VAS score for epigastric pain in patients with FD after coronavirus infection

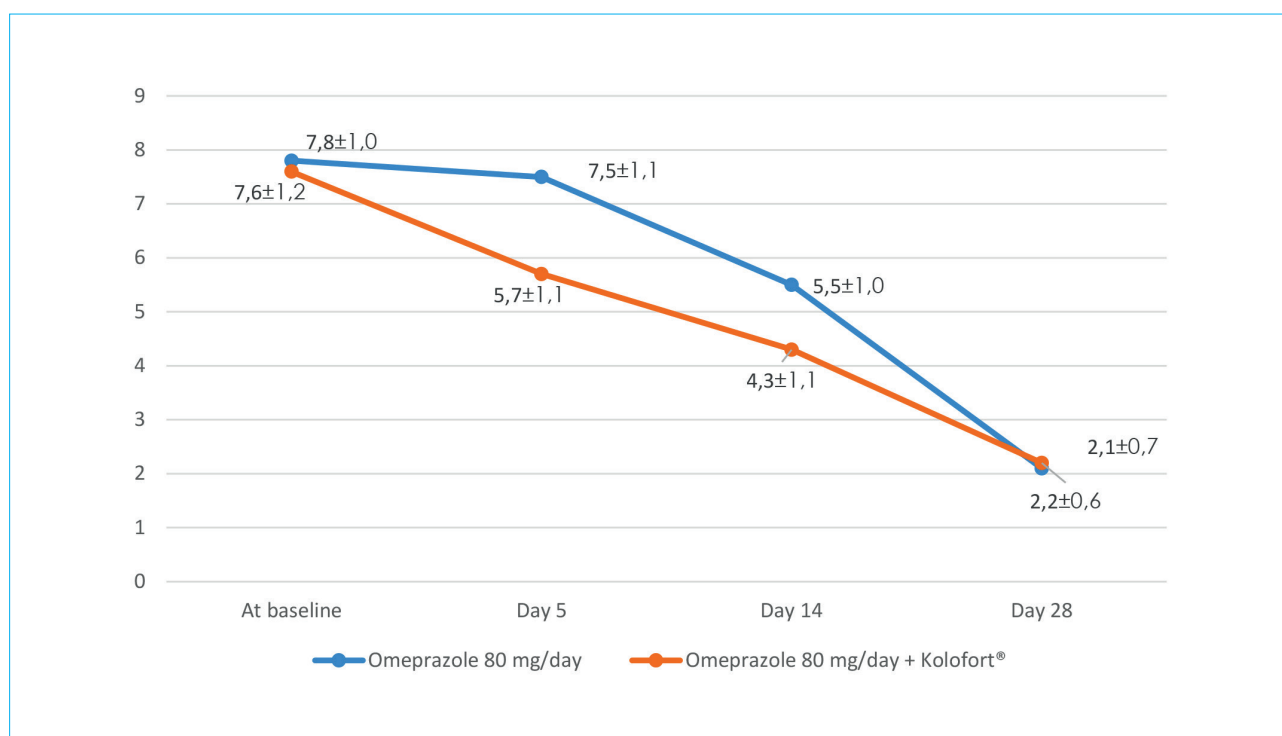


Fig. 2. Changes in other dyspeptic complaints (feeling of heaviness in the epigastric area, feeling of early satiety, nausea) according to the VAS in patients with FD after coronavirus infection

inhibitors and prokinetics are the most justified agents for the treatment of such patients [13, 14]. However, none of these products significantly affects visceral hypersensitivity, which in some cases leads to lack of effect of the therapy [5, 14, 15]. The study results obtained for Kolofort® (technologically processed antibodies to S100

protein, tumor necrosis factor alpha, and histamine) are quite promising. The product reduces the level of depression and anxiety, inflammation in the mucous membrane and the level of visceral hypersensitivity, significantly improving the management of patients with FD, including those after COVID-19 infection [4].

Table 2. Changes in the quality of life in post-COVID-19 patients as per the SF-36

Scale	Group 1		Group 2	
	Baseline	Treatment day 28	Baseline	Treatment day 28
GH (General Health)	37,0 ± 5,4	55,0 ± 5,5*	38,0 ± 5,1	70,0 ± 6,2*/**
PF (Physical Functioning)	70,0 ± 5,1	74,0 ± 5,5	72,0 ± 4,9	75,0 ± 5,2
RP (Role-Physical)	33,0 ± 11,2	57,0 ± 12,1*	36,0 ± 11,0	71,0 ± 11,5*/**
BP (Bodily Pain)	35,0 ± 6,1	51,0 ± 6,7*	37,0 ± 5,7	62,0 ± 6,0*/**
VT (Vitality)	37,0 ± 5,4	51,0 ± 5,5*	35,0 ± 5,7	59,0 ± 5,5*
RE (Role-Emotional)	32,0 ± 9,8	52,0 ± 10,1*	34,0 ± 10,0	61,0 ± 10,8*/**
SE (Social Functioning)	46,0 ± 4,3	57,0 ± 5,6*	44,0 ± 5,0	61,0 ± 5,1*
MH (Mental Health)	42,0 ± 5,6	51,0 ± 5,3*	40,0 ± 5,0	62,0 ± 5,2*/**

Note. Significant difference $p < 0.05$ * — before and after treatment; ** — between the two groups

Conclusion

The study demonstrated the efficacy of Kolofort® as add-on therapy for functional dyspepsia in patients after coronavirus infection. The product

contributed to faster and more stable pain relief, faster disappearance of other dyspeptic complaints, and a significant improvement in the quality of life of patients.

References / Литература

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин, А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61]
- Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А., Лапина Е.Д., Лялюкова А.С. и др. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент*. 2019;6–7(17):38–46. [Lyalyukova E.A., Batishcheva G.A., Vize-Khripunova M.A., Lapina E.D. Lyalyukova A.S. et al. Dyspepsia syndrome in a primary care setting: clinical options and patient management. Challenging case. 2019;6–7(17):38–46 (In Russ.). DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10051]
- Осадчук М.А., Свистунов А.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1539–44. [Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Balashov D.V., Osadchuk M.M. Functional dyspepsia: a many-sided challenge in gastroenterology. *Therapeutic archive*. 2021;93(12):1539–44 (In Russ.).]
- Успенский Ю.П., Мирзоев О.С., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Полюшкин С.В. Возможности терапии сочетанной функциональной гастроэнтерологической патологии: итоги открытого исследования. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктологии*. 2020;30(5):30–41. [Uspensky Yu.P., Mirzoev O.S., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Polyushkin S.V. Therapeutic potential in a mixed functional gastrointestinal disorder: outcomes of an open-label study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):30–41 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-5-30-41]
- Пахомова И.Г. На приеме пациент с диспепсией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Возможные пути решения проблемы. *Трудный пациент*. 2021;2(19):46–50. [Pakhomova I.G. A patient with dyspepsia after COVID-19 infection at visit. Possible ways to solve the problem. Challenging case. 2021;2(19):46–50 (In Russ.).]
- Шентулин А.А., Пятенко Е.А. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктологии*. 2022;32(3):52–6. [Sheptulin A.A., Pyatenko E.A. Functional gastrointestinal disorders during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(3):52–6 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-52-56]
- Nakov R., Dimitrova-Yurukova D., Snegarova V., Nakov V., Fox M., Heinrich H. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms and disorders of gut-brain interaction during the COVID-19 pandemic: An internet-based survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14197. DOI: 10.1111/nmo.14197
- Саидов С.С., Сметнева Н.С., Давыдова С.С., Калинина Н.Н., Чекальников Д.А. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта среди клинических проявлений COVID-19. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2021;3:5–12. [Saidov S.S., Smetneva N.S., Davydova S.S., Kalina N.N., Chekalnikov D.A. Prevalence of gastrointestinal symptoms among clinical manifestations of COVID-19. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ"*. 2021;3:5–12 (In Russ.). DOI: 10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1]
- Blackett J.W., Li J., Jodorkovsky D., Freedberg D.E. Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;e14251. DOI: 10.1111/nmo.14251
- Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M., Mathur A., Rai S., Akhter M., et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;10.1111/jgh.15717. DOI: 10.1111/jgh.15717
- Noviello D., Costantino A., Muscatello A., Bandera A., Consonni D., Vecchi M., et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14187. DOI: 10.1111/nmo.14187
- Velez C., Paz M., Silvernale C., Stratton L.W., Kuo B., Staller K., et al. Factors associated with chronic de novo post-coronavirus disease gastrointestinal disorders in a metropolitan US county. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)01133-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.10.020
- Sayuk G.S., Gyawali C.P. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*. 2020;80(13):1319–36. DOI: 10.1007/s40265-020-01362-4
- Yamazaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K., et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479
- Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., To-shohiko T., Fukui H., et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–7. DOI: 10.1111/jgh.15346

Information about the authors

Maria S. Turchina* — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Diseases, gastroenterologist, Polyclinic No. 3 of Oryol Region; I.S. Turgenev Oryol State University. Contact information: turchina-57@mail.ru; 302026 Oryol, Komsomolskaya str., 95. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8501-748X>

Yury M. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Specialized Surgical Disciplines, I.S. Turgenev Oryol State University. Contact information: morozov-orel@mail.ru; 302026 Oryol, Komsomolskaya str., 95.

Tatyana I. Obolenskaya — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, I.S. Turgenev Oryol State University. Contact information: obolenskayatatyana@gmail.com; 302026 Oryol, Komsomolskaya str., 95.

Сведения об авторах

Турчина Мария Сергеевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, гастроэнтеролог БУЗ Орловской области «Поликлиника № 3», ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». Контактная информация: turchina-57@mail.ru; 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8501-748X>

Морозов Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». Контактная информация: morozov-orel@mail.ru; 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.

Оболenskaya Татьяна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». Контактная информация: obolenskayatatyana@gmail.com; 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.

Submitted: 12.10.2022 Accepted: 26.12.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 12.10.2022 Принята: 26.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Что такое синдром короткой кишки и кишечной недостаточности?

Синдром короткой кишки и кишечной недостаточности (СКК-КН) — это потенциально опасное для жизни состояние, при котором нарушается способность кишечника к перевариванию еды и всасыванию из нее питательных веществ. При СКК-КН критически уменьшается всасывание белков, жиров, углеводов, витаминов, минералов и воды из пищи^{1,2}.

Причины обширных резекций кишечника, которые приводят к СКК-КН, у взрослых могут быть разными^{1,2}:

- воспалительные заболевания кишечника
- осложнения хирургического лечения ожирения
- повреждение кишечника из-за нарушения его — кровоснабжения, эмболия или тромбоз сосудов кишечника
- повреждение слизистой оболочки кишечника, вызванное лучевой терапией
- семейный полипоз
- опухоли кишечника
- травматические повреждения кишечника
- другие заболевания кишечника
- спаечная кишечная непроходимость

Непосредственной причиной СКК-КН, как правило, является обширная резекция — удалено

~70% тонкого кишечника (ТК)

Этапы лечения пациентов после обширной резекции тонкого кишечника^{1,2}



Возможный путь пациента к терапии



*МОО «Доверие» <https://vzk-life.ru/> Тел.: +7 911 797-21-71, Электронная почта: vzk.rf@yandex.ru

АНО ОПБ СКК «Ветер надежд» <https://veternadezhd.ru/> Тел.: +7 985 533-02-90, Электронная почта: patient@veternadezhd.ru

Как помочь пациенту добраться до федерального центра?

Получить более детальную информацию о программе поддержки пациентов с СКК-КН вы можете, обратившись по телефону

БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ

8-800-775-26-78

с 9:00 до 18:00 по московскому времени (кроме выходных)
или на почту: neprerivnost-lechenia@mbcon.ru



ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С УСЛОВИЯМИ
ПРОГРАММЫ НА
СЛЕДУЮЩЕЙ
СТРАНИЦЕ ➔

Программа поддержки пациентов с синдромом короткой кишки и кишечной недостаточностью

«Непрерывность терапии в условиях ограниченного доступа к ЛПУ»

ЧТО ПАЦИЕНТ ПОЛУЧИТ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ?



До 2-х бесплатных поездок до профильного ЛПУ и обратно



Авиа или ж/д билеты и такси



Возможность использования специализированного транспорта



Оплата теста на COVID-19 (при необходимости)



Проживание на период стационарного или амбулаторного лечения (до 5 дней)

УСЛОВИЯ ДЛЯ УЧАСТИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПРОГРАММЕ



Подтвержденный диагноз СКК-КН



Наличие направления на госпитализацию или консультацию



Подписанная форма информированного согласия

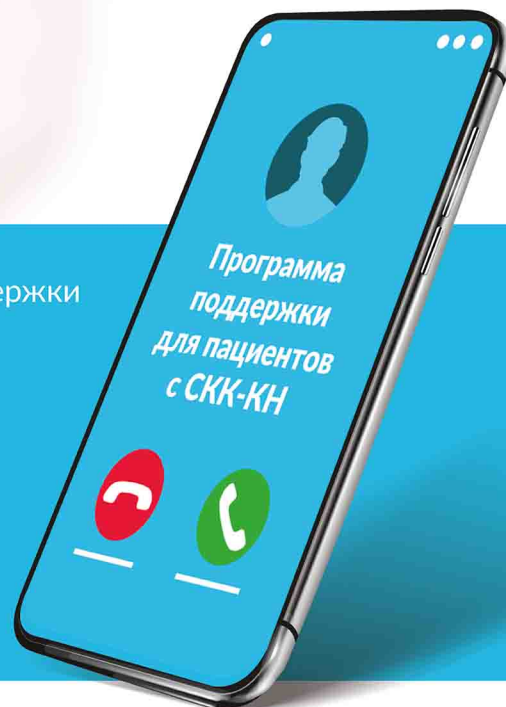


Недоступность транспортной поддержки за счет государственных средств

Получить более детальную информацию о программе поддержки пациентов с СКК-КН вы можете, обратившись по телефону

БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ 8-800-775-26-78

с 9:00 до 18:00 по московскому времени (кроме выходных)
или на почту: neprevivnost-lechenia@mbcon.ru



1. Адаптировано из Аверьянова Ю. В., Вессель Лукас, Ерпулёва Ю. В., Николаев В. В., Степанов А. Э., Чубарова А. И., Щукин В. В., Хасанов Р. Р. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ». // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014, Т.4, №4, С99-116
2. Адаптировано из «Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. Российский журнал по гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Том 32, №1 (2022)»

Программа финансируется компанией ООО «Такеда Фармасьютикалс». 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Координатор программы — компания ООО «МБК». 129085, г. Москва, ул. Годовикова д. 9, стр. 9, этаж 4
Информация для специалистов здравоохранения



Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

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

Цель публикации. Провести анализ публикаций, посвященных современным возможностям определения уровня фекального кальпротектина (ФКП) в диагностике различных заболеваний.

Основные положения. У больных с уже установленным диагнозом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) динамический контроль уровня ФКП позволяет оценить течение и прогноз заболевания, а также эффективность лечения. Определение ФКП помогает при проведении первичной диагностики ВЗК (язвенного колита, болезни Крона, микроскопического колита), способствуя их разграничению с функциональными расстройствами кишечника, а также в оценке течения дивертикулярной болезни кишечника и целиакии. Обсуждается также вопрос о возможности использования ФКП как маркера колоректального рака (КРР) и аденоматозных полипов толстой кишки.

Заключение. Определение уровня ФКП играет важную роль в диагностике и оценке течения ряда гастроэнтерологических заболеваний (прежде всего ВЗК). Значение ФКП как маркера КРР требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, воспалительные заболевания кишечника, функциональные расстройства кишечника, колоректальный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-53-59>

Diagnostic Possibilities of Determining the Level of Faecal Calprotectin in Clinical Practice

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim: to analyze the publications devoted to the modern possibilities of determining the level of faecal calprotectin (FCP) in the diagnosis of various diseases.

Key points. In patients with already established diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD), dynamic monitoring of the level of FCP allows to assess the course and prognosis of the disease, as well as the effectiveness of treatment. The determining of FCP helps in the primary diagnosis of IBD (ulcerative colitis, Crohn's disease, microscopic colitis), contributing to their differentiation from functional bowel disorders, as well as in assessing the course of diverticular intestinal disease and celiac disease. The possibility of using FCP as a marker of colorectal cancer (CRC) and adenomatous polyps of the colon is also discussed.

Conclusion. Determining the level of FCP plays an important role in the diagnosis and assessment of the course of a number of gastroenterological diseases (primarily IBD). The significance of FCP as a marker of CRC requires further research.

Key words: faecal calprotectin, inflammatory bowel diseases, functional bowel disorders, colorectal cancer

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

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Diagnostic Possibilities of Determining the Level of Faecal Calprotectin in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-53-59>

Фекальный калпротектин (ФКП) представляет собой кальций- и цинксвязывающий протеин, имеющий молекулярную массу 38 кДа, который освобождается из нейтрофилов и моноцитов при их гибели. На его долю приходится около 60 % белка, содержащегося в этих клетках. Уровень ФКП коррелирует с фекальной экскрецией нейтрофилов, меченных радиоактивным изотопом индия-111. Его концентрация, определяемая методом иммуноферментного анализа, остается стабильной и может использоваться как биомаркер в диагностике различных гастроэнтерологических заболеваний и оценке их течения [1, 2].

Прежде всего у больных с подтвержденным диагнозом **воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)** определение уровня ФКП может применяться для неинвазивной оценки активности *течения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК)* [3, 4]. Было показано, что у пациентов с обострением ЯК и БК уровень ФКП оказывается достоверно более высоким, чем у здоровых, и коррелирует с индексом Мейо, индексом эндоскопической активности ЯК и уровнем С-реактивного белка [5, 6]. У больных ЯК, находящихся в стадии ремиссии, концентрация ФКП не отличается от таковой в контрольной группе [5].

Т. Rokkas и соавт. [1] провели метаанализ 25 исследований, включавших 2822 больных ВЗК и 298 лиц контрольной группы. Чувствительность определения уровня ФКП в диагностике активной стадии течения ВЗК составила 85 %, специфичность — 75 %, причем при ЯК эти показатели были выше, чем при БК (соответственно, чувствительность 87,3 и 82,4 %, специфичность — 77,1 и 72,1 %). Наиболее высокая чувствительность (90,6 %) отмечалась при значениях ФКП < 50 мкг/г, наибольшая специфичность (78,2 %) — при его уровне > 100 мкг/г. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР) по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом также считают целесообразным определение уровня ФКП для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса на фоне лечения [7].

Диссонансом прозвучала работа S. Conroy и соавт. [8], которые провели колоноскопию у 97 человек с уровнем ФКП > 50 мкг/г и 49 человек с его значениями < 50 мкг/г. В первой группе обследованных ВЗК были обнаружены в 7,2 % случаев, во второй — в 6,1 %. При пороговом значении ФКП > 50 мкг/г его чувствительность в диагностике ВЗК составила 72,7 %, специфичность — 64,9 %, положительная предсказательная ценность — 5,41 %, отрицательная — 98,9 %. Авторы сделали вывод о низкой чувствительности и специфичности и невысокой положительной предсказательной ценности данного метода.

Представляет интерес определение уровня ФКП как критерия, определяющего целесообразность последующего *выполнения видеокapsульной*

эндоскопии у больных с подозрением на БК тонкой кишки. Проведенный метаанализ 7 исследований, включавших 463 пациента с подозрением на БК с поражением тонкой кишки, выявил корреляцию между концентрацией ФКП и воспалительными изменениями в тонкой кишке при БК, обнаруживаемых с помощью видеокapsульной эндоскопии. Наиболее высокой отрицательной предсказательной ценностью (91,8 %) характеризовались пациенты, у которых уровень ФКП был < 50 мкг/г [9].

Правда, Т. Sipponen и соавт. [10] наблюдали 84 пациента с подозрением на БК тонкой кишки, которым проводилась видеокapsульная эндоскопия, и пришли к заключению о низкой чувствительности (59 %) определения ФКП с целью диагностики БК тонкой кишки и его умеренной специфичности (71 %), в связи с чем сочли применение этого метода в скрининге воспалительных изменений тонкой кишки при БК нецелесообразным.

Опубликованы работы и о значении определения ФКП *в оценке прогноза течения ВЗК*. Было показано, что риск развития рецидива при БК и ЯК возрастал, соответственно, в 2 и 14 раз, если уровень ФКП у больных с клинической ремиссией этих заболеваний превышал 150 мкг/г [11]. Р. Molander и соавт. [12] изучали возможность использования определения ФКП в качестве предиктора развития обострений ВЗК у 49 больных ЯК и БК, достигших ремиссии на фоне биологической терапии с применением ингибиторов туморнекротизирующего фактора- α . В течение 12 месяцев обострения ВЗК возникли у 31 % пациентов. У этих больных отмечался постоянно повышенный уровень ФКП, в среднем на протяжении 3 месяцев перед возникновением обострения. Стойкий нормальный уровень ФКП был предиктором клинической и эндоскопической ремиссии. По данным С. G. Björkstén и соавт. [13], сохранение у пациентов с БК в течение 1 года после начала биологической терапии повышенного уровня ФКП свидетельствовало о неэффективности лечения, необходимости повышения дозы препаратов или присоединении кортикостероидов, а также повышенном риске хирургических вмешательств.

Значительное число работ посвящено значению определения ФКП при проведении *дифференциального диагноза между ВЗК* (а в широком смысле — органическими заболеваниями кишечника) и *функциональными расстройствами кишечника*, такими как синдром раздраженного кишечника (СРК) и др. [2, 14]. А. Banerjee и соавт. [15] пришли к заключению, что определение ФКП у больных с хронической диареей позволяет провести дифференциальный диагноз между ВЗК и СРК, исключить наличие ВЗК и, таким образом, избежать проведения колоноскопии. При нормальном уровне ФКП эндоскопические и гистологические признаки воспалительных изменений у больных отсутствовали.

Метаанализ 28 работ показал, что определение уровня ФКП может использоваться при дифференциальной диагностике между ВЗК и СРК. В подавляющем большинстве случаев уровень кальпротектина < 50 мкг/г исключал наличие ВЗК, но встречались и ложноположительные результаты, когда при повышенном уровне ФКП диагноз ВЗК не подтверждался. У больных со значениями ФКП в диапазоне от 50 до 150 мкг/г также чаще всего не обнаруживалось ВЗК, но они нуждались в наблюдении и повторном обследовании [16].

По данным другого метаанализа и систематического обзора 18 работ, включавших больных органическими заболеваниями (в том числе 10 — с ВЗК), и 16 исследований, куда вошли пациенты с функциональными расстройствами кишечника, чувствительность определения ФКП при проведении дифференциального диагноза между ними составила 81 %, специфичность — также 81 %. Чувствительность определения ФКП в дифференциальной диагностике ВЗК и функциональных расстройств кишечника составила 88 %, специфичность — 72 % [17].

Уже упоминавшиеся совместные рекомендации РГА и АКР по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и рекомендации РГА и АКР по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника также считают необходимым определение уровня ФКП при первичном проведении дифференциального диагноза ЯК с функциональными заболеваниями кишечника (прежде всего с СРК) [7, 18].

Говоря о значении определения ФКП в дифференциальной диагностике ВЗК и функциональных расстройств кишечника, необходимо отметить, что в одной из работ было выявлено повышение уровня ФКП у 36,6 % больных, которые полностью соответствовали Римским критериям СРК и имели нормальную эндоскопическую картину слизистой оболочки толстой кишки [19]. Попыткой объяснения этого факта было указание на патофизиологическую роль воспаления слизистой оболочки толстой кишки низкой степени активности у больных СРК и связь повышенного уровня ФКП с этими изменениями [20], хотя более логичным в таких случаях был бы пересмотр диагноза СРК и поиск других причин повышения уровня ФКП, которых, как покажет последующее изложение, может быть немало. Клинически значимым выводом при проведении дифференциального диагноза между ВЗК и функциональными расстройствами кишечника является то, что нормальные результаты определения ФКП позволяют с большой долей вероятности исключить органические поражения кишечника и в первую очередь ВЗК. Отрицательная предсказательная ценность этого метода при диагностике ВЗК составляет, по данным литературы, 98,1–99,6 % [8, 21, 22].

Ряд работ посвящен значению определения ФКП в диагностике ВЗК, часто встречающихся

у больных *анкилозирующим спондилитом и спондилоартритом*. Так, R.D. Østgård и соавт. [23] наблюдали 30 больных с анкилозирующим спондилоартритом, разделенных на 2 группы численностью по 15 человек в каждой: с повышенным (>100 мкг/г) и нормальным (<50 мкг/г) уровнем ФКП. Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника были обнаружены в первой группе у 12 из 15 больных, тогда как в группе с нормальным уровнем ФКП — только у одного.

М. Fauny и соавт. [24] провели систематический обзор 7 работ, в которых изучались возможности определения ФКП в диагностике воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника у больных анкилозирующим спондилитом и спондилоартритом. Повышенный уровень ФКП в изученных работах отмечался у 21,1–70,7 % пациентов. У таких больных в 11–80 % случаев отмечались эндоскопические признаки воспаления слизистой оболочки кишечника, а в 41,7–100 % — гистологические. Авторы сделали вывод, что ФКП представляет собой хороший маркер воспалительных изменений кишечника у данной группы ревматологических больных.

Опубликованы работы о диагностическом значении определения ФКП у больных с *микроскопическим колитом*. U. von Arnim и соавт. [25] наблюдали 23 больных с гистологически подтвержденным микроскопическим колитом и 20 пациентов с СРК. У больных с активным течением микроскопического колита уровень ФКП был достоверно выше, чем у больных СРК и пациентов с микроскопическим колитом в стадии ремиссии (у последних от не отличался от такового у больных СРК). Авторы сделали вывод, что определение уровня ФКП может быть маркером при проведении дифференциального диагноза между СРК и активным течением микроскопического колита.

S. Wildt и соавт. [26] сопоставили уровень ФКП у больных с обострением коллагенового колита, пациентов с ремиссией заболевания и лиц контрольной группы. У больных с активным течением коллагенового колита уровень ФКП был достоверно выше, чем у пациентов в стадии ремиссии, а также контрольной группе, хотя у 38 % больных с обострением коллагенового колита уровень ФКП оставался нормальным, и данное обстоятельство, по мнению авторов, лимитирует использование определения ФКП в качестве маркера этого воспалительного заболевания кишечника.

Представляют также интерес результаты определения ФКП у больных *дивертикулярной болезнью кишечника*. А. Tursi и соавт. [27] сравнили уровень ФКП у больных с бессимптомно протекавшим дивертикулезом кишечника, клинически манифестной формой неосложненной дивертикулярной болезни кишечника, острым неосложненным дивертикулитом, пациентов с СРК, а также здоровых лиц. У здоровых и больных СРК

уровень ФКП оставался нормальным. У больных с бессимптомно протекавшим дивертикулезом он не отличался от такового в контрольной группе и больных СРК. Уровень ФКП у больных с острым неосложненным дивертикулитом и клинически манифестной формой неосложненной дивертикулярной болезни кишечника был достоверно выше, чем у здоровых и больных СРК (соответственно, $p < 0,0005$ и $p < 0,005$) и коррелировал с выраженностью воспалительной инфильтрации слизистой оболочки, выстилавшей дивертикул. После лечения уровень ФКП достоверно снижался. Авторы пришли к заключению, что определение ФКП может быть использовано для обнаружения воспалительных изменений у больных дивертикулярной болезнью кишечника. Рекомендации РГА и АКР по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью кишечника также считают целесообразным определение ФКП у таких пациентов для оценки течения заболевания [28].

Заслуживают внимания результаты изучения ФКП у больных **целиакией**. М. Montalto и соавт. [29] определяли уровень ФКП у 28 взрослых пациентов с целиакией и у 30 здоровых добровольцев и установили, что у нелеченых больных с целиакией уровень ФКП достоверно не отличался от контроля и не зависел от наличия клинических проявлений и выраженности эндоскопических изменений слизистой оболочки кишечника.

Однако в педиатрических работах было показано, что у детей с впервые выявленной целиакией уровень ФКП был статистически достоверно выше, чем у здоровых и больных детей, находившихся на аглютеновой диете. У больных с клиническими симптомами заболевания он был выше, чем у пациентов без них, а у нелеченных детей с тотальной атрофией ворсинок тонкой кишки достоверно выше, чем у детей с частичной атрофией. Был сделан вывод, что определение ФКП может служить дополнительным диагностическим маркером, помогающим в постановке диагноза целиакии, особенно у детей, имеющих желудочно-кишечные симптомы [30, 31].

Учитывая важность раннего выявления больных с **аденоматозными полипами толстой кишки и колоректальным раком (КРР)**, большое значение имеет оценка определения ФКП как возможного скринингового маркера данных заболеваний. J. Tibble и соавт. [32] определяли ФКП у 62 больных с КРР и 29 пациентов с аденоматозными полипами толстой кишки. У 90 % больных с КРР он оказался повышенным. При этом только 58 % из них имели положительную реакцию кала на скрытую кровь. Уровень ФКП у больных с аденоматозными полипами толстой кишки был также повышен, но в значительно меньшей степени. Общая чувствительность и специфичность определения ФКП применительно к КРР и аденоматозным полипам толстой кишки, вместе взятым, составили, соответственно 79 и 72 %, тогда как чувствительность

и специфичность анализа кала на скрытую кровь в распознавании данных заболеваний оказались равными, соответственно, 43 и 92 %. Авторы сделали вывод, что ФКП как неинвазивный маркер КРР и аденоматозных полипов толстой кишки является более чувствительным, но менее специфичным по сравнению с тестом на скрытую кровь в кале.

Х. Уе и соавт. [33] провели метаанализ 20 исследований, посвященных изучению возможности использования определения ФКП с целью скрининга больных с КРР. Чувствительность и специфичность этого метода составили, соответственно, 83 и 61 %; общее отношение шансов (ОШ) наличия опухоли при обнаружении повышенного уровня ФКП оказалось равным 7,76, а аденоматозных полипов толстой кишки — 1,27. Авторы пришли к заключению, что ФКП не может служить скрининговым маркером КРР, но его определение все равно целесообразно, поскольку позволяет провести стратификацию больных с высоким и низким риском развития КРР. В других работах было установлено, что отрицательная предсказательная ценность исследования уровня ФКП в диагностике КРР и аденоматозных полипов толстой кишки составляет 96,2–98,7 %, что дает основание считать его маркером, позволяющим с высокой долей вероятности исключить данные заболевания в случаях получения нормальных результатов его определения [21, 34].

В ряде работ было показано, что повышение уровня ФКП может быть обусловлено **приемом лекарственных препаратов**. Так, D. Lundgren и соавт. [35] обследовали 590 человек с нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки толстой кишки и выявили у 36 % из них повышение уровня ФКП > 50 мкг/г. Была обнаружена достоверная корреляция между повышением уровня ФК и приемом ингибиторов протонной помпы (ОШ = 3,843), нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ = 2,411) и ацетилсалициловой кислоты (ОШ = 2,934).

Н. Novstadius [36] определял ФКП у 1263 больных с нормальными результатами колоноскопии и обнаружил у 32 % пациентов его повышенный уровень. В дальнейшем больных наблюдали в течение 3 лет, не выявив при этом каких-либо различий в частоте развития заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта в зависимости от уровня ФКП. Больные с повышенными показателями ФКП по сравнению с пациентами, имевшими его нормальный уровень, были достоверно более старшего возраста (70 и 60 лет, $p < 0,001$), чаще принимали ингибиторы протонной помпы (63 и 26 %, $p < 0,001$), ацетилсалициловую кислоту (60 и 28 %, $p < 0,001$), НПВП (54 и 33 %, $p < 0,003$).

Таким образом, анализ имеющихся публикаций, посвященных возможностям определения ФКП в диагностике различных заболеваний и оценке

их течения, дает основание сделать заключение, что ряд положений и выводов, касающихся этого вопроса, можно считать вполне доказанными, тогда как другие требуют своего подтверждения.

Безусловно, у больных с уже подтвержденным диагнозом ВЗК определение уровня ФКП в динамике позволяет контролировать течение заболевания и эффективность лечения. Кроме того, исследование ФКП может оказать помощь при проведении дифференциального диагноза между ВЗК (при первичном установлении этого диагноза) и функциональными расстройствами кишечника (прежде всего СРК). Применение данного неинвазивного метода позволяет оценить течение дивертикулярной болезни кишечника и с высокой долей вероятности заподозрить развитие дивертикулита. Определение ФКП может сыграть дополнительную

роль в диагностике целиакии и оценке эффективности ее лечения.

В то же время значение определения ФКП как маркера КРР и аденоматозных полипов толстой кишки следует, по-видимому, считать недостаточно доказанным, учитывая его недостаточно высокие специфичность и положительную предсказательную ценность. Кроме того, не расшифрованы возможные механизмы повышения уровня ФКП у таких пациентов. Сказанное относится и к данным о его увеличении у больных, принимающих лекарственные препараты (ингибиторы протонной помпы, НПВП, ацетилсалициловая кислота), которые требуют подтверждения и объяснения. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований роли определения ФКП в диагностике различных гастроэнтерологических заболеваний.

Литература / References

1. Rokkas T., Portincasa P., Koutroubakis I.E. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):299–306. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.pti
2. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Тер. Архив.* 2015;87(2):30–3. [Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A. The concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Ter Arkhiv.* 2015;87(2):30–3 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587230-33
3. Никитин А.В., Васильева Л.В., Матюхин А.А. Неинвазивные маркеры активности воспалительных заболеваний кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(6):106–11. [Nikitin A.V., Vasilyeva L.V., Matushin A.A. Noninvasive markers of inflammatory bowel disease activity. *Ros z gastroenterol hepatol koloproktol.* 2016;26(6):106–11 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-106-111
4. Hart L., Chavannes M., Kherad O., Maedler C., Mourad N., Marcus V., et al. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):46–52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz107
5. Nakov R., Nakov V., Gerova V., Tankova L. Fecal calprotectin correlates well with endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(4):473–4. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.27
6. Lin W.C., Wong J.M., Tung C.C., Lin C.P., Chou J.W., Wang H.Y., et al. Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease Multicenter Study. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(48):13566–73. DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13566
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2015;25(1):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alexeyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian z gastroenterol hepatol koloproktol.* 2015;25(1):48–65 (In Russ.)].
8. Conroy S., Hale M.F., Cross S.S., Swallow K., Sidhu R.H., Sargur R., Lobo A.J. Unrestricted faecal calprotectin testing performs poorly in the diagnosis of inflammatory bowel disease in patients in primary care. *J Clin Pathol.* 2018;71(4):316–22. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204506
9. Kopylov U., Yung D.E., Engel T., Avni T., Battat R., Ben-Horin S., et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(10):1137–44. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000692
10. Sipponen T., Haapamäki J., Savilahti E., Alftan H., Hämäläinen E., Rautiainen H., et al. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):778–84. DOI: 10.3109/00365521.2012.677953
11. Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L., Bellini M.R., Romano M.R., Sterpi C., et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(3):364–8. DOI: 10.1136/gut.2004.043406
12. Molander P., Färkkilä M., Ristimäki A., Salminen K., Kemppainen H., Blomster T., et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF- α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):33–40. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.06.01
13. Björkstén C.G., Jussila A., Kemppainen H., Hallinen T., Soini E., Mankinen P., et al. Relationship of faecal calprotectin and long-term outcomes in Finnish patients with Crohn's disease: retrospective multi-centre chart review study. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(10):1226–32. DOI: 10.1080/00365521.2019.1667426
14. Lozoya Angulo M.E., de Las Heras Gómez I., Martínez Villanueva M., Noguera Velasco J.A., Avilés Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(3):125–31. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.04.009
15. Banerjee A., Srinivas M., Eyre R., Ellis R., Waugh N., Bardhan K.D., Basumani P. Faecal calprotectin for differentiating between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: a useful screen in daily gastroenterology practice. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(1):20–6. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100429
16. Waugh N., Cummins E., Royle P., Kandala N.B., Shyangdan D., Arasaradnam R., et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory

- and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(55):xv-xix, 1–211. DOI: 10.3310/hta17550
17. An Y.-K., Prince D., Gardiner F., Neeman T., Linedale E.C., Andrews J.M., et al. Faecal calprotectin testing for identifying patients with organic gastrointestinal disease: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust.* 2019;211(10):461–7. DOI: 10.5694/mja2.50384
 18. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г. Е.А.Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(5):76–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
 19. Melchior C., Aziz M., Aubry T., Gourcerol G., Quilaume G., Quillard M., et al. Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study. *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):261–9. DOI: 10.1177/2050640616650062
 20. Safwat E., Salah M., Hussein H. Faecal calprotectin levels after rifaximin treatment in patients with irritable bowel syndrome with diarrhoea: A single-center prospective study. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(4):273–7. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.08.003
 21. Kan Y.M., Chu S.Y., Loo C.K. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in predicting significant gastrointestinal diseases. *JGH Open.* 2021;5(6):647–52. DOI: 10.1002/jgh3.12548
 22. Freeman K., Taylor-Phillips S., Willis B.H., Ryan R., Clarke A. Test accuracy of faecal calprotectin for inflammatory bowel disease in UK primary care: a retrospective cohort study of the IMRD-UK data. *BMJ Open.* 2021;11(2):e044177. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044177
 23. Østgård R.D., Deleuran B.W., Dam M.Y., Hansen I.T., Jurik A.G., Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(1):48–55. DOI: 10.1080/03009742.2017.1299216
 24. Fauny M., D'Amico F., Bonovas S., Netter P., Danese S., Loeuille D., Peyrin-Biroulet L.J. Faecal calprotectin for the diagnosis of bowel inflammation in patients with rheumatological diseases: a systematic review. *Crohn's Colitis.* 2020;14(5):688–693. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz205. PMID: 31858121
 25. Von Arnim U, Wex T, Ganzert C, Schulz C, Malfertheiner P. Faecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701
 26. Wildt S., Nordgaard-Lassen I., Bendtsen F., Rumessen J.J. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(7):567–74. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328058ed76
 27. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Giorgetti G.M., Inchinolo C.D., Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(1):49–55. DOI: 10.1007/s00384-008-0595-9
 28. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(1):65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Vasilyev S.V., Grigoryev Ye.G., Dudka V.V., et al. Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(1):65–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80
 29. Montalto M., Santoro L., Curigliano V., D'Onofrio F., Cammarota G., Panunzi S., et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):957–61. DOI: 10.1080/00365520601173632
 30. Ertekin V., Selimoğlu M.A., Turgut A., Bakan N. Faecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(8):544–6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181cadbc0
 31. Balamtekin N., Baysoy G., Uslu N., Orhan D., Acören Z., Özen H., et al. Faecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):503–8. DOI: 10.4318/tjg.2012.0366
 32. Tibble J., Sigthorsson G., Foster G. Sherwood R., Fagerhol M., Bjarnason J. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut.* 2001;49(3):402–8. DOI: 10.1136/gut.49.3.402
 33. Ye X., Huai J., Ding J. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for screening patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(4):397–405. DOI: 10.5152/tjg.2018.17606
 34. Turvill J., Aghahoseini A., Sivaramasingham N., Abbas K., Choudhry M., Polyzos K. et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract.* 2016;66(648):e499–506. DOI: 10.3399/bjgp16X685645
 35. Lundgren D., Eklöf V., Palmquist R., Hultdin J., Karling P. Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(2):152–7. DOI: 10.1080/00365521.2019.1566493
 36. Hovstadius H, Lundgren D, Karling P. Elevated faecal calprotectin in patients with a normal colonoscopy: does it matter in clinical practice? A retrospective observational study. *Inflamm Intest Dis.* 2021 May;6 (2):101–8. DOI: 10.1159/000513473

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: maksnastia@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasya A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maksnastia@gmail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Поступила: 10.09.2021 Принята: 20.01.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 10.09.2021 Accepted: 20.01.2022 Published: 30.12.2022



Diagnostic Possibilities of Determining the Level of Faecal Calprotectin in Clinical Practice

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the publications devoted to the modern possibilities of determining the level of faecal calprotectin (FCP) in the diagnosis of various diseases.

Key points. In patients with already established diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD), dynamic monitoring of the level of FCP allows to assess the course and prognosis of the disease, as well as the effectiveness of treatment. The determining of FCP helps in the primary diagnosis of IBD (ulcerative colitis, Crohn's disease, microscopic colitis), contributing to their differentiation from functional bowel disorders, as well as in assessing the course of diverticular intestinal disease and celiac disease. The possibility of using FCP as a marker of colorectal cancer (CRC) and adenomatous polyps of the colon is also discussed.

Conclusion. Determining the level of FCP plays an important role in the diagnosis and assessment of the course of a number of gastroenterological diseases (primarily IBD). The significance of FCP as a marker of CRC requires further research.

Key words: faecal calprotectin, inflammatory bowel diseases, functional bowel disorders, colorectal cancer

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

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Diagnostic Possibilities of Determining the Level of Faecal Calprotectin in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-53-59>

Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

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

Цель публикации. Провести анализ публикаций, посвященных современным возможностям определения уровня фекального кальпротектина (ФКП) в диагностике различных заболеваний.

Основные положения. У больных с уже установленным диагнозом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) динамический контроль уровня ФКП позволяет оценить течение и прогноз заболевания, а также эффективность лечения. Определение ФКП помогает при проведении первичной диагностики ВЗК (язвенного колита, болезни Крона, микроскопического колита), способствуя их разграничению с функциональными расстройствами кишечника, а также в оценке течения дивертикулярной болезни кишечника и целиакии. Обсуждается также вопрос о возможности использования ФКП как маркера колоректального рака (КРР) и аденоматозных полипов толстой кишки.

Заключение. Определение уровня ФКП играет важную роль в диагностике и оценке течения ряда гастроэнтерологических заболеваний (прежде всего ВЗК). Значение ФКП как маркера КРР требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, воспалительные заболевания кишечника, функциональные расстройства кишечника, колоректальный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):53–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-53-59>

Faecal calprotectin (FCP) is a calcium- and zinc-binding protein with a molecular weight of 38 kDa, which is released from neutrophils and monocytes when they die. It accounts for about 60 % of the protein contained in these cells. The level of FCP correlates with fecal excretion of neutrophils labeled with the radioactive isotope indium-111. Its concentration, determined by enzyme immunoassay, remains stable and can be used as a biomarker in the diagnosis of various gastroenterological diseases and the assessment of their course [1, 2].

First of all, in patients with a confirmed diagnosis of **inflammatory bowel disease (IBD)**, the determining the level of FCP can be used to non-invasively assess of *the activity of the course of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)* [3, 4]. It has been shown that in patients with exacerbation of UC and CD, the level of FCP is significantly higher than in healthy, and correlates with the Mayo index, the index of endoscopic activity of UC and the level of C-reactive protein [5, 6]. In patients with UC in remission the concentration of FCP does not differ from that in the control group [5].

T. Rokkas et al. [1] conducted a meta-analysis of 25 studies involving 2,822 patients with IBD and 298 healthy persons in the control group. The sensitivity of determining the level of FCP in the diagnosis of the active stage of IBD was 85 %, specificity – 75 %, and in patients with UC these indicators were higher than in patients with CD (respectively, sensitivity 87.3 % and 82.4 %, specificity – 77.1 % and 72.1 %). The highest sensitivity (90.6 %) was noted at the level of FCP < 50 ug/g, the greatest specificity (78.2 %) – with its level > 100 ug/g. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association (RGA) and the Association of Coloproctologists of Russia (ACR) for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis also consider it appropriate to determine the level of FCP for non-invasive assessment of the activity of the inflammatory process on the background of treatment [7].

Other data was obtained by S. Conroy et al. [8], who performed colonoscopies in 97 persons with a level of FCP > 50 ug/g and 49 persons with its values < 50 ug/g. In the first group IBD was detected in 7.2 % of cases, in the second – in 6.1 %. With a threshold value of FCP > 50 ug/g, its sensitivity in the diagnosis of IBD was 72.7 %, specificity – 64.9 %, positive predictive value – 5.41 %, negative – 98.9 %. The authors concluded that there was a low sensitivity and specificity and a low positive predictive value of this method.

It is of interest to evaluate the level of FCP as a criterion determining the feasibility of subsequent *performance of videocapsular endoscopy*

in patients with suspected CD with lesions of the small intestine. A meta-analysis of 7 studies involving 463 patients with suspected CD with lesions of small intestine found a correlation between the concentration of FCP and inflammatory changes in the small intestine in patients with CD detected by videocapsular endoscopy. The highest negative predictive value (91.8 %) was observed in patients whose FCP level was < 50 ug/g [9].

In turn, T. Sipponen et al. [10] observed 84 patients with suspected CD with lesions of the small intestine who underwent videocapsular endoscopy and concluded that the determining the level of FCP has low sensitivity (59 %) for the diagnosis of CD with lesions of small intestine and moderate specificity (71 %), and therefore considered the use of this method in the screening of inflammatory changes in the small intestine in patients with CD inappropriate.

Works have also been published on the importance of determining the level of FCP *in assessing the prognosis of the course of IBD*. It was shown that the risk of relapse in patients with CD and UC increased, respectively, by 2 and 14 times, if the level of FCP in patients with clinical remission of these diseases exceeded 150 ug/g [11]. P. Molander et al. [12] studied the possibility of using the determining the level of FCP as a predictor of the development of exacerbations of IBD in 49 patients with UC and CD who achieved remission as a result of biological therapy with inhibitors of tumor-necrotizing factor- α . Within 12 months exacerbations of IBD occurred in 31 % of patients. These patients had a constantly elevated level of FCP, on average, for 3 months before the onset of exacerbation. Persistent normal level of FCP was predictor of clinical and endoscopic remission. According to C.G. Björkstén et al. [13], the maintenance in patients with CD during 1 year after the start of biological therapy an elevated level of FCP indicated the ineffectiveness of treatment, the need to increase the dose of drugs or the addition of corticosteroids, and also an increased risk of surgical interventions.

A significant number of works are devoted to the importance of determining the level of FCP *in the differential diagnosis between IBD* (and in the broad sense – organic bowel diseases) and *functional bowel disorders*, such as irritable bowel syndrome (IBS), etc. [2, 14]. A. Banerjee et al. [15] came to the conclusion that the determining the level of FCP in patients with chronic diarrhea allows to make a differential diagnosis between IBD and IBS, to exclude the presence of IBD and, thus, to avoid colonoscopy. At a normal level of FCP endoscopic and histological signs of inflammatory changes in patients were absent.

A meta-analysis of 28 studies showed that the determining the level of FCP can be used in the differential diagnosis between IBD and IBS. In the vast majority of cases, the level of calprotectin $< 50 \text{ ug/g}$ excludes the presence of IBD, but there were also false positive results when in patients with an elevated level of FCP the diagnosis of IBD was not confirmed. In patients with FCP values in the range from 50 to 150 ug/g IBD was also most often not detected, but they needed observation and re-examination [16].

According to another meta-analysis and a systematic review of 18 studies that included patients with organic diseases (among them 10 with IBD) and 16 studies that included patients with functional bowel disorders, the sensitivity of determining the level of FCP when conducting the differential diagnosis between them was 81 %, specificity was also 81 %. The sensitivity of the determining the level of FCP in the differential diagnosis of IBD and functional bowel disorders was 88 %, specificity – 72 % [17].

Already mentioned the joint recommendations of RGA and ACR for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis and the recommendations of RGA and ACR for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome also consider it necessary to determine the level of FCP in the initial differential diagnosis between UC and functional bowel disorders (primarily with IBS) [7, 18].

Discussing the importance of determining the level of FCP in the differential diagnosis between IBD and functional bowel disorders, it should be noted that in one of the works it was revealed an increase in the level of FCP in 36.6 % of patients who fully met the Rome criteria for IBS and had a normal endoscopic picture of the colon [19]. An attempt to explain this fact was to point out the pathophysiological role of inflammation of the colon mucosa of a low degree of activity in patients with IBS and the association of elevated levels of FCP with these changes [20], although it would be more logical in such cases to revise the diagnosis of IBS and look for other reasons for the increase in the level of FCP, which, as the following presentation will show, can be many.

A clinically significant conclusion in the differential diagnosis between IBD and functional bowel disorders is that the normal results of the determination of FCP allow with a high degree of probability to exclude organic lesions of the bowel and, in the first place, IBD. Negative predictive value of this method in the diagnosis of IBD is, according to the literature, 98.1–99.6 % [8, 21, 22].

A number of papers are devoted to the importance of determining the level of FCP in the diagnosis of inflammatory changes of intestinal mucosa, which are often found in patients with

ankylosing spondylitis and spondyloarthritis. So, R.D. Østgård et al. [23] observed 30 patients with ankylosing spondyloarthritis, divided into 2 groups of 15 people each: with elevated ($>100 \text{ ug/g}$) and normal ($<50 \text{ ug/g}$) levels of FCP. Inflammatory changes in the intestinal mucosa were found in the first group in 12 out of 15 patients, while in the group with normal levels of FCP – only in one.

M. Fauny et al. [24] conducted a systematic review of 7 studies that examined the possibilities of determining the level of FCP in the diagnosis of inflammatory changes in the intestinal mucosa in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis. The higher level of FCP in the studied works was noted in 21.1–70.7 % of patients. In such patients, in 11–80 % of cases, endoscopic signs of inflammation of the intestinal mucosa were noted, and in 41.7–100 % – histological. The authors concluded that FCP is a good marker of inflammatory changes of intestinal mucosa in this group of rheumatological patients.

Works on the diagnostic value of determining the level of FCP in patients with *microscopic colitis* have been published. U. von Arnim et al. [25] observed 23 patients with histologically confirmed microscopic colitis and 20 patients with IBS. In patients with an active course of microscopic colitis, the level of FCP was significantly higher than in patients with IBS and patients with microscopic colitis in the remission stage (in the latter, it did not differ from that in patients with IBS). The authors concluded that the determining the level of FCP can be a marker when doing the differential diagnosis between IBS and the active course of microscopic colitis.

S. Wildt et al. [26] compared the level of FCP in patients with exacerbation of collagen colitis, patients with remission of the disease and persons of the control group. In patients with an active course of collagen colitis the level of FCP was significantly higher than in patients with remission of disease, as well as in the control group, although in 38 % of patients with exacerbation of collagen colitis, the level of FCP remained normal, and this circumstance, according to the authors, limits the use of FCP as a marker of this inflammatory bowel disease.

Also of interest are the results of the determining the level of FCP in patients with **diverticular bowel disease**. A. Tursi et al. [27] compared the level of FCP in patients with asymptomatic diverticular disease, clinically manifest form of uncomplicated diverticular disease, acute uncomplicated diverticulitis, patients with IBS, as well as healthy individuals. In healthy persons and patients with IBS the level of FCP remained normal. In patients with asymptomatic diverticulosis it did not differ from that in the control

group and patients with IBS. The level of FCP in patients with acute uncomplicated diverticulitis and clinically manifest form of uncomplicated diverticular disease was significantly higher, than in healthy persons and patients with IBS (respectively, $p < 0.0005$ and $p < 0.005$) and correlated with the severity of the inflammatory changes of the mucous membrane lining the diverticulum. After treatment the level of FCP significantly decreased. The authors concluded that the determining the level of FCP can be used to detect inflammatory changes in patients with diverticular bowel disease. The recommendations of the RGA and ACR for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular bowel disease also consider it appropriate to determine the level of FCP in such patients to assess the course of the disease [28].

The results of the study of the level of FCP in patients **with celiac disease** deserve attention. M. Montalto et al. [29] determined the level of FCP in 28 adult patients with celiac disease and in 30 healthy volunteers and found that in untreated patients with celiac disease the level of FCP did not significantly differ from the control and did not depend on the presence of their clinical manifestations and severity of endoscopic changes in the intestinal mucosa.

However, in pediatric studies, it was shown that in children with newly diagnosed celiac disease the level of FCP was significantly higher than in healthy children and children with celiac disease who were on a gluten-free diet. In patients with clinical symptoms of the disease it was higher than in patients without them, and in untreated children with total atrophy of the villi of the small intestine the level of FCP was significantly higher than in children with partial atrophy. It has been concluded that the determining the level of FCP may serve as an additional diagnostic marker, which helps in the diagnosis of celiac disease, especially in children with gastrointestinal symptoms [30, 31].

Given the great value of early detection of patients with **colon adenomatous polyps and colorectal cancer (CRC)**, it is important to evaluate the determining the level of FCP as a possible screening marker of these diseases. J. Tibble et al. [32] determined the level of FCP in 62 patients with CRC and 29 patients with adenomatous colon polyps. In 90 % of patients with CRC it was elevated. At the same time, only 58 % of them had a positive fecal reaction to occult blood. The level of FCP in patients with adenomatous polyps of the colon was also elevated, but too a much lesser extent. The overall sensitivity and specificity of the determining the level of FCP in relation combined to CRC and adenomatous polyps of the colon, were 79 % and 72 %, respectively, while the sensitivity

and specificity of the analysis of feces for occult blood in the recognition of these diseases were, respectively, 43 % and 92 %. The authors concluded that FCP as a non-invasive marker of CRC and colon adenomatous polyps is more sensitive, but less specific compared to the test for occult blood in the stool.

H. Ye et al. [33] conducted a meta-analysis of 20 studies examining the possibility of using the determining the level of FCP to screen patients with CRC. The sensitivity and specificity of this method were 83 % and 61 %, respectively; the Odds ratio (OR) of having a tumor when an elevated level of FCP was detected was 7.76, and adenomatous polyps of the colon — 1.27. The authors concluded that FCP cannot serve as a screening marker for CRC, but its determining is still appropriate, since it allows the stratification of patients with a high and low risk of developing CRC. In other works, it was found that the negative predictive value of the determining the level of FCP in the diagnosis of CRC and adenomatous polyps of the colon is 96.2–98.7 %, which gives reason to consider it as a marker that allows with a high degree of probability to exclude these diseases in cases of obtaining normal results of its determination [21, 34].

In a number of studies it has been shown that an increase in the level of FCP may be due to **the intake of drugs**. So, D. Lundgren et al. [35] examined 590 persons with a normal endoscopic picture of the colon mucosa, and 36 % of them showed an increase in the level of FCP > 50 ug/g. A significant correlation was found between an increase in the level of FCP and taking proton pump inhibitors (OR = 3,843), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (OR = 2,411) and acetylsalicylic acid (OR = 2,934).

H. Hovstadius [36] determined the level of FCP in 1263 persons with normal results of colonoscopy and found in 32 % of persons its elevated level. Further persons were observed for 3 years, without revealing any differences in the incidence of diseases of the lower gastrointestinal tract depending on the level of FCP. Most of them with elevated level of FCP compared with persons who had its normal level were significantly older (70 and 60 years, $p < 0.001$), more often took proton pump inhibitors (63 % and 26 %, $p < 0.001$), acetylsalicylic acid (60 % and 28 %, $p < 0.001$), NSAIDs (54 % and 33 %, $p < 0.003$).

Thus, an analysis of the available publications on the possibilities of determining the level of FCP in the diagnosis of various diseases and assessing their course gives grounds to conclude that a number of provisions and conclusions

concerning this issue can be considered quite proven, while others require their confirmation.

Of course, in patients with an already confirmed diagnosis of IBD, the determining the level of FCP in dynamics allows to control the course of the disease and the effectiveness of treatment. In addition, the determining the level of FCP can help in conducting a differential diagnosis between IBD (with the initial establishment of this diagnosis) and functional bowel disorders (primarily IBS). The use of this non-invasive method allows to assess the course of diverticular bowel disease and with a high degree of probability to suspect the development of diverticulitis. Determining the level of FCP can play an additional role in diagnosing celiac

disease and assessing the effectiveness of its treatment.

At the same time, the significance of the determining the level of FCP as a marker of CRC and adenomatous polyps of the colon should apparently be considered insufficiently proven, given its insufficiently high specificity and positive predictive value. In addition, possible mechanisms for the increase of the level of FCP in such patients have not been deciphered. This also applies to the data about its increase in patients taking medications (proton pump inhibitors, NSAIDs, acetylsalicylic acid), which require confirmation and explanation. All this indicates the need for further research on the role of the determining the level of FCP in the diagnosis of various gastroenterological diseases.

References / Литература

1. Rokkas T., Portincasa P., Koutroubakis I.E. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):299–306. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.pti
2. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Тер. Архив.* 2015;87(2):30–3. [Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A. The concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Ter Arkhiv.* 2015;87(2):30–3 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201587230-33
3. Никитин А.В., Васильева Л.В., Матюхин А.А. Невизуальные маркеры активности воспалительных заболеваний кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(6):106–11. [Nikitin A.V., Vasilyeva L.V., Matyukhin A.A. Noninvasive markers of inflammatory bowel disease activity. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(6):106–11 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-106-111
4. Hart L., Chavannes M., Kherad O., Maedler C., Mourad N., Marcus V., et al. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):46–52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz107
5. Nakov R., Nakov V., Gerova V., Tankova L. Fecal calprotectin correlates well with endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(4):473–4. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.27
6. Lin W.C., Wong J.M., Tung C.C., Lin C.P., Chou J.W., Wang H.Y., et al. Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease Multicenter Study. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(48):13566–73. DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13566
7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2015;25(1):48–65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alexeyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2015;25(1):48–65 (In Russ.)].
8. Conroy S., Hale M.F., Cross S.S., Swallow K., Sidhu R.H., Sargur R., Lobo A.J. Unrestricted faecal calprotectin testing performs poorly in the diagnosis of inflammatory bowel disease in patients in primary care. *J Clin Pathol.* 2018;71(4):316–22. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204506
9. Kopylov U., Yung D.E., Engel T., Avni T., Battat R., Ben-Horin S., et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(10):1137–44. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000692
10. Sipponen T., Haapamäki J., Savilahti E., Alftan H., Hämäläinen E., Rautiainen H., et al. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):778–84. DOI: 10.3109/00365521.2012.677953
11. Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L., Bellini M.R., Romano M.R., Sterpi C., et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(3):364–8. DOI: 10.1136/gut.2004.043406
12. Molander P., Färkkilä M., Ristimäki A., Salminen K., Kemppainen H., Blomster T., et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF- α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):33–40. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.06.01
13. Björkstén C.G., Jussila A., Kemppainen H., Hallinen T., Soini E., Mankinen P., et al. Relationship of faecal calprotectin and long-term outcomes in Finnish patients with Crohn's disease: retrospective multi-centre chart review study. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(10):1226–32. DOI: 10.1080/00365521.2019.1667426
14. Lozoya Angulo M.E., de Las Heras Gómez I., Martínez Villanueva M., Noguera Velasco J.A., Avilés Plaza F. Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(3):125–31. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.04.009
15. Banerjee A., Srinivas M., Eyre R., Ellis R., Waugh N., Bardhan K.D. Basumani P. Faecal calprotectin for differentiating between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: a useful screen in daily gastroenterology practice. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(1):20–6. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100429
16. Waugh N., Cummins E., Royle P., Kandala N.B., Shyangdan D., Arasaradnam R., et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(55):xv-xix, 1–211. DOI: 10.3310/hta17550

17. An Y.-K., Prince D., Gardiner F., Neeman T., Linedale E.C., Andrews J.M., et al. Faecal calprotectin testing for identifying patients with organic gastrointestinal disease: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust.* 2019;211(10):461–7. DOI: 10.5694/mja2.50384
18. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г. Е.А.Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2017;27(5):76–93 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
19. Melchior C., Aziz M., Aubry T., Gourcerol G., Quillaume G., Quillard M., et al. Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study. *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):261–9. DOI: 10.1177/2050640616650062
20. Safwat E., Salah M., Hussein H. Faecal calprotectin levels after rifaximin treatment in patients with irritable bowel syndrome with diarrhoea: A single-center prospective study. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(4):273–7. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.08.003
21. Kan Y.M., Chu S.Y., Loo C.K. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in predicting significant gastrointestinal diseases. *JGH Open.* 2021;5(6):647–52. DOI: 10.1002/jgh3.12548
22. Freeman K., Taylor-Phillips S., Willis B.H., Ryan R., Clarke A. Test accuracy of faecal calprotectin for inflammatory bowel disease in UK primary care: a retrospective cohort study of the IMRD-UK data. *BMJ Open.* 2021;11(2):e044177. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044177
23. Østgård R.D., Deleuran B.W., Dam M.Y., Hansen I.T., Jurik A.G., Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(1):48–55. DOI: 10.1080/03009742.2017.1299216
24. Fauny M., D'Amico F., Bonovas S., Netter P., Danese S., Loeuille D., Peyrin-Biroulet L.J. Faecal calprotectin for the diagnosis of bowel inflammation in patients with rheumatological diseases: a systematic review. *Crohn's Colitis.* 2020;14(5):688–693. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz205. PMID: 31858121
25. Von Arnim U, Wex T, Ganzert C, Schulz C, Malfert-Heiner P. Faecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701
26. Wildt S., Nordgaard-Lassen I., Bendtsen F., Rumessen J.J. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(7):567–74. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328058ed76
27. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Giorgetti G.M., Inchigolo C.D., Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(1):49–55. DOI: 10.1007/s00384-008-0595-9
28. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Дудка В.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(1):65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Vasilyev S.V., Grigoryev Ye.G., Dudka V.V., et al. Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(1):65–80 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-65-80
29. Montalto M., Santoro L., Curigliano V., D'Onofrio F., Cammarota G., Panunzi S., et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):957–61. DOI: 10.1080/00365520601173632
30. Ertekin V., Selimoğlu M.A., Turgut A., Bakan N. Faecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(8):544–6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181cadbc0
31. Balamtekin N., Baysoy G., Uslu N., Orhan D., Acören Z., Özen H., et al. Faecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):503–8. DOI: 10.4318/tjg.2012.0366
32. Tibble J., Sigthorsson G., Foster G. Sherwood R., Fagerhol M., Bjarnason J. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut.* 2001;49(3):402–8. DOI: 10.1136/gut.49.3.402
33. Ye X., Huai J., Ding J. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for screening patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(4):397–405. DOI: 10.5152/tjg.2018.17606
34. Turvill J., Aghahoseini A., Sivarajasingham N., Abbas K., Choudhry M., Polyzois K. et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract.* 2016;66(648):e499–506. DOI: 10.3399/bjgp16X685645
35. Lundgren D., Eklöf V., Palmquist R., Hultdin J., Karling P. Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(2):152–7. DOI: 10.1080/00365521.2019.1566493
36. Hovstad H., Lundgren D., Karling P. Elevated faecal calprotectin in patients with a normal colonoscopy: does it matter in clinical practice? A retrospective observational study. *Inflamm Intest Dis.* 2021 May;6 (2):101–8. DOI: 10.1159/000513473

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasya A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maksnastia@gmail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: maksnastia@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Submitted: 10.09.2021 Accepted: 20.01.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 10.09.2021 Принята: 20.01.2022 Опубликовано: 30.12.2022



Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе

Р.Г. Сайфутдинов¹, Р.Р. Сайфутдинов^{1,2}, Р.Р. Ахунова^{1,*}, Т.В. Сайфутдинова¹,
Г.Р. Абсалямова¹, Т.В. Дворянкина², Г.Р. Ахунова¹

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ОАО «Городская клиническая больница № 12», Казань, Российская Федерация

Цель исследования: представить клиническое наблюдение антифосфолипидного синдрома (АФС), протекающего как рецидивирующий тромбоз воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе.

Основные положения. АФС — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. В статье приведен клинический случай пациента с несколькими эпизодами сосудистых тромбозов, два из которых (тромбофлебит вен нижних конечностей и острое нарушение мозгового кровообращения) имели место в возрасте 39 лет, а рецидивирующий тромбоз воротной вены беспокоит пациента с 2018 г. В течение нескольких лет пациенту выставляли диагноз «цирроз печени» на основании наличия признаков портальной гипертензии, однако функция печени у пациента все время оставалась практически сохранной. Во время текущего обследования был заподозрен АФС, результат анализа крови на антитела к фосфолипидам был положительным.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение отражает трудности диагностики этого заболевания. Необходимо помнить о том, что случаи тромбозов в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, портальная гипертензия, тромбоз воротной вены

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сайфутдинов Р.Г., Сайфутдинов Р.Р., Ахунова Р.Р., Сайфутдинова Т.В., Абсалямова Г.Р., Дворянкина Т.В., Ахунова Г.Р. Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-60-64>

Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis in a Man with a Medical History of other Thrombosis

Rafik G. Saifutdinov¹, Rinat R. Saifutdinov^{1,2}, Regina R. Akhunova^{1,*}, Tatyana V. Saifutdinova¹, Gulnas R. Absalyamova¹,
Tatyana V. Dvoryankina², Gulnara R. Akhunova¹

¹ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 12, Kazan, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of antiphospholipid syndrome (APS) manifested as recurrent portal vein thrombosis in a man with a medical history of other thromboses.

Key points. APS is a syndrome that includes venous and/or arterial thrombosis, various forms of obstetric pathology, thrombocytopenia, as well as a variety of neurological, skin, cardiovascular and hematological disorders. The article presents a clinical case of a male patient with several episodes of vascular thrombosis, two of which (thrombophlebitis of the veins of the lower extremities and stroke) developed at the age of 39 years, and recurrent thrombosis of the portal vein since 2018. For several years, the patient had the diagnosis of cirrhosis based on the presence of signs of portal hypertension. However, the patient's liver function remained practically intact all the time. During the current examination, APS was suspected, and the result of a blood test for antibodies against phospholipids was positive.

Conclusion. This clinical case of APS reflects the difficulties in diagnosing this disease. It should be remembered that cases of thrombosis at a young age may be due to APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, portal hypertension, portal vein thrombosis

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Saifutdinov R.G., Saifutdinov R.R., Akhunova R.R., Saifutdinova T.V., Absalyamova G.R., Dvoryankina T.V., Akhunova G.R. Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis in a Man with a Medical History of other Thrombosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-60-64>

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы патологии беременности, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. Распространенность АФС составляет от 20 до 50 случаев на 100 тысяч человек [1–5].

Пациент С., 51 года, поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на постоянные ноющие боли в животе, преимущественно в околопупочной области; увеличение объема живота; частый жидкий стул 4–5 раз в сутки без патологических примесей.

Анамнез заболевания. В 2018 г. впервые возникли боли в животе. Была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), где был заподозрен канцероматоз брюшной полости. В онкологическом диспансере при диагностической лапаротомии и биопсии брюшины были выявлены симптомы портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и брыжейки тонкой кишки, данных за канцероматоз брюшины не получено. В мае 2019 г. поступил в хирургическое отделение клинической больницы с жалобами на слабость, тошноту, рвоту «кофейной гущей», наличие темного стула. Установлен диагноз: «внепеченочная портальная гипертензия в исходе тромбоза воротной вены: ВРВП 3-й степени». Проведена операция: эндоскопическое азигопортальное разобщение варикозных вен пищевода. В ноябре 2019 г. произошло повторное кровотечение из ВРВП, в связи с чем пациент был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: «цирроз печени класса С по Чайлд-Пью». Последнее ухудшение состояния пациента произошло в ноябре 2020 г. Пациент стал отмечать боль в животе постоянного характера, увеличение живота в объеме, частый жидкий стул до 4 раз в сутки с примесью слизи. Обратился в поликлинику, направлен на дальнейшее обследование и стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы.

Анамнез жизни. Отец умер в молодом возрасте в результате автомобильной аварии. Мать умерла в 49 лет от рака молочной железы. Алкоголь последние два года не употребляет, до этого употреблял 1–2 раза в месяц в небольших количествах. Не курит, бросил курить два года назад. С 2009 г. имеет 3-ю группу инвалидности из-за последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). До оформления инвалидности работал столяром, электромонтажником. Перенесенные заболевания: 1987 г. — холецистэктомия по поводу

острого калькулезного холецистита; 2009 г. — тромбоз сосудов нижних конечностей справа; 2009 г. — ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии.

Объективный статус. Рост 172 см, вес 72 кг, ИМТ = 24 кг/м². Общее состояние пациента — удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Имеется асимметрия ног в результате перенесенного тромбоза вен нижних конечностей справа в 2009 г. (рис. 1).

Система органов дыхания: без особенностей, частота дыхательных движений — 17 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца на вид не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца нормальной звучности. Шумов нет. Частота сердечных сокращений 72 в минуту, удовлетворительного наполнения, артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

Система органов пищеварения: язык чистый. Живот мягкий, безболезненный, асимметричный. Печень увеличена незначительно, размеры по М.Г. Курлову 11 × 9 × 8 см. Селезенка увеличена: длинник — 7 см, поперечник — 8 см.

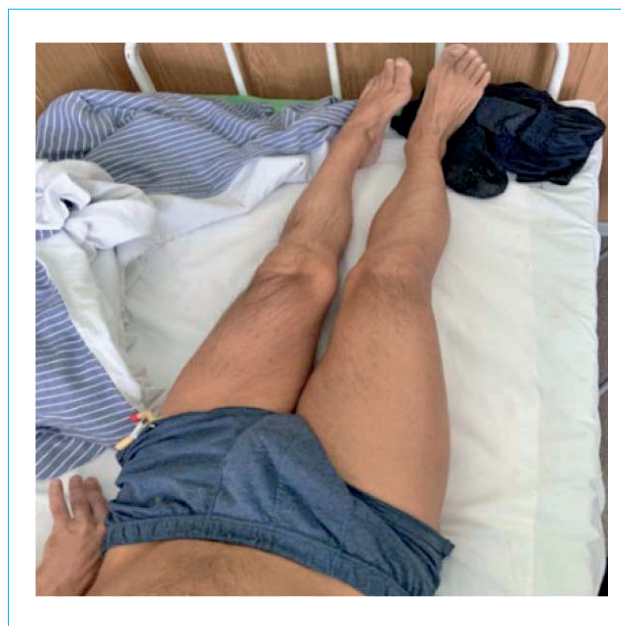


Рис. 1. Асимметрия нижних конечностей пациента С. в результате перенесенного тромбоза вен справа в 2009 г.

Система органов мочевого выделения без особенностей, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Были проведены следующие лабораторные и инструментальные исследования (в скобках указаны нормальные показатели).

Клинический анализ крови: эритроциты (Эр.): $4,7 \times 10^{12}/л$ ($(3,7-4,7) \times 10^{12}/л$), гемоглобин (Hb): 112 г/л (120–140 г/л), цветовой показатель (ЦП): 0,71 (0,85–1,05), тромбоциты (Тр.): $96 \times 10^9/л$ ($(200-400) \times 10^9/л$); гематокрит (Ht): 33,9 % (35–50 %), лейкоциты (Лей.): $5,3 \times 10^9$ ($(4,0-9,0) \times 10^9/л$), эозинофилы (Эо.): 2 % (0–5 %), палочкоядерные нейтрофилы (П.): 2 % (1–6 %), сегментоядерные нейтрофилы (С.): 80 % (47–72 %), лимфоциты (Л.): 8 % (18–38 %), моноциты (М.): 8 % (3–11 %), СОЭ: 16 мм/в час (2–15 мм/час). Глюкоза: 5,9 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л).

Биохимический анализ крови: билирубин общий: 36,1 мкмоль/л (5–21 мкмоль/л), билирубин прямой: 10,0 мкмоль/л (до 3,4 мкмоль/л), билирубин не прямой: 26,1 мкмоль/л (1,7–17,0 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ): 25 ед/л (<40), аспартатаминотрансфераза (АСТ): 24 ед/л (<40), щелочная фосфатаза (ЩФ): 62,9 ед/л (30–120 ед/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ): 65,4 ед/л (до 55 ед/л), мочевины: 5,0 ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л), креатинин: 67 мкмоль/л (59–104 мкмоль/л), амилаза: 56,3 ед/л (22–80 ед/л), общий белок: 71,2 г/л (66–83 г/л), альбумины: 37,9 г/л (35–52 г/л), протромбин (ПТИ): 76,5 % (70–130 %), фибриноген: 2,0 г/л (2–4 г/л), кальций ионизированный: 1,15 ммоль/л (1,05–1,3 ммоль/л), калий: 3,80 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), натрий: 143 ммоль/л (135–155 ммоль/л).

Коагулограмма: АЧТВ: 38,3 (21–35 с), МНО: 1,15 (до 1,1).

Микрореакция на сифилис: отрицательно. Антитела к ВИЧ не обнаружены. Hbs антиген и антитела к вирусному гепатиту С не выявлены.

УЗИ гепатобилиарной системы. Печень: правая доля 120 мм, левая доля 65 мм. Контуры ровные. Эхогенность повышена. Эхоструктура несколько неоднородная, перипортальные уплотнения. Желчный пузырь: удален. Холедох четко не визуализируется. Поджелудочная железа: не увеличена, контуры размытые, эхогенность повышена, эхоструктура диффузно неоднородная. Селезеночная вена: 6 мм. Воротная вена: 6 мм, просвет неоднородный, заполнен изоэхогенным содержимым. Селезенка: размеры 135 × 65 мм, контуры неровные, структура однородная. Свободная жидкость выявлена в малом тазу в небольшом количестве (рис. 2).

Компьютерная томография органов брюшной полости (ОБП) от 28.11.20 г.: Печень с четкими ровными контурами, небольших размеров, гомогенной структуры, с расширенной портальной веной. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь удален.



Рис. 2. УЗИ гепатобилиарной системы пациента С. от 01.12.20 г. Просвет воротной вены неоднородный, заполнен изоэхогенным содержимым (тромбоз?)

Поджелудочная железа не увеличена. Структура однородная. Контуров железы ровные, четко дифференцируются на фоне парапанкреатической жировой клетчатки. Селезенка с четкими, ровными контурами, увеличена (размеры 154 × 73 мм), однородной плотности.

Эзофагогастродуоденоскопия: варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст. Гастродуоденит.

Электрокардиограмма: синусовый ритм с ЧСС 70 ударов в минуту; электрическая ось сердца вертикальная; нарушение процесса реполяризации в отведении V3 (рис. 3).

Анализ крови на антитела к кардиолипину: положительный.

Установлен клинический диагноз.

Основное заболевание:

Антифосфолипидный синдром: рецидивирующий тромбоз воротной вены, тромбофлебит вен правой нижней конечности от 2009 г., ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии от 2009 г.

Осложнения:

Внепеченочная портальная гипертензия: ВРВП 3-й степени, осложняющаяся частым кровотечением, асцит, спленомегалия, тромбоцитопения. Эндоскопическое азигопортальное разобщение варикозных вен пищевода от 2019 г.

Посттромбофлебитический синдром вен правой нижней конечности.

Сопутствующие заболевания: Состояние после холецистэктомии от 1987 г.

Пациенту в комплексной терапии были назначены антикоагулянты. При последующем наблюдении тромбозы не рецидивировали.

Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение пациента с тромбозом воротной вены, осложненного

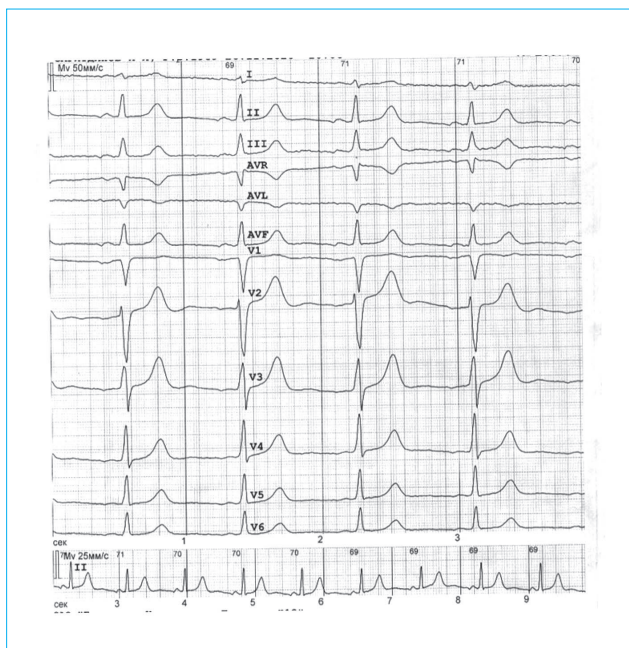


Рис. 3. ЭКГ пациента С. от 26.11.20 г.

спленомегалией и начинающейся тромбоцитопенией, с кровотечением из ВПВП. Учитывая то, что пациент в молодом возрасте перенес тромбофлебит нижних конечностей и ОНМК, был заподозрен АФС. Пациенту было рекомендовано сдать анализ крови на антитела к фосфолипидам, который оказался положительным.

По данным литературы, основными клиническими проявлениями АФС являются: тромбозы вен, акушерская патология, гематологические осложнения (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, ложноположительная реакция Вассермана), кожные проявления (сетчатое ливедо, язвы голени), поражения сердца (клапанная патология, инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз), неврологические нарушения (ОНМК) [1–5].

Литература / References

1. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56–71. [Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56–71 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
2. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17(3):257–67. DOI: 10.1007/s10238-016-0430-5
3. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2017;178(2):181–95. DOI: 10.1111/bjh.14632
4. Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48–49:20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
5. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(1):43–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
6. Habe K., Wada H., Matsumoto T., Ohishi K., Ikejiri M., Matsubara K., et al. Presence of antiphospholipid antibodies as a risk factor for thrombotic events in patients with connective tissue diseases and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2016;55(6):589–95. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5536
7. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
8. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Рекалов Д.Г. Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома. *Нирки*. 2019;8(3):161–73. [Golovach I.Yu., YehudinaYe.D., Rekalov D.G. Kidney damage associated with antiphospholipid syndrome. *Kidneys*. 2019;8(3):161–173 (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176455

Этиология АФС, несмотря на активное изучение механизмов его развития, до сих пор остается неясной [6].

Диагностика АФС начинается с тщательно сбора анамнеза, необходимо уточнить наличие тромбозов и акушерской патологии у ближайших родственников, наличие или отсутствие приобретенных факторов риска тромбозов (травма, операция, длительные авиаперелеты и др.). Учитывая многообразие клинической картины, осмотр пациента надо направить на выявление признаков заболевания, связанных с ишемией или тромбозом различных органов и систем, поиск основного заболевания, способствовавшего развитию АФС [1, 3, 4].

Диагноз АФС устанавливается при наличии у пациента как минимум одного клинического (сосудистый тромбоз и/или патология беременности) и одного лабораторного критерия (волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к кардиолипину, и/или антитела к b2-гликопротеину) [7, 8].

Наш пациент соответствовал данным диагностическим критериям АФС, т.к. были диагностированы сосудистые тромбозы и антифосфолипидные антитела. Данный клинический случай отражает трудности диагностики и ведения таких больных. Необходимо помнить о том, что случаи тромбозов, как венозных, так и артериальных, в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС. У нашего пациента были три эпизода сосудистых тромбозов: два эпизода в возрасте 39 лет (тромбофлебит сосудов нижних конечностей и ОНМК) и третий эпизод — тромбоз воротной вены произошел в 2020 г. Несколько случаев тромбозов, как венозных, так и артериальных, в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС.

Тщательный сбор анамнеза и комплексное обследование пациента позволяют поставить правильный клинический диагноз, назначить своевременную терапию и снизить риск осложнений.

Сведения об авторах

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Сайфутдинов Ринат Рафикович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт отделения терапии ОАО «Городская клиническая больница № 12».
Контактная информация: r_saifutdinov@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
420036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7.

Ахунова Регина Ринатовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: regina-ahunova@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

Сайфутдинова Татьяна Васильевна — ассистент кафедры терапии, гериатрии и общеврачебной практики Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: saifutdinova_t@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

Абсаямова Гульнас Рушановна — ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gulnas.absalyamova.96@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

Дворянкина Татьяна Васильевна — врач-гастроэнтеролог отделения терапии ОАО «Городская клиническая больница № 12».
Контактная информация: dvorjnina2016@mail.ru
420036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7.

Ахунова Гульнара Ринатовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gulnara-ahunova@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

Information about the authors

Rafik G. Sayfutdinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Rinat R. Sayfutdinov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; physician (therapist), Therapy Unit, City Clinical Hospital No. 12.
Contact information: r_saifutdinov@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
420036, Kazan, Lechebnaya str., 7.

Regina R. Akhunova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: regina-ahunova@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

Tatyana V. Saifutdinova — Research assistant, Chair of Therapy, Geriatrics and General Medical Practice, Kazan State Medical Academy — Branch Campus Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: saifutdinova_t@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.

Gulnas R. Absalyamova — Resident, Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: gulnas.absalyamova.96@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.

Tatyana V. Dvoryankina — Physician (gastroenterologist), Therapy Unit, City Clinical Hospital No. 12.
Contact Information: dvorjnina2016@mail.ru
420036, Kazan, Lechebnaya str., 7.

Gulnara R. Akhunova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: gulnara-ahunova@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

Поступила: 18.01.2022 Принята: 29.08.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 18.01.2022 Accepted: 29.08.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis in a Man with a Medical History of other Thrombosis

Rafik G. Saifutdinov¹, Rinat R. Saifutdinov^{1,2}, Regina R. Akhunova^{1,*},
Tatyana V. Saifutdinova¹, Gulnas R. Absalyamova¹, Tatyana V. Dvoryankina²,
Gulnara R. Akhunova¹

¹ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 12, Kazan, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of antiphospholipid syndrome (APS) manifested as recurrent portal vein thrombosis in a man with a medical history of other thromboses.

Key points. APS is a syndrome that includes venous and/or arterial thrombosis, various forms of obstetric pathology, thrombocytopenia, as well as a variety of neurological, skin, cardiovascular and hematological disorders. The article presents a clinical case of a male patient with several episodes of vascular thrombosis, two of which (thrombophlebitis of the veins of the lower extremities and stroke) developed at the age of 39 years, and recurrent thrombosis of the portal vein since 2018. For several years, the patient had the diagnosis of cirrhosis based on the presence of signs of portal hypertension. However, the patient's liver function remained practically intact all the time. During the current examination, APS was suspected, and the result of a blood test for antibodies against phospholipids was positive.

Conclusion. This clinical case of APS reflects the difficulties in diagnosing this disease. It should be remembered that cases of thrombosis at a young age may be due to APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, portal hypertension, portal vein thrombosis

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Saifutdinov R.G., Saifutdinov R.R., Akhunova R.R., Saifutdinova T.V., Absalyamova G.R., Dvoryankina T.V., Akhunova G.R. Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Recurrent Portal Vein Thrombosis in a Man with a Medical History of other Thrombosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-60-64>

Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе

Р.Г. Сайфутдинов¹, Р.Р. Сайфутдинов^{1,2}, Р.Р. Ахунова^{1,*}, Т.В. Сайфутдинова¹, Г.Р. Абсальмова¹,
Т.В. Дворянкина², Г.Р. Ахунова¹

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ОАО «Городская клиническая больница № 12», Казань, Российская Федерация

Цель исследования: представить клиническое наблюдение антифосфолипидного синдрома (АФС), протекающего как рецидивирующий тромбоз воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе.

Основные положения. АФС — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. В статье приведен клинический случай пациента с несколькими эпизодами сосудистых тромбозов, два из которых (тромбофлебит вен нижних конечностей и острое нарушение мозгового кровообращения) имели место в возрасте 39 лет, а рецидивирующий тромбоз воротной вены беспокоит пациента с 2018 г. В течение нескольких лет пациенту выставляли диагноз «цирроз печени» на основании наличия признаков портальной гипертензии, однако функция печени у пациента все время оставалась практически сохранной. Во время текущего обследования был заподозрен АФС, результат анализа крови на антитела к фосфолипидам был положительным.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение отражает трудности диагностики этого заболевания. Необходимо помнить о том, что случаи тромбозов в молодом возрасте могут быть обусловлены АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, портальная гипертензия, тромбоз воротной вены
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сайфутдинов Р.Г., Сайфутдинов Р.Р., Ахунова Р.Р., Сайфутдинова Т.В., Абсаямова Г.Р., Дворянкина Т.В., Ахунова Г.Р. Антифосфолипидный синдром как причина рецидивирующего тромбоза воротной вены у мужчины с другими тромбозами в анамнезе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):60–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-60-64>

Antiphospholipid syndrome (APS) is a symptom complex that includes venous and / or arterial thrombosis, various forms of pregnancy pathology, thrombocytopenia, as well as a variety of neurological, skin, cardiovascular and hematological disorders. The prevalence of APS is 20 to 50 cases per 100,000 people [1–5].

Patient S., 51 years old, was admitted to the gastroenterology department with complaints of constant pain in the abdomen, mainly in the umbilical region; an increase in the volume of the abdomen; frequent loose stools 4–5 times a day without pathological impurities.

Medial history. In 2018, there were pains in the abdomen for the first time. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed, where carcinomatosis of the abdominal cavity was suspected. In the oncological department, diagnostic laparotomy and peritoneal biopsy revealed symptoms of portal hypertension, varicose veins of the esophagus and mesentery of the small intestine, data for peritoneal carcinomatosis were not received. In May 2019, he was admitted to the surgical department with complaints of weakness, nausea, coffee ground vomiting, black feces. The diagnosis was made: “Non-cirrhotic portal hypertension as the outcome of portal vein thrombosis: esophageal varices (EV) of 3rd Grade”. An operation was performed: endoscopic azigo-portal separation of esophageal varicose veins. There was a repeated bleeding from EV in November 2019. The patient was hospitalized in the surgical department with the diagnosis: “Cirrhosis: Child-Pugh C class”. The last attack occurred in November 2020. There are an increase in the abdomen in volume and frequent loose stools up to 4 times a day with an admixture of mucus. The patient was admitted to the gastroenterological department of the clinical hospital.

Patient's father died at a young age in a car accident. Patient's mother died at the age of 49 from breast cancer. He did not take alcohol for the last two years, but took it 1–2 times a month in small quantities before. He quit smoking two years ago. He has disability due stroke since 2009. Prior to disability, he worked as a carpenter and electrician. The patient had also cholecystectomy for acute calculous cholecystitis in 1987 and thrombophlebitis of the right lower extremities in 2009.

Physical examination. Height was 172 cm, weight was 72 kg, BMI = 24 kg/m². The general condition of the patient is satisfactory, consciousness is clear.

Skin and visible mucous membranes had physiological color. Peripheral lymph nodes were not enlarged. There was no edema. There is asymmetry of the lower extremities as a result of thrombophlebitis (Fig. 1).

Respiratory system was without features, the frequency of respiratory movements was 17 per minute. Breathing was vesicular, there was no wheezing.

Cardiovascular system. The precordial area was not altered. The boundaries of the heart are within normal limits. Heart sounds was normal. Heart rate was 72 per minute, blood pressure was 120/80 mm Hg.

Digestive system. The tongue was clean. The abdomen was soft, painless, asymmetrical. The liver was enlarged slightly, the size according to Kurlov's method was 11 × 9 × 8 cm. Spleen was enlarged: length was 7 cm, diameter was 8 cm.

The system of urinary organs was without feature.

The following laboratory and instrumental studies were carried out (normal indicators are indicated in parentheses).

Complete blood count. Red blood cells: $4.7 \times 10^{12}/l$ ((3.7–4.7) $\times 10^{12}/l$), hemoglobin: 112 g/l ((120–140) g/l), platelets: $96 \times 10^9/l$ (200–400 $\times 10^9/l$); white blood cells: 5.3×10^9 ((4.0–9.0) $\times 10^9/l$), eosinophil: 2 % (0–5 %), band neutrophils:

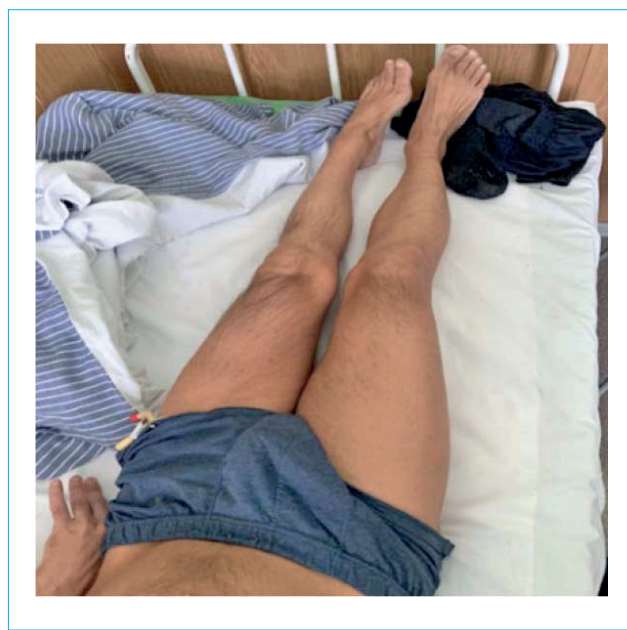


Fig. 1. Asymmetry of the lower extremities of patient S. as a result of thrombophlebitis on the right in 2009

2 % (1–6 %), segmented neutrophils: 80 % (47–72 %), lymphocytes: 8 % (18–38 %), monocytes: 8 % (3–11 %), and ESR: 16 mm/h (2–15 mm/h).

Biochemical blood test. glucose: 5.9 mmol/l (3.5–5.5 mmol/l, total bilirubin: 36.1 μ mol/l (5–21 μ mol/l), direct bilirubin: 10.0 μ mol/l (up to 3.4 μ mol/l), indirect bilirubin: 26.1 μ mol/l (1.7–17.0 μ mol/l), alanine aminotransferase (ALT): 25 U/l (<40 U/l), aspartate aminotransferase (ACT): 24 U/l (<40 U/l), alkaline phosphatase (ALP): 62.9 U/l (30–120 U/l), gamma-glutamyl-transferase (GGT): 65.4 U/l (up to 55 U/l), urea: 5.0 mmol/l (2.8–7.2 mmol/l), creatinine: 67 μ mol/l (59–104 μ mol/l), amylase: 56.3 U/l (22–80 E/l), total protein: 71.2 g/l (66–83 g/l), albumin: 37.9 g/l (35–52 g/l), calcium ionized: 1.15 mmol/l (1.05–1.3 mmol/l), potassium: 3.80 mmol/l (3.5–5.5 mmol/l), and sodium: 143 mmol/l (135–155 mmol/l).

Clot tests. Activated partial thromboplastin time: 38.3 s. (21–35 s), prothrombin index: 76.5 % (70–130 %), international normalized ratio: 1.15 (0.8–1.2), and fibrinogen: 2.0 g/l (2–4 g/l).

Microreaction for syphilis was negative. No antibodies to HIV were detected. HBsAg and antibodies to HCV had not been detected.

Abdominal ultrasound. Liver: right lobe was 120 mm, left lobe was 65 mm. The contours are smooth. Echogenicity is increased. Echostructure is somewhat heterogeneous. Choledoch is not clearly visualized. Pancreas: not enlarged, contours blurred, echogenicity increased, echostructure diffusely non-homogeneous. Spleen vein: 6 mm. Portal vein: 6 mm, lumen heterogeneous, filled with isoechoic contents. Spleen: dimensions 135×65 mm, contours uneven, structure homogeneous. Free fluid was detected in the small pelvis in a small amount (Fig. 2).

Abdominal computed tomography. Liver with clear smooth contours, homogeneous structure with an expanded portal vein. Intra- and extrahepatic bile ducts are not dilated. The pancreas is not enlarged. The structure is homogeneous. Spleen with clear even contours, enlarged (dimensions 154×73 mm), homogeneous density.

Esophagogastroduodenoscopy: EV of 3 grade.

ECG: sinus rhythm with a heart rate of 70 beats per minute; vertical electrical heart axis; disordered repolarization process in the V3 lead (Fig. 3).

The test for anticardiolipin antibodies was positive.

The clinical diagnosis has been established.

Main disease:

Antiphospholipid syndrome: recurrent thrombosis of the portal vein, thrombophlebitis of the veins of the right lower extremity from 2009, stroke in the basin of the right middle cerebral artery from 2009.

Complications:

Extrahepatic portal hypertension: EV of the 3rd grade with frequent bleeding, ascites, splenomegaly, thrombocytopenia. Edoscopic azigo-portal separation of EV in 2019.

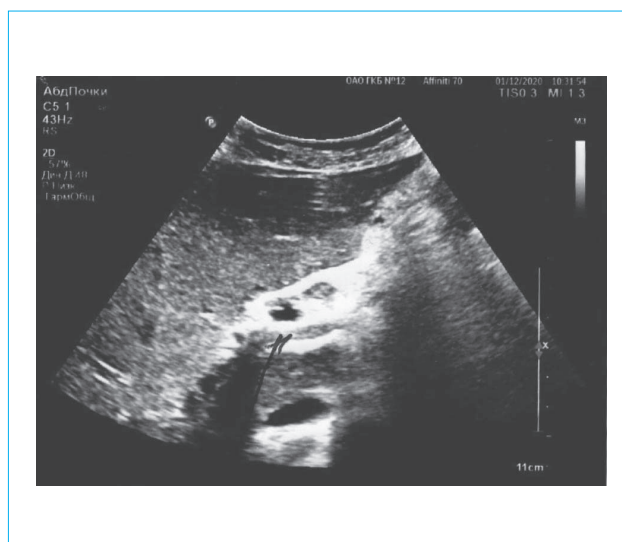


Fig. 2. Abdominal ultrasound of patient S. The lumen of the portal vein is non-homogeneous, filled with isoechoic content (thrombosis)

Post-thrombophlebic syndrome of the veins of the right lower limb.

Concomitant diseases: Condition after cholecystectomy in 1987.

The patient was prescribed anticoagulants for lifetime admission. At follow-up, thrombosis did not recur.

Discussion

This article presents a clinical case of portal vein thrombosis complicated by splenomegaly and thrombocytopenia, with bleeding from EV. Given the fact that the patient at a young age suffered thrombophlebitis of the lower extremities and stroke, the APS was suspected. The patient was advised to take a blood test for antibodies to phospholipids, which turned out to be positive.

According to the literature, the main clinical manifestations of APS are: venous thrombosis, obstetric pathology, hematological complications (thrombocytopenia, hemolytic anemia, false positive Wasserman reaction), skin manifestations (livedo reticularis, lower leg ulcers), heart lesions (valvular pathology, myocardial infarction, intracardiac thrombosis), neurological disorders (stroke) [1–5].

The etiology of this disease still remains unclear [6].

Diagnosis of APS begins with a thorough history taking, it is necessary to clarify the presence of thrombosis and obstetric pathology in the relatives, the presence or absence of acquired risk factors for thrombosis (trauma, surgery, long air travel, etc.). Given the diversity of the clinical picture, the patient's examination should be directed to the diagnosis of signs of the disease associated with ischemia or thrombosis of various organs and systems, the search

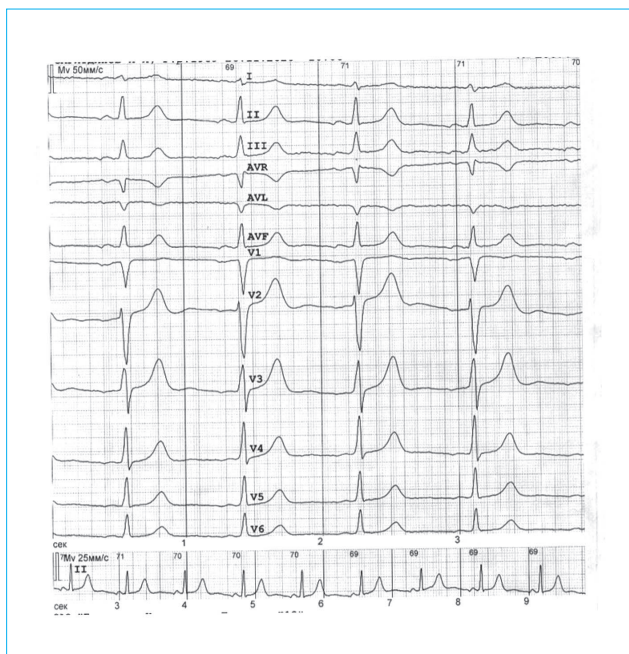


Fig. 3. Electrocardiogram of patient S.

References / Литература

1. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56–71. [Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56–71 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
2. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17(3):257–67. DOI: 10.1007/s10238-016-0430-5
3. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2017;178(2):181–95. DOI: 10.1111/bjh.14632
4. Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48–49:20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
5. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(1):43–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
6. Habe K., Wada H., Matsumoto T., Ohishi K., Ikejiri M., Matsubara K., et al. Presence of antiphospholipid antibodies as a risk factor for thrombotic events in patients with connective tissue diseases and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2016;55(6):589–95. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5536
7. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
8. Головач И.Ю., Езудина Е.Д., Рекалов Д.Г. Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома. *Нирки*. 2019;8(3):161–73. [Golovach I.Yu., YehudinaYe.D., Rekalov D.G. Kidney damage associated with antiphospholipid syndrome. *Kidneys*. 2019;8(3):161–173 (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176455

for the underlying disease that can contribute to the development of APS [1, 3, 4].

The diagnosis of APS is established if the patient has at least one clinical (vascular thrombosis and / or pathology of pregnancy) and one laboratory criterion (lupus anticoagulant and / or antibody to cardiolipin and/or b2-glycoprotein) [7, 8].

Our patient met these diagnostic criteria for API because vascular thrombosis and antiphospholipid antibodies were diagnosed. This clinical case reflects the difficulties of diagnosing and managing such patients. It must be remembered that cases of thrombosis, both venous and arterial, at a young age can be caused by APS. Our patient had three episodes of vascular thrombosis: two episodes at the age of 39 years (thrombophlebitis of the vessels of the lower extremities and stroke) and the third episode (portal vein thrombosis) occurred in 2020. Several cases of thrombosis, both venous and arterial, at a young age may be due to APS.

A thorough history taking and a comprehensive examination of the patient allows you to make the correct diagnosis, prescribe timely therapy and reduce the risk of complications.

Information about the authors

Rafik G. Sayfutdinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Rinat R. Sayfutdinov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; physician (therapist), Therapy Unit, City Clinical Hospital No. 12.
Contact information: r_saufutdinov@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
420036, Kazan, Lechebnaya str., 7.

Regina R. Akhunova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: regina-ahunova@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

Tatyana V. Saifutdinova — Research assistant, Chair of Therapy, Geriatrics and General Medical Practice, Kazan State Medical Academy — Branch Campus Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: saifutdinova_t@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.

Gulnas R. Absalyamova — Resident, Chair of Hospital and Polyclinic Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: gulnas.absalyamova.96@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.

Tatyana V. Dvoryankina — Physician (gastroenterologist), Therapy Unit, City Clinical Hospital No. 12.
Contact Information: dvorjnkina2016@mail.ru
420036, Kazan, Lechebnaya str., 7.

Gulnara R. Akhunova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: gulnara-ahunova@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

Сведения об авторах

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Сайфутдинов Ринат Рафикович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт отделения терапии ОАО «Городская клиническая больница № 12». Контактная информация: r_saufutdinov@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
420036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7.

Ахундова Регина Ринатовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: regina-ahunova@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

Сайфутдинова Татьяна Васильевна — ассистент кафедры терапии, гериатрии и общеврачебной практики Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: saifutdinova_t@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

Абсалимова Гульнас Рушановна — ординатор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gulnas.absalyamova.96@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

Дворянкина Татьяна Васильевна — врач-гастроэнтеролог отделения терапии ОАО «Городская клиническая больница № 12». Контактная информация: dvorjnkina2016@mail.ru
420036, г. Казань, ул. Лечебная, д. 7.

Ахундова Гульнара Ринатовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gulnara-ahunova@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

Submitted: 18.01.2022 Accepted: 29.08.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 18.01.2022 Принята: 29.08.2022 Опубликовано: 30.12.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Успешное комбинированное лечение пациента с погранично-резектабельным метастазом колоректального рака в печени

О.Ю. Стукалова^{1,*}, А.А. Поликарпов², А.В. Моисеенко², Д.А. Гранов^{2,3}

¹ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: представить значение методов интервенционной радиологии в лечении пациента с метастазом колоректального рака в печени.

Основные положения. Пациенту 60 лет в 2013 г. по поводу рака сигмовидной кишки IIIB стадии, pT3N2M0 выполнена резекция сигмовидной кишки с формированием аппаратного ректосигмоанастомоза, проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии. В 2015 году при контрольном обследовании выявлено метастатическое поражение печени. Выполнить резекцию печени не удалось в связи с маленьким остаточным объемом, а проведение системной химиотерапии оказалось неэффективным. Пациенту проведено 3 цикла регионарной химиотерапии. Учитывая положительную динамику в виде уменьшения размеров опухоли и снижения показателей онкомаркеров, пациенту удалось выполнить расширенную правостороннюю гемигепатэктомию. Прогрессирование опухолевого процесса за время наблюдения выявлено не было.

Заключение. Современные возможности рентгенэндоваскулярных методов лечения позволяют добиться результатов в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печени в виде уменьшения метастазов в размерах с последующей возможностью выполнения резекции печени.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Для цитирования: Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Гранов Д.А. Успешное комбинированное лечение пациента с погранично-резектабельным метастазом колоректального рака в печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):65–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-65-71>

Successful Combined Treatment of a Patient with Borderline Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Oksana Yu. Stukalova^{1,*}, Aleksey A. Polikarpov², Andrey V. Moiseenko², Dmitry A. Granov^{2,3}

¹ Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present the value of interventional radiology techniques in the treatment of a patient with liver metastasis of colorectal cancer.

Key points. In 2013, a 60-year-old patient with stage IIIB sigmoid colon cancer, pT3N2M0 underwent resection of the sigmoid colon with the formation of hardware rectosigmoid anastomosis, 6 courses of adjuvant chemotherapy were performed. In 2015, a control examination revealed metastatic liver damage. Liver resection could not be performed due to the small future residual volume, and systemic chemotherapy was not effective. The patient underwent 3 cycles of regional chemotherapy. Taking into account the pronounced positive dynamics, in the form of a decrease in tumor size and a decrease in cancer markers, the patient managed to perform an extended right-sided hemihepatectomy. No progression of the tumor process was detected during the follow-up.

Conclusion. Modern possibilities of X-ray endovascular methods allow to achieve results in the treatment of patients with colorectal cancer metastases in the liver such as a decrease in metastases in size, that make liver resection possible.

Key words: colorectal cancer, liver metastases

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Stukalova O.Yu., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Granov D.A. Successful Combined Treatment of a Patient with Borderline Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):65–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-65-71>

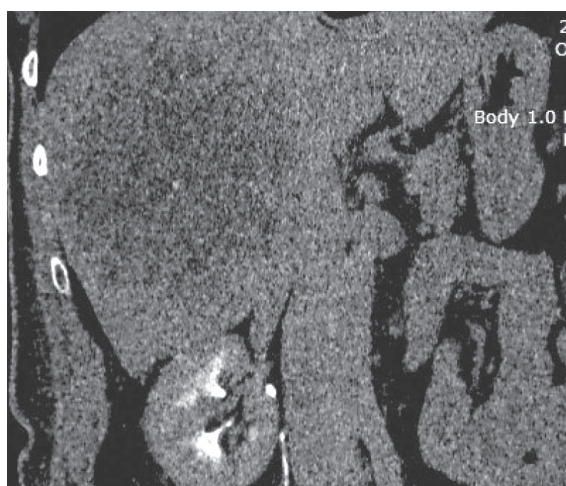
Введение

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями на протяжении ряда лет колоректальный рак занимает одно из лидирующих мест с неуклонной тенденцией к росту [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в диагностике данного заболевания с применением современных методов и внедрение в ряде стран национальных скрининговых программ, пациенты с метастатическим поражением печени составляют около трети из общей когорты [3–6]. Методом выбора лечения больных с метастазами в печени на сегодняшний день остается резекция печени [7, 8]. Выполнение резекций печени при метастатическом поражении при колоректальном раке позволяет добиться 5-летней выживаемости у 35–50 % больных [9–11]. Несмотря на то что у большинства пациентов в последующем диагностируют прогрессирование опухолевого процесса, 20 % больных достигают долгосрочной ремиссии [12]. Однако выполнить радикальную операцию R0 на печени в силу распространенности опухолевого процесса или тяжелых сопутствующих заболеваний возможно только у 5–25 % больных [8, 11, 13]. Это определяет необходимость направления усилий врачей на расширение когорты пациентов с изначально нерезектабельными метастазами в печени до потенциально резектабельных.

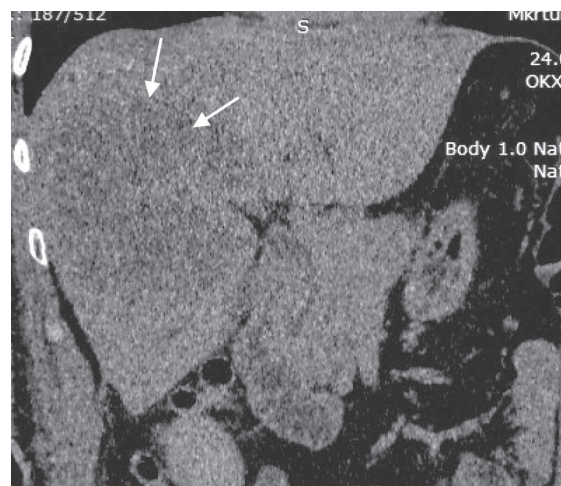
Современные схемы системной химиотерапии (СХТ) и персонифицированный подход, основанный на биологии первичной опухоли и метастазов,

позволяют достигнуть средней выживаемости больных 18–22 месяца [14–16]. Применение СХТ, по данным ряда исследований, позволяет достигнуть резектабельности метастазов печени и добиться выживаемости, сопоставимой с выживаемостью пациентов с изначально резектабельными метастазами [17–20]. СХТ фторурацилом, лейковарином, иринотеканом или оксалиплатином позволяет в 7–40 % случаев перевести метастазы в резектабельные [21, 22]. СХТ крайне редко приводит к выздоровлению пациентов с исходно нерезектабельными метастазами, но позволяет добиться безрецидивной выживаемости до 10 месяцев. Возможно возникновение осложнений химиотерапии или развитие химиорезистентности, что заставляет онкологов прервать специфическое противоопухолевое лечение [23–25].

Вышесказанное делает необходимым внедрение в клиническую практику методов регионарной химиотерапии (РХТ) в лечении пациентов с метастазами печени: химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА), химиоинфузия печеночной артерии (ХИПА) и эмболизация воротной вены (ЭВВ). Применение химиоэмболизации печеночной артерии в лечении пациентов с нерезектабельными или резистентными к системной химиотерапии метастазами колоректального рака в печени позволяет получить ответ в 65–88 % случаев [26–28], благодаря чему становится возможным выполнение курабельной резекции печени.



А



Б

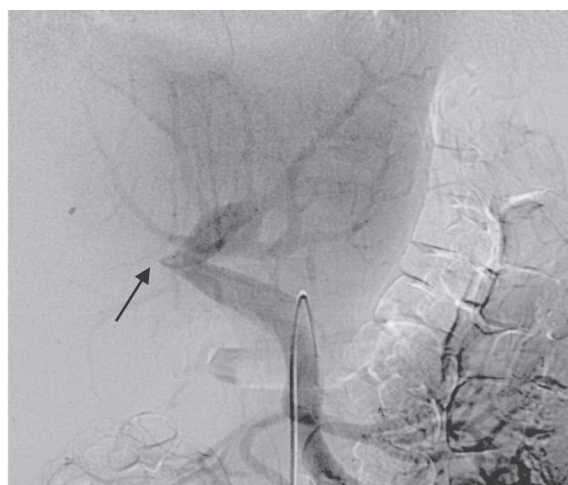
Рис. 1. КТ брюшной полости от августа 2015 г. с пероральным контрастированием пациента М.: А — опухоль занимает практически всю правую долю печени; Б — переход на четвертый сегмент печени (стрелки)



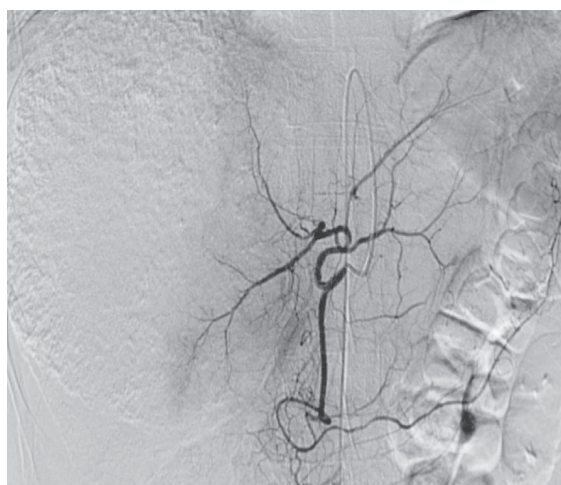
А



Б



В



Г

Рис. 2. Ангиограммы пациента М.: А — вариант сосудистой анатомии гастропанкреатобилиарной зоны: замещающая правая печеночная артерия от верхней брыжеечной. В проекции всей правой доли печени определяется гипervasкулярное патологическое образование с распространением на SIV; Б — левая печеночная от общей печеночной артерии. В проекции левой доли печени патологические образования отчетливо не визуализируются; В — верхняя брыжеечная, ствол и левая ветвь воротной вены проходимы. Отмечается окклюзия правой ветви воротной вены (стрелка). Кровоток гепатопетальный; Г — после химиоэмболизации 150 мг карбоплатина + 8 мл липиодола правой печеночной артерии на контрольном снимке отмечается компактное накопление химиоэмболизата в опухоли, катетер оставлен в общей печеночной артерии для химиоинфузии

Клиническое наблюдение

Пациенту 60 лет в 2013 г. установлен диагноз «рак сигмовидной кишки IIIВ стадия, pT3N2M0». Проведено стандартное клинко-морфологическое исследование. Диагноз верифицирован гистологически: умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2). В марте 2013 года в плановом порядке выполнена резекция сигмовидной кишки с формированием аппаратного ректосигмоанастомоза. Послеоперационный период протекал гладко. В последующем пациенту проведено 6 курсов

адъювантной системной химиотерапии по схеме FOLFOX. Пациент наблюдался у онколога по месту жительства, регулярно проходил контрольные обследования. В мае 2015 г. отметил появление периодических тупых болей в правом подреберье. По данным КТ от 22.05.2015 выявлены множественные метастазы в правой доле печени с распространением на SIV печени (рис. 1). Выполнена биопсия. Получено морфологическое подтверждение метастаза колоректального рака.

Онкомаркеры: СА 19-9 425 МЕ/мл, РЭА 6,22 нг/мл. Начата СХТ FOLFIRI, которая была признана неэффективной после 2-х циклов из-за увеличения размера опухоли. Пациенту предложена гемигепатэктомия. После лапаротомии и ревизии, учитывая объем метастатического поражения и заинтересованность четвертого сегмента, выполнить резекцию печени технически не представлялось возможным. Осуществлена мобилизация ворот печени и перевязка правой ветви воротной вены. На момент операции остающийся объем печени составлял 30 %.

Пациент направлен в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова», где 26.10.2015 выполнена масляная ХЭПА 150 мг карбоплатина + 8 мл липиодола с последующей суточной ХИПА в чревный ствол 300 мг карбоплатина и 3000 5 FU с в/венным введением 450 мг лейковарина (рис. 2). Процедура прошла без осложнений. В постэмболизационном периоде отмечено появление цитолитического синдрома — умеренное повышение трансаминаз: АСТ — 83 U/L, АЛТ — 83 U/L. При контрольном обследовании через 4 недели отмечено снижение онкомаркера СА 19-9 до 155,5 МЕ/ед, диагностирована стабилизация опухолевого процесса в печени по критериям mRECIST. В ноябре и декабре 2015 г. выполнено еще два цикла РХТ по той же схеме в тех же дозировках.

При контрольном обследовании в январе 2016 г. выявлен частичный ответ метастатических узлов по критериям mRECIST и снижение значения онкомаркера СА 19-9 до 95,5 МЕ/мл, увеличение ремнанта на 25 % от исходного объема. Пациент был консультирован хирургом-гепатологом: учитывая положительную динамику на фоне регионарного лечения пациенту 04.02.2016 выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Операция осложнилась наружным желчным свищем по плоскости резекции. Выполнено чрескожное чреспеченочное холангиодренирование слева для разобщения желчного дерева и свища. Через три месяца в амбулаторных условиях свищ закрылся, дренажи были удалены.

В последующем через месяц после операции проведено 5 циклов адьювантной суточной химиоинфузии 300 мг карбоплатина + 3000 5 FU на фоне внутривенного введения лейковарина 300 мг с интервалами 4–6 недель между циклами.

При контрольных обследованиях в 2019–2021 гг. прогрессирование опухолевого процесса не выявлено (рис. 3). Пациент умер в августе 2021 г. от острого инфаркта миокарда, рецидива заболевания не было.

Обсуждение

За последние несколько десятилетий рентгенэндоваскулярные вмешательства зарекомендовали себя в качестве одного из основных методов

лечения нерезектабельных метастазов печени наряду с хирургическим и химиотерапевтическим методами [22, 28]. В настоящее время широко применяется методика предоперационной ЭВВ, которая позволяет увеличить FRL до «безопасных» 30–40 % печени, а вот результаты предоперационной ХЭПА и ХИПА противоречивы [29]. Так, по разным данным частота уменьшения метастазов колоректального рака в печень до резектабельных размеров после ХИПА составила от 25 до 35 % [5, 30]. Наши предварительные результаты, полученные у пациентов с большим, критическим для резекции объемом поражения печени метастазами колоректального рака, свидетельствуют о том, что лечение, возможно, следует начинать с комбинации СХТ и РХТ, а затем, после оценки ее эффективности, продолжить в виде ЭВВ с последующей курабельной резекцией [29]. По данным литературы, применение химиоэмболизации и ХИПА у пациентов с метастазами колоректального рака в печени позволяет увеличить общую выживаемость, сводя к минимуму системную и печеночную токсичность. РХТ целесообразно применять как можно раньше, не только при развитии химиорезистентности, а в качестве второй линии терапии [28].

Заключение

Описанное клиническое наблюдение показывает современные возможности рентгенэндоваскулярной хирургии в лечении больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. Пациенту проведено многоэтапное комплексное лечение, которое включало в себя удаление первичной опухоли и СХТ. Несмотря на это, у пациента выявлено прогрессирование

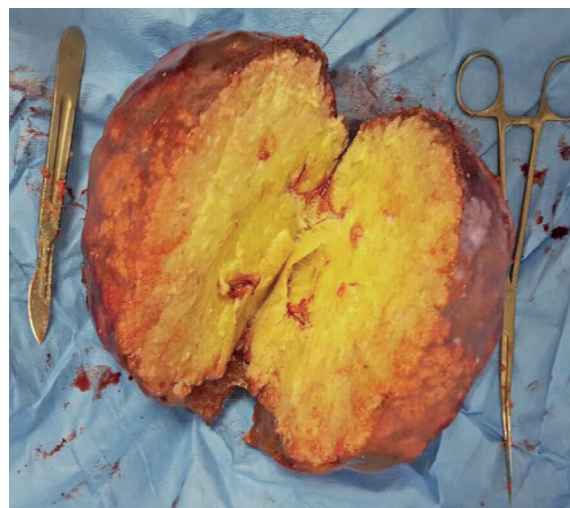


Рис. 3. Макропрепарат удаленной опухоли. Центральная часть опухоли тотально некротизирована после МХЭПА

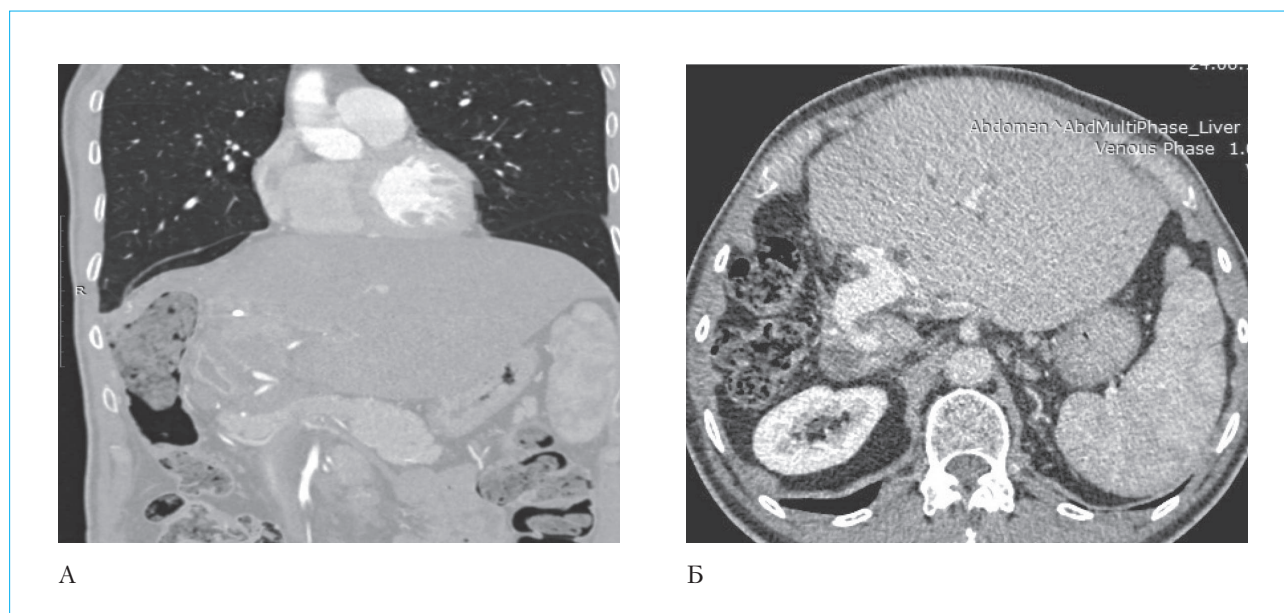


Рис. 4. Контрольные МСКТ с в/венным контрастированием. Отсутствие рецидива заболевания: А — через год после операции; Б — через два года после операции

опухолевого процесса — появление нерезектабельных метастазов в печени. Попытка хирургического удаления опухоли по месту жительства не увенчалась успехом: рентгенэндоваскулярные методики были недоступны, поэтому выполнена перевязка правой доли печени в надежде на гипертрофию контралатеральной доли. В дальнейшем с помощью проведения ХЭПА + ХИПА в нашем центре удалось добиться уменьшения размеров метастатических очагов (частичный ответ по mRECIST) и снижения биологической

активности опухоли (понижение онкомаркера СА 19–9 с 425 до 95,5 МЕ/мл). Перевязка правой ВВ в сочетании с ХЭПА вызвала гипертрофию остающейся левой доли печени и снизила к минимуму риск послеоперационной печеночной недостаточности. Применение эндоваскулярных методов лечения у нашего пациента позволило выполнить курабельную резекцию печени, а его продолжительность жизни составила 75 месяцев от момента диагностики метастазов в печени без рецидива заболевания.

Литература / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen — a branch of the NMITS Radiology, 2021 (In Russ.)].
2. Cancer Research UK. Bowel Cancer Statistics. 2015–2017 [accessed on 30 June 2020]. URL: <https://www.cancer-researchuk.org/health-profession>.
3. Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Гаврилов Я.Я., Вишневский В.А., Чжао А.В. Термические методы локальной деструкции (РЧА, криодеструкция, МВА) при метастатическом колоректальном раке печени. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;5–6:127–45. [Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A., Gavrilov Ya.Ya., Chzhao A.V. Thermal methods of local destruction (RFA, cryodestruction, microwave ablation) in metastatic liver cancer. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018;5–6:127–45 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145
4. Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):66–70. [Zagaynov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A. Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(1):66–70 (In Russ.)].
5. Серегин А.А. Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии — современный метод регионарной химиотерапии злокачественных поражений печени (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2014;2:110–26. [Seregin A.A. X-ray endovascular chemoembolization of the hepatic artery — a modern method of regional chemotherapy of malignant liver lesions (review). *Modern technologies in medicine*. 2014;2:110–26 (In Russ.)].
6. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
7. Попов М.В., Аронов М.С., Восканян С.Э., Карпова О.В. Методика трансартеральной химиоэмболизации при первичных и метастатических опухолях

- печени (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016;12(4):716–20. [Popov M.V., Aronov M.S., Voskanyan S.E., Karpova O.V. Transarterial chemoembolization for primary and metastatic liver tumors (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(4):716–20 (In Russ.)].
8. Rashidian N., Alseidi A., Kirks R.C. Cancers Metastatic to the Liver. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):551–63. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.005
 9. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В., Солошенко А.В., Сторожилов Д.А., Николаев С.Б., Наумов А.В. Результаты хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в печени. *Колoproктология*. 2016;(1S):65–6. [Kulikovskiy V.F., Oleinik N.V., Soloshenko A.V., Storozhilov D.A., Nikolaev S.B., Naumov A.V. Results of surgical treatment of patients with metastases of colorectal cancer in the liver. *Koloproktologiya*. 2016;(1S):65–6 (In Russ.)].
 10. Frankel T.L., D'Angelica M.I. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014;109(1):2–7. DOI: 10.1002/jso.23371
 11. Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I. Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Review. *JAMA Surg*. 2019;154(8):768–76. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1694. PMID: 31188415
 12. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W., Raab H.R., Weitz J., Lordick F., et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol*. 2014;25(5):1018–25. DOI: 10.1093/annonc/mdl088
 13. Takahashi H., Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(1):49–58. DOI: 10.21037/hbsn.2019.06.08
 14. Злокачественное новообразование ободочной кишки. Клинические рекомендации. 2022. Malignant neoplasm of the colon. Clinical recommendations. 2022. URL: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>
 15. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., Burtin P., Tougeron D., Wallet J., et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016;16(7):412–20. DOI: 10.1186/s12885-016-2440-9
 16. Ychou M., Viret F., Kramar A., Desseigne F., Mitry E., Guimbaud R., et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2008;62(2):195–201.
 17. Masi G., Loupakis F., Pollina L., Vasile E., Cupini S., Ricci S., et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRINOX) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2009;249(3):420–5. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486
 18. Uetake H., Yasuno M., Ishiguro M., Mizunuma N., Komori T., Miyata G., et al. A multicenter phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab to treat liver-only metastases of colorectal cancer that are unsuitable for upfront resection (TRICC0808). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):908–15. DOI: 10.1245/s10434-014-4094-7
 19. Wong R., Cunningham D., Barbachano Y., Saffery C., Valle J., Hickish T., et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2042–8. DOI: 10.1093/annonc/mdq714
 20. Peeters M., Price T.J., Cervantes A., Sobrero A.F., Ducreux M., Hotko Y., et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):107–16. DOI: 10.1093/annonc/mdt523
 21. Jin B., Wu X., Xu G., Xing J., Wang Y., Yang H., et al. Evolutions of the Management of Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Bibliometric Analysis. *J Cancer*. 2021;12(12):3660–70. DOI: 10.7150/jca.52842
 22. Gruber-Rouh T., Naqib N.N., Eichler K., Ackermann H., Zangos S., Trojan J., et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int. J. Cancer*. 2014;134:1225–31. DOI: 10.1002/ijc.28443
 23. Ищенко Р.В., Джансыз И.Н., Фесак И.В. Хирургическая техника катетеризации печеночной артерии при селективной внутриартериальной химиотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2016;3(19):56–62. [Ishchenko R.V., Dzhanysyz I.N., Fesak I.V. Surgical technique of hepatic artery catheterization with selective intra-arterial chemotherapy. *Malignant tumors*. 2016;3(19):56–62 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-56-62. 23
 24. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207–14. DOI: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cn-cr2820470134>3.0.co;2-6
 25. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10–29. DOI: 10.3322/caac.20138
 26. Ищенко Р.В. Селективная внутриартериальная химиотерапия при метастазах в печень колоректального рака. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2016;1(1):43–7. [Ishchenko R.V. Selective intra-arterial chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer. *Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2016;1(1):43–7 (In Russ.)].
 27. Tanaka K., Shimada H., Kubota K., Ueda M., Endo I., Sekido H., Togo S. Effectiveness of prehepatectomy intra-arterial chemotherapy for multiple bilobar colorectal cancer metastases to the liver: a clinicopathologic study of peritumoral vasculobiliary invasion. *Surgery*. 2005;137(2):156–64. DOI: 10.1016/j.surg.2004.07.007
 28. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Казачева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А. Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(4):37–44. [Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A. Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. *Annals of HPB surgery*. 2019;24(4):37–44 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019437-44
 29. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Сергеев В.И., Козлов А.В., Полежаев А.С. и др. Роль предоперационных рентгеноэндovasкулярных вмешательств в повышении резектабельности метастазов колоректального рака в печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(5):36–41. [Tarazov P.G., Granov D.A., Polikarpov A.A., Sergeev V.I., Kozlov A.V., Polekhin A.S., et al. Role of preoperative x-ray endovascular interventions for improvement of resectability of colorectal liver metastases. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(5):36–41 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-36-41
 30. Miyanari N., Mori T., Takahashi K., Yasuno M. Evaluation of aggressively treated patients with unresectable multiple liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002 Nov;45(11):1503–9. DOI: 10.1007/s10350-004-6458-8

Сведения об авторах

Стукалова Оксана Юрьевна* — врач-колопроктолог колопроктологического (онкологического) отделения ЦКБ «РЖД-Медицина».

Контактная информация: docstukalova@mail.ru;

129128, Москва, ул. Будаевская д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Поликарпов Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, врач отделения ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pol1110@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Моисеенко Андрей Викторович — врач отделения абдоминальной онкологии и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Med_moiseenko@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

ул. Ленинградская, д. 70,

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dmitriigranov@gmail.com;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

ул. Ленинградская, д. 70.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Information about the authors

Oksana Yu. Stukalova* — coloproctologist, Coloproctology (oncology) department, Central Clinical Hospital “RZhD-Medicine”.

Contact information: docstukalova@mail.ru;

129128, Moscow, Budayskaya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Alexey A. Polikarpov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Doctor of the Department of Angiography of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: pol1110@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement,

Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Andrey V. Moiseenko — doctor, Department of abdominal oncology and X-ray surgical methods of diagnostics and treatment of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. Contact information: Med_moiseenko@mail.ru; 197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

Dmitry A. Granov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: dmitriigranov@gmail.com;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Поступила: 18.01.2022 Принята: 29.08.2022 Опубликовано: 30.12.2022

Submitted: 18.01.2022 Accepted: 29.08.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Successful Combined Treatment of a Patient with Borderline Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Oksana Yu. Stukalova^{1,*}, Aleksey A. Polikarpov², Andrey V. Moiseenko², Dmitry A. Granov^{2,3}

¹ Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present the value of interventional radiology techniques in the treatment of a patient with liver metastasis of colorectal cancer.

Key points. In 2013, a 60-year-old patient with stage IIIB sigmoid colon cancer, pT3N2M0 underwent resection of the sigmoid colon with the formation of hardware rectosigmoidoanastomosis, 6 courses of adjuvant chemotherapy were performed. In 2015, a control examination revealed metastatic liver damage. Liver resection could not be performed due to the small future residual volume, and systemic chemotherapy was not effective. The patient underwent 3 cycles of regional chemotherapy. Taking into account the pronounced positive dynamics, in the form of a decrease in tumor size and a decrease in cancer markers, the patient managed to perform an extended right-sided hemihepatectomy. No progression of the tumor process was detected during the follow-up.

Conclusion. Modern possibilities of X-ray endovascular methods allow to achieve results in the treatment of patients with colorectal cancer metastases in the liver such as a decrease in metastases in size, that make liver resection possible.

Key words: colorectal cancer, liver metastases

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Stukalova O.Yu., Polikarpov A.A., Moiseenko A.V., Granov D.A. Successful Combined Treatment of a Patient with Borderline Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):65–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-65-71>

Успешное комбинированное лечение пациента с погранично-резектабельным метастазом колоректального рака в печени

О.Ю. Стукалова^{1,*}, А.А. Поликарпов², А.В. Моисеенко², Д.А. Гранов^{2,3}

¹ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: представить значение методов интервенционной радиологии в лечении пациента с метастазом колоректального рака в печени.

Основные положения. Пациенту 60 лет в 2013 г. по поводу рака сигмовидной кишки IIIB стадии, pT3N2M0 выполнена резекция сигмовидной кишки с формированием аппаратного ректосигмоанастомоза, проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии. В 2015 году при контрольном обследовании выявлено метастатическое поражение печени. Выполнить резекцию печени не удалось в связи с маленьким остаточным объемом, а проведение системной химиотерапии оказалось неэффективным. Пациенту проведено 3 цикла регионарной химиотерапии. Учитывая положительную динамику в виде уменьшения размеров опухоли и снижения показателя онкомаркеров, пациенту удалось выполнить расширенную правостороннюю гемигепатэктомию. Прогрессирование опухолевого процесса за время наблюдения выявлено не было.

Заключение. Современные возможности рентгенэндоваскулярных методов лечения позволяют добиться результатов в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печени в виде уменьшения метастазов в размерах с последующей возможностью выполнения резекции печени.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Для цитирования: Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Гранов Д.А. Успешное комбинированное лечение пациента с погранично-резектабельным метастазом колоректального рака в печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):65–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-65-71>

Introduction

In the structure of the incidence of malignant tumors for a number of years, colorectal cancer occupies one of the leading places with a steady upward trend [1, 2]. Despite significant progress in the diagnosis of this disease using modern methods and the introduction of national screening programs in a number of countries, patients with metastatic liver damage account for about a third of the total cohort [3–6]. The method of choice for the treatment of patients with liver metastases today remains liver resection [7, 8]. Performing liver resections with metastatic lesions in colorectal cancer allows achieving 5-year survival in 35–50 % of patients [9–11]. Despite the fact that most patients are subsequently diagnosed with the progression of the tumor process, 20 % of patients achieve long-term remission [12]. However, it is possible to perform radical surgery R0 on the liver due to the prevalence of the tumor process or severe concomitant diseases only in 5–25 % of patients [8, 11, 13]. This determines the need to direct the efforts of doctors to expand the cohort of patients with initially unresectable liver metastases to potentially resectable ones.

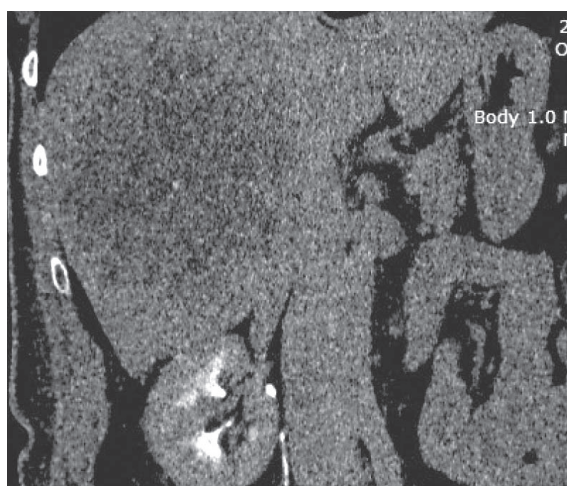
Modern schemes of systemic chemotherapy (SCT) and a personalized approach based on the biology of the primary tumor and metastases allow achieving an average survival rate of patients of 18–22 months [14–16]. The use of SCT according to a number of studies makes it possible to achieve

resectability of liver metastases and achieve survival comparable to the survival of patients with initially resectable metastases [17–20]. SCT with fluorouracil, leucovorin, irinotecan or oxaliplatin makes it possible to convert metastases into resectable ones in 7–40 % of cases [21, 22]. SCT extremely rarely leads to the recovery of patients with initially unresectable metastases, but allows for a relapse-free survival of up to 10 months. There may be complications of chemotherapy or the development of chemoresistance, which causes oncologists to interrupt specific antitumor treatment [23–25].

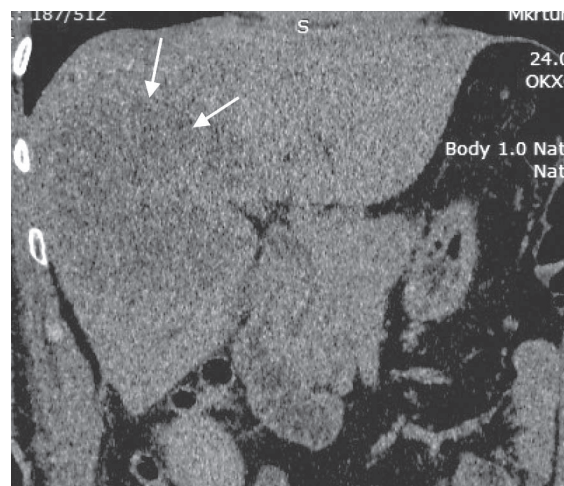
The above makes it necessary to introduce into clinical practice methods of regional chemotherapy (RCT) in the treatment of patients with liver metastases: chemoembolization of the hepatic artery (TACE), chemoinfusion of the hepatic artery (TACI) and embolization of the portal vein (EVV). The use of chemoembolization of the hepatic artery in the treatment of patients with unresectable or resistant to systemic chemotherapy metastases of colorectal cancer in the liver allows for an answer in 65–88 % of cases [26–28], which makes it possible to perform curable liver resection.

Clinical observation

A 60-year-old patient was diagnosed with sigmoid colon cancer stage IIIB, rT3N2M0 in 2013. A standard clinical and morphological study was conducted. The diagnosis was verified histologically.



A



B

Fig. 1. Abdominal CT with contrast enhancement (August 2015): A – tumor occupies almost the entire right lobe of the liver; B – transition to the fourth segment of the liver (arrows)

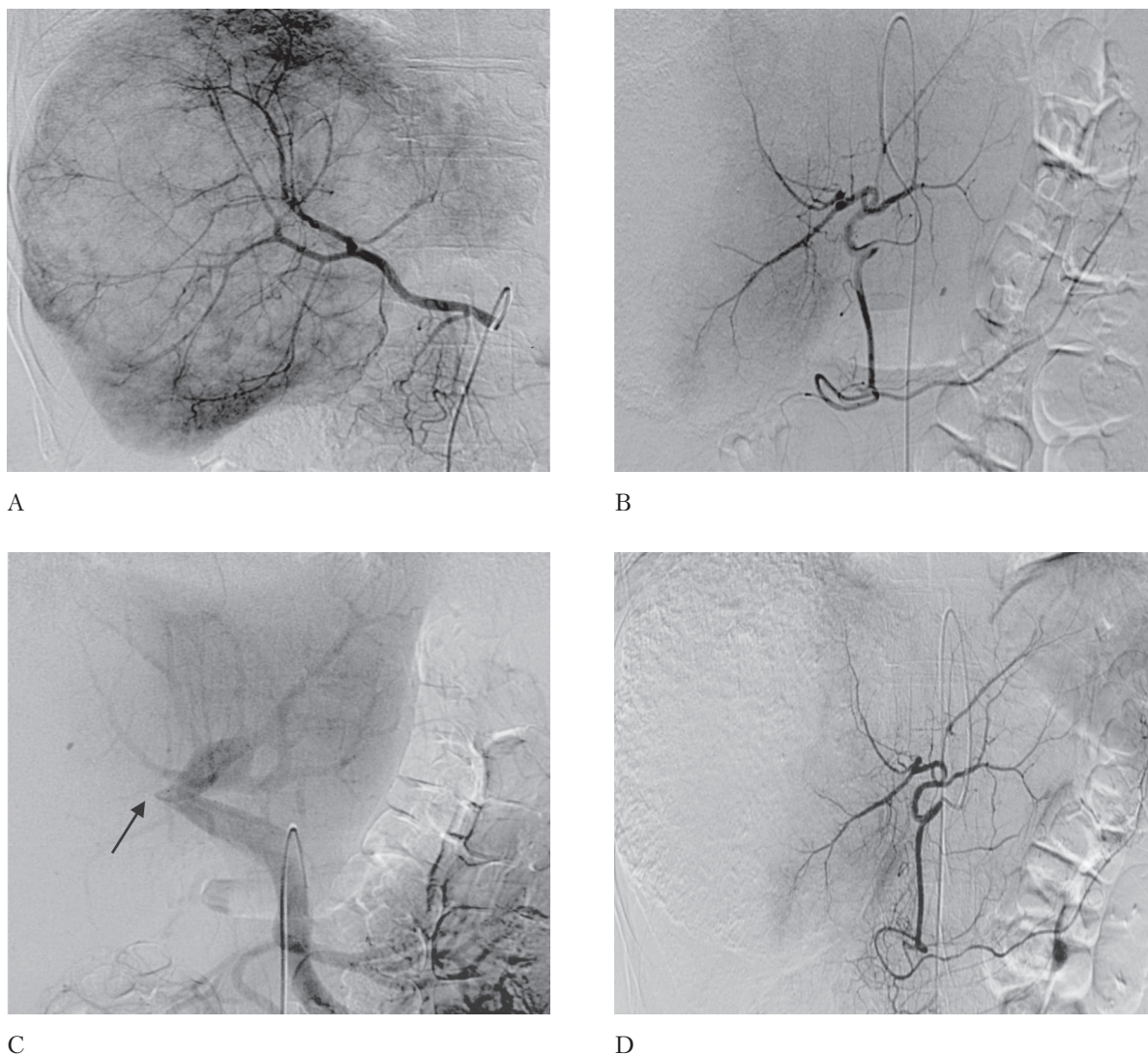


Fig. 2. Angiograms of patient M.: A is a variant of the vascular anatomy of the gastropancreatobiliary zone: a replacement right hepatic artery from the superior mesenteric. In the projection of the entire right lobe of the liver, a hypervascular pathological formation with a spread to SIV is determined; B — left hepatic artery from the common hepatic artery. In the projection of the left lobe of the liver, pathological formations are not clearly visualized; C — the superior mesenteric, trunk and left branch of the portal vein are passable. Occlusion of the right branch of the portal vein (arrow) is noted. The blood flow is hepatopetal; D — after chemoembolization of 150 mg Carboplatin + 8 ml Lipiodol of the right hepatic artery, the control image shows a compact accumulation of chemoembolize in the tumor, the catheter is left in the common hepatic artery for chemoinfusion

It was moderately differentiated adenocarcinoma (G2). In March 2013, sigmoid colon resection was performed with the formation of hardware rectosigmoidoanastomosis. The postoperative period proceeded smoothly. Subsequently, the patient underwent 6 courses of adjuvant systemic chemotherapy according to the FOLFOX scheme. The patient was observed by an oncologist at the place of residence, regularly underwent control examinations. In May 2015, he noted the appearance of periodic dull pains in the right hypochondrium. According to CT data

from 05/22/2015, multiple metastases were detected in the right lobe of the liver with spread to the SIV of the liver (Fig. 1). A biopsy was performed. Morphological confirmation of colorectal cancer metastasis was obtained.

CA was 19.9 425 IU/ml, REA was 6.22 ng/ml. FOLFIRRI was started, which was found ineffective after 2 cycles due to an increase in the size of the tumor. The patient was offered a hemihepatectomy. After laparotomy and revision, taking into account the volume of metastatic lesion and the

interest of the fourth segment, it was technically not possible to perform liver resection. Mobilization of the liver gate and ligation of the right branch of the portal vein was carried out. At the time of surgery, the remaining liver volume was 30 %.

The patient was referred to the FSBI "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov", where on 26.10.2015 an oil TACE of 150 mg carboplatin + 8 ml of Lipiodol was performed, followed by a daily HIPA of 300 mg carboplatin and 3000 5 FU with intravenous administration of 450 mg leucovorin (Fig. 2). The procedure was without complications. In the postembolization period, the appearance of cytolytic syndrome was noted — a moderate increase in transaminases: AST to 83 U/L, ALT to 83 U/L. During the control examination after 4 weeks, a decrease in the cancer marker CA 19-9 to 155.5 IU/ml was noted, stabilization of the tumor process in the liver was diagnosed according to the mRECIST criteria. In November and December 2015, two more RCT cycles were performed according to the same scheme in the same dosages.

A control examination in January 2016 revealed a partial response of metastatic nodes according to the mRECIST criteria and a decrease in the value of the cancer marker CA 19-9 to 95.5 IU/ml, an increase in the remnant by 25 % of the initial volume. The patient was consulted by a hepatologist: taking into account the positive dynamics against the background of regional treatment, the patient underwent an extended right-sided hemihepatectomy on 04.02.2016. The operation was complicated by an external biliary fistula along the resection plane. Percutaneous transhepatic cholangiodrenation was performed on the left to separate the gallbladder and fistula. After three months on an outpatient basis, the fistula closed, the drains were removed.

Subsequently, a month after the operation, 5 cycles of adjuvant daily chemoinfusion of 300 mg Carboplatin + 3000 5 FU were performed against the background of intravenous administration of leucovorin 300 mg at intervals of 4-6 weeks between cycles.

During control examinations in 2019–2021, the progression of the tumor process was not revealed (Fig. 3). The patient died in August 2021 from acute myocardial infarction, there was no relapse of the disease.

Discussion

Over the past few decades, X-ray endovascular interventions have established themselves as one of the main methods of treating unresectable liver metastases along with surgical and chemotherapeutic methods [22, 28]. Currently, the technique of preoperative EVV is widely used, which allows to increase FRL to "safe" 30–40 % of the liver, but the results of preoperative TACE and HAI are

contradictory [29]. Thus, according to various data, the frequency of reduction of colorectal cancer metastases in the liver to resectable sizes after HAI was from 25 to 35 % [5, 30]. Our preliminary results obtained in patients with a large, critical for resection volume of liver damage by colorectal cancer metastases indicate that treatment may need to start with a combination of CT and RCT, and then, after evaluating its effectiveness, continue in the form of EVV followed by curable resection [29]. According to the literature, the use of chemoembolization and HIP in patients with colorectal cancer metastases in the liver can increase overall survival, minimizing systemic and hepatic toxicity. It is advisable to use RCT as early as possible, not only with the development of chemoresistance, but as a second-line therapy [28].

Conclusion

The described clinical observation shows the modern possibilities of X-ray endovascular surgery in the treatment of patients with unresectable metastases of colorectal cancer in the liver. The patient underwent a multi-stage complex treatment, which included removal of the primary tumor and CT. Despite this, the patient revealed the progression of the tumor process — the appearance of unresectable metastases in the liver. An attempt to surgically remove the tumor at the place of residence was unsuccessful: X-ray endovascular techniques were not available, therefore, ligation of the right lobe of the liver was performed in the hope of hypertrophy of the contralateral lobe. In the future, with the help of HEPA + HIP in our center, it was possible

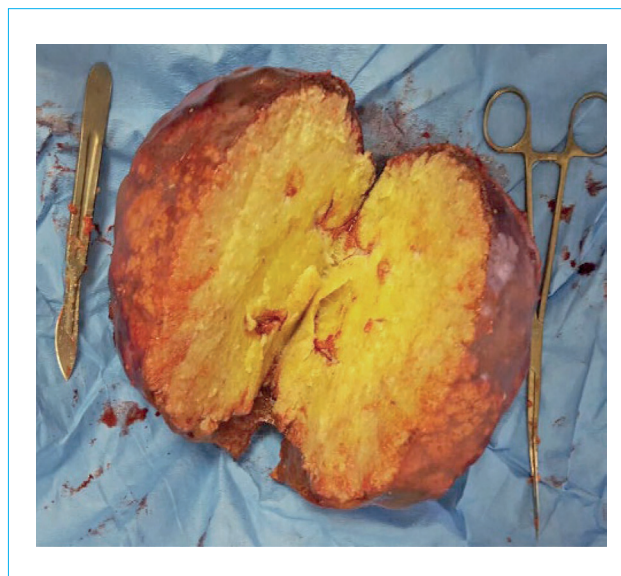


Fig. 3. Macro-preparation of the removed tumor. The central part of the tumor is totally necrotized after TACE

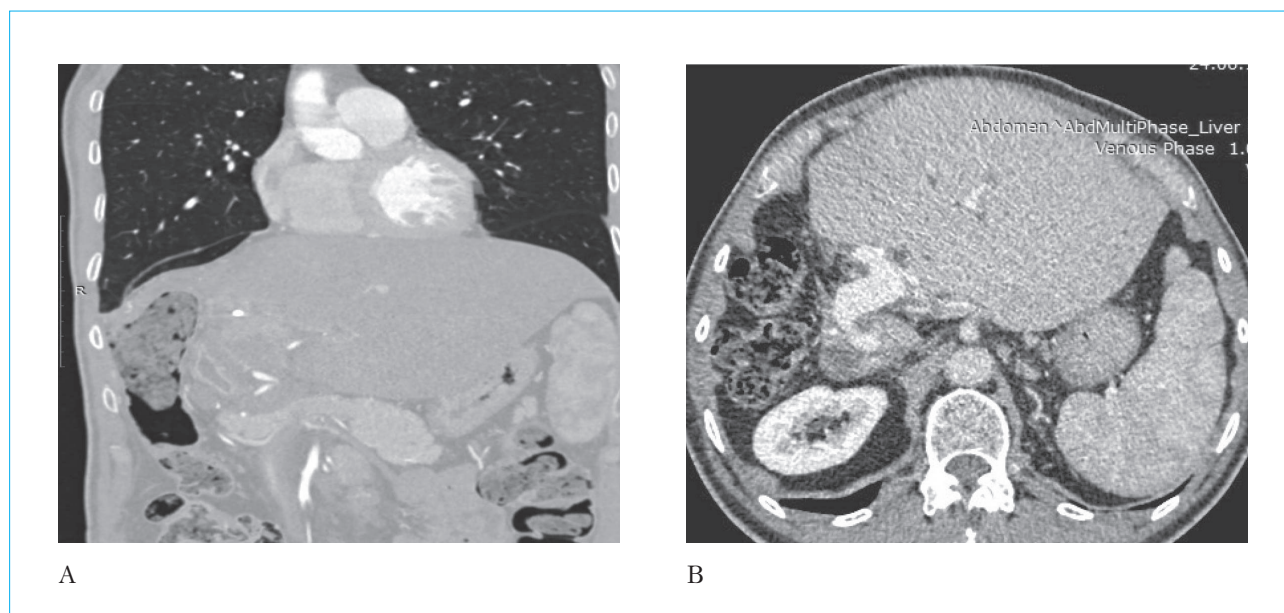


Fig. 4. Control CT with intravenous contrast. Absence of relapse of the disease: A — a year after the operation; B — two years after the operation

to achieve a reduction in the size of metastatic foci (partial response according to mRECIST) and a decrease in the biological activity of the tumor (lowering the cancer marker CA 19-9 from 425 to 95.5 IU/ml). Ligation of the right portal vein combination with caused hypertrophy of the remaining left lobe of the liver and minimized the

risk of postoperative liver failure. The use of endovascular methods of treatment in our patient made it possible to perform curable liver resection, and his life expectancy was 75 months from the moment of diagnosis of liver metastases without relapse of the disease.

References / Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIO im. P.A. Herzen — a branch of the NMITS Radiology, 2021 (In Russ.)].
2. Cancer Research UK. Bowel Cancer Statistics. 2015–2017 [accessed on 30 June 2020]. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/health-profession>.
3. Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Гаврилов Я.Я., Вишневский В.А., Чжао А.В. Термические методы локальной деструкции (РЧА, криодеструкция, МВА) при метастатическом колоректальном раке печени. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;5–6:127–45. [Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A., Gavrilov Ya.Ya., Chzhao A.V. Thermal methods of local destruction (RFA, cryodestruction, microwave ablation) in metastatic liver cancer. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2018;5–6:127–45 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145
4. Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):66–70. [Zagayinov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A. Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(1):66–70 (In Russ.)].
5. Серегин А.А. Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии — современный метод регионарной химиотерапии злокачественных поражений печени (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2014;2:110–26. [Seregin A.A. X-ray endovascular chemoembolization of the hepatic artery — a modern method of regional chemotherapy of malignant liver lesions (review). *Modern technologies in medicine*. 2014;2:110–26 (In Russ.)].
6. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und—tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
7. Попов М.В., Аронов М.С., Восканян С.Э., Карпова О.В. Методика трансартеральной химиоэмболизации при первичных и метастатических опухолях печени (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016;12(4):716–20. [Popov M.V., Aronov M.S., Voskanyan S.E., Karpova O.V. Transarterial chemoembolization for primary and metastatic liver tumors (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(4):716–20 (In Russ.)].
8. Rashidian N., Alseidi A., Kirks R.C. Cancers Metastatic to the Liver. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):551–63. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.005

9. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В., Солошенко А.В., Сторожилов Д.А., Николаев С.Б., Наумов А.В. Результаты хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в печени. *Колoproктologia*. 2016;(1S):65–6. [Kulikovskiy V.F., Oleinik N.V., Soloshenko A.V., Storozhilov D.A., Nikolaev S.B., Naumov A.V. Results of surgical treatment of patients with metastases of colorectal cancer in the liver. *Koloproktologia*. 2016;(1S):65–6 (In Russ.)].
10. Frankel T.L., D'Angelica M.I. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014;109(1):2–7. DOI: 10.1002/jso.23371
11. Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I. Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Review. *JAMA Surg*. 2019;154(8):768–76. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1694. PMID: 31188415
12. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W., Raab H.R., Weitz J., Lordick F., et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol*. 2014;25(5):1018–25. DOI: 10.1093/annonc/mdl088
13. Takahashi H., Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(1):49–58. DOI: 10.21037/hbsn.2019.06.08
14. Злокачественное новообразование ободочной кишки. Клинические рекомендации. 2022. Malignant neoplasm of the colon. Clinical recommendations. 2022. URL: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>
15. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., Burtin P., Tougeron D., Wallet J., et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016;16(7):412–20. DOI: 10.1186/s12885-016-2440-9
16. Ychou M., Viret F., Kramar A., Desseigne F., Mitry E., Guimbaud R., et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2008;62(2):195–201.
17. Masi G., Loupakis F., Pollina L., Vasile E., Cupini S., Ricci S., et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2009;249(3):420–5. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486
18. Uetake H., Yasuno M., Ishiguro M., Mizunuma N., Komori T., Miyata G. et al. A multicenter phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab to treat liver-only metastases of colorectal cancer that are unsuitable for upfront resection (TRICC0808). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):908–15. DOI: 10.1245/s10434-014-4094-7
19. Wong R., Cunningham D., Barbachano Y., Saffery C., Valle J., Hickish T., et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2042–8. DOI: 10.1093/annonc/mdlq714
20. Peeters M., Price T.J., Cervantes A., Sobrero A.F., Ducreux M., Hotko Y., et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):107–16. DOI: 10.1093/annonc/mdl523
21. Jin B., Wu X., Xu G., Xing J., Wang Y., Yang H., et al. Evolutions of the Management of Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Bibliometric Analysis. *J Cancer*. 2021;12(12):3660–70. DOI: 10.7150/jca.52842
22. Gruber-Rouh T., Naguib N.N., Eichler K., Ackermann H., Zangos S., Trojan J., et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int. J. Cancer*. 2014;134:1225–31. DOI: 10.1002/ijc.28443
23. Ищенко Р.В., Джансыз И.Н., Фесак И.В. Хирургическая техника катетеризации печеночной артерии при селективной внутриартериальной химиотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2016;3(19):56–62. [Ishchenko R.V., Dzhanysz I.N., Fesak I.V. Surgical technique of hepatic artery catheterization with selective intra-arterial chemotherapy. *Malignant tumors*. 2016;3(19):56–62 (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-56-62. 23
24. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207–14. DOI: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cn-cr2820470134>3.0.co;2-6
25. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10–29. DOI: 10.3322/caac.20138
26. Ищенко Р.В. Селективная внутриартериальная химиотерапия при метастазах в печень колоректального рака. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2016;1(1):43–7. [Ishchenko R.V. Selective intra-arterial chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer. *Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2016;1(1):43–7 (In Russ.)].
27. Tanaka K., Shimada H., Kubota K., Ueda M., Endo I., Sekido H., Togo S. Effectiveness of prehepatectomy intra-arterial chemotherapy for multiple bilobar colorectal cancer metastases to the liver: a clinicopathologic study of peritumoral vasculobiliary invasion. *Surgery*. 2005;137(2):156–64. DOI: 10.1016/j.surg.2004.07.007
28. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Казацева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А. Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(4):37–44. [Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A. Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. *Annals of HPB surgery*. 2019;24(4):37–44 (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019437-44
29. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Сергеев В.И., Козлов А.В., Полежаев А.С. и др. Роль предоперационных рентгеноэндоваскулярных вмешательств в повышении резектабельности метастазов колоректального рака в печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(5):36–41. [Tarazov P.G., Granov D.A., Polikarpov A.A., Sergeev V.I., Kozlov A.V., Polekhin A.S., et al. Role of preoperative x-ray endovascular interventions for improvement of resectability of colorectal liver metastases. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(5):36–41 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-36-41
30. Miyanari N., Mori T., Takahashi K., Yasuno M. Evaluation of aggressively treated patients with unresectable multiple liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002 Nov;45(11):1503–9. DOI: 10.1007/s10350-004-6458-8

Information about the authors

Oksana Yu. Stukalova* — coloproctologist, Coloproctology (oncology) department, Central Clinical Hospital “RZhD-Medicine”.

Contact information: docstukalova@mail.ru;

129128, Moscow, Budayskaya str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Alexey A. Polikarpov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Doctor of the Department of Angiography of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov.

Contact information: pol1110@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement,

Leningradskaya str., 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Andrey V. Moiseenko — doctor, Department of abdominal oncology and X-ray surgical methods of diagnostics and treatment of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.

Contact information: Med_moiseenko@mail.ru;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya

str., 70.

Dmitry A. Granov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov; Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the First St. Petersburg State Medical University.

Contact information: dmitriigranov@gmail.com;

197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70.

197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Сведения об авторах

Стукалова Оксана Юрьевна* — врач-колопроктолог колопроктологического (онкологического) отделения ЦКБ «РЖД-Медицина».

Контактная информация: docstukalova@mail.ru;

129128, Москва, ул. Будаевская д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Поликарпов Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, врач отделения ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pol1110@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

ул. Ленинградская, д. 70.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Моисеенко Андрей Викторович — врач отделения абдоминальной онкологии и рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Med_moiseenko@mail.ru;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

ул. Ленинградская, д. 70.

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dmitriigranov@gmail.com;

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

ул. Ленинградская, д. 70.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Submitted: 18.01.2022 Accepted: 29.08.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 18.01.2022 Принята: 29.08.2022 Опубликовано: 30.12.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, Т.Л. Лапина^{1,*}, И.В. Маев², О.М. Драпкина³, Р.С. Козлов⁴,
А.А. Шептулин¹, А.С. Трухманов¹, С.Р. Абдулхаков^{5,6}, О.П. Алексеева⁷,
С.А. Алексеенко⁸, Д.Н. Андреев², Д.С. Бордин^{2,9,10}, Н.Н. Дехнич⁴, И.Л. Кляритская¹¹,
Н.В. Корочанская¹², М.Ф. Осипенко¹³, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Сарсенбаева¹⁴,
В.И. Симаненков¹⁵, А.В. Ткачев¹⁶, А.И. Ульянин¹, И.Б. Хлынов¹⁷, В.В. Цуканов¹⁸

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, Симферополь, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

¹⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁸ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель: ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком диагностики и эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Основное содержание. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе у бессимптомных лиц, может рассматриваться как показание к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* в качестве этиотропного лечения и оппортунистического скрининга для профилактики рака желудка. Показаниями для обязательного проведения антигеликобактерной терапии служат язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома желудка, ранний рак желудка с эндоскопической резекцией. В качестве методов первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом, быстрый уреазный тест и серологический метод. Серологический метод после проведения антигеликобактерной терапии неприменим.

Показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превосходят 15 % в большинстве региональных исследований. Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин, усиленная висмута трикалия дицитратом. Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата или квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол. Стандартную тройную терапию следует назначать продолжительностью 14 дней только в регионах, где ее эффективность доказана. Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии, стандартной тройной терапии, усиленной висмутом, или сочетанной схемы. Другая схема терапии второй линии включает ИПП, левофлоксацин и амоксициллин, к которой может быть добавлен препарат висмута. Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения.

Заключение. В каждом случае обнаружения *H. pylori* целесообразно решить вопрос о проведении эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, язвенная болезнь, MALT-лимфома желудка, эрадикационная терапия *H. pylori*, дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, быстрый уреазный тест

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Улянин А.И., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>

Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Tatiana L. Lapina^{1,*}, Igor V. Maev², Oxana M. Drapkina³, Roman S. Kozlov⁴, Arkadiy A. Sheptulin¹, Aleksandr S. Trukhmanov¹, Sayar R. Abdulkhakov^{5,6}, Olga P. Alekseeva⁷, Sergey A. Alekseenko⁸, Dmitry N. Andreev², Dmitry S. Bordin^{2,9,10}, Natalya N. Dekhnich⁴, Irina L. Klyaritskaya¹¹, Natalia V. Korochanskaya¹², Marina F. Osipenko¹³, Elena A. Poluektova¹, Aiman S. Sarsenbaeva¹⁴, Vladimir I. Simanenkova¹⁵, Aleksandr V. Tkachev¹⁶, Anatoly I. Ulyanin¹, Igor B. Khlynov¹⁷, Vladislav V. Tsukanov¹⁸

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, the Russian Federation

⁴ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁵ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁵ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: bring to the attention of practitioners indications for anti-*Helicobacter* therapy, methods and procedure for diagnostics and eradication therapy of *H. pylori* infection.

Key points. Chronic gastritis caused by *H. pylori* infection, including asymptomatic persons, may be considered as an indication for eradication therapy of *H. pylori* as etiological therapy and opportunistic screening for gastric cancer prevention. Indications, for obligatory anti-*Helicobacter* therapy include peptic ulcer, gastric MALT lymphoma, early gastric cancer (EGC) with endoscopic resection. *H. pylori* primary diagnostics methods include ¹³C-urea breath test, *H. pylori* stool antigen lab test, rapid urease test and serological method. The serological method cannot be used after anti-*Helicobacter* therapy.

In Russia *H. pylori* strains' resistance to clarithromycin does not exceed 15 % in most regional studies. The first line therapy for *H. pylori* infection eradication is the standard triple therapy including a proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin, enhanced with bismuthate tripotassium dicitrate. A classic four-component therapy based on bismuthate tripotassium dicitrate or quadrotherapy without bismuth drug products which includes PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole, may be used as alternative to the first line eradication therapy. The standard triple therapy may be prescribed for 14 days only in those regions, where it has been proven to be effective. Quadrotherapy with bismuthate tripotassium dicitrate is also used as main second line therapy in case of standard triple therapy, bismuth enhanced standard triple therapy or combined therapy failure. Another second line therapy includes PPI, levofloxacin and amoxicillin, to which a bismuth-containing drug product may be added. The third line therapy is selected individually based on previously used treatment settings.

Conclusion. In each case of *H. pylori* infection the decision for eradication therapy should be made, which is especially relevant as eradication of *H. pylori* has been recognized as an effective measure for the prevention of gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, gastric MALT lymphoma, *H. pylori* eradication therapy, ¹³C-urea breath test, rapid urease test

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Osipenko M.F., Poluektova E.A., Sarsenbaeva A.S., Simanenko V.I., Tkachev A.V., Ulyanin A.I., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>

Термины и определения

***Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** — извитая граммотрицательная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка, которая служит этиологическим фактором хронического гастрита.

Гастрит — воспалительное заболевание слизистой оболочки желудка.

Хронический гастрит — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка.

Эрадикационная терапия *H. pylori* — лечение, направленное на уничтожение инфекции *H. pylori*.

Схема эрадикации 1-й линии — схема эрадикации инфекции *H. pylori*, которая назначается в первую очередь.

Схема эрадикации 2-й линии — схема эрадикации, которая назначается при неэффективности схемы 1-й линии *H. pylori*.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение

***Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** — извитая граммотрицательная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка, которая служит этиологическим фактором хронического гастрита.

Гастрит — воспалительное заболевание слизистой оболочки желудка. Различают острый и хронический гастриты.

Хронический гастрит — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка.

1.2. Этиология и патогенез

Бактерия *Helicobacter pylori*, колонизирующая слизистую оболочку желудка, служит этиологическим фактором гастрита. Установление этиологического значения *H. pylori* сделало хронический гастрит четко очерченной и клинически значимой нозологической единицей — заболеванием с известной причиной, этапами патогенетического развития, определенным прогнозом и, наконец, определило возможности этиотропного лечения. В. J. Marshall и J. R. Warren, которым впервые удалось выделить культуру ранее неизвестного грамотрицательного микроорганизма из биоптатов желудка человека, уже в первой публикации, открывшей широкомасштабное изучение *H. pylori*, связали наличие этой бактерии с инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки на фоне лимфоплазмочитарной инфильтрации [1]. Способность *H. pylori* колонизировать слизистую оболочку желудка и вызывать острый, а затем хронический гастрит получила блестящее подтверждение в опытах по самозаражению, независимо проведенных В. Marshall (1985) и А. Morris (1987). Большое значение для изучения патогенетического значения *H. pylori* имеют эксперименты на животных: моделями, на которых удается воспроизвести геликобактерный гастрит и некоторые другие *H. pylori*-ассоциированные заболевания, служат мыши, монгольские песчанки, морские свинки, гнотобионтные поросята и приматы [2]. На модели монгольской песчанки воспроизведена парадигма канцерогенеза в желудке (каскад Корреа): хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, кишечная метаплазия, атрофия, дисплазия / интраэпителиальная метаплазия и инвазивная аденокарцинома. Разным авторам удавалось воспроизвести гастрит у человека после заражения добровольцев культурой *H. pylori* [2, 3].

Колонизацию слизистой оболочки и выживание *H. pylori* в особой среде желудка обеспечивает целый ряд факторов. Уреаза, фермент, гидролизующий мочевины с образованием аммония и углекислого газа, имеет значение для нейтрализации кислоты в окружении микроорганизма. Жгутики позволяют бактерии «целенаправленно» двигаться в слое слизи над эпителием. Другие ферменты бактерии способны вызывать деградацию муцина. Около 10 % *H. pylori* непосредственно

контактируют с эпителием. Адгезия *H. pylori* с эпителиоцитами — сложный процесс, в котором участвует целый ряд поверхностных белков. Например, BabA (blood group antigen binding adhesin) — адгезин, который связывается с Le^b антигенами группы крови на эпителиоцитах; аллель гена этого адгезина — *babA2* — тесно ассоциирована с развитием язвенной болезни и рака желудка в некоторых популяциях [2, 4].

В геноме бактерии выделяют «островок патогенности» *cag PAI*, маркером которого служит ген *cagA* — «цитотоксин-ассоциированный ген А». Этот ген обнаруживается у 50–70 % штаммов *H. pylori*. Некоторые белки, которые кодирует *cag PAI*, служат для построения секреторной системы IV типа бактерии, благодаря которой *H. pylori* при прикреплении к эпителиоциту желудка вводит внутрь клетки хозяина *CagA*, пептидогликан, а возможно, и другие собственные молекулы. Белки *H. pylori* в эпителиоците «запускают» несколько сигнальных путей, результатом чего служат изменение цитоскелета клетки хозяина, нарушение межклеточных контактов, изменение пролиферации и апоптоза, а также провоспалительный эффект. Эпителиоциты желудка отвечают на присутствие *H. pylori* высвобождением IL-8 и хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES), что приводит к активной воспалительной реакции в слизистой оболочке. Около 50 % штаммов *H. pylori* секретируют высокоиммуногенный белок — вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), который, соответственно, вызывает вакуолизацию клеток *in vitro*, а *in vivo* его связывают с воспалением и апоптозом [2, 4]. Таким образом, колонизация *H. pylori* поддерживает персистенцию воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка. *H. pylori*-индуцированное воспаление приводит к атрофии — необратимой утрате желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Атрофический гастрит, особенно с поражением тела желудка и гипохлоргидрией, доказанно служит фактором риска аденокарциномы желудка [2, 5–8].

Хронический геликобактерный гастрит служит фоном для целого ряда ассоциированных с *H. pylori* болезней, в том числе рака желудка [3, 5].

1.3. Эпидемиология

В различных регионах Российской Федерации по данным крупных эпидемиологических исследований 2004–2012 гг. инфекцию *H. pylori* обнаруживали у 65–92 % взрослых [9]. В последние годы наметилась тенденция к снижению доли инфицированных лиц в популяции. Распространенность *H. pylori* по данным дыхательного теста с мочевиной, меченой ¹³C, у лиц без предшествующей эрадикационной терапии (*n* = 19 875) составила 38,8 % (41,8 % в 2017 г., 36,4 % в 2019 г., *p* < 0,0001).

В 2019 г. самая низкая распространенность зарегистрирована в Уральском федеральном округе (32, 7 %), самая высокая — в Южном федеральном округе (52,7 %). Достоверное снижение распространенности *H. pylori* в 2019 г. по сравнению с 2017 г. выявлено только в Центральном, Северо-Западном, Приволжском и Уральском федеральных округах, в то время как в остальных регионах она не изменилась. Самая низкая распространенность *H. pylori* установлена в возрастной группе до 18 лет (20,2 %), а самая высокая — в возрастной группе 41–50 лет (43,9 %). В 2017 г. распространенность *H. pylori* была достоверно выше, чем в 2019 г., во всех возрастных группах ($p < 0,05$) (кроме лиц моложе 18 и старше 70 лет, где в оба периода исследования были обнаружены аналогичные показатели) [10].

Снижение распространенности *H. pylori* в нашей стране сочетается со снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка. Заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 2010 г. составила 1047,0 на 100 000 населения, а в 2020 г. — 740,8 на 100 000 населения [11]. Заболеваемость раком желудка в 2010 г. составила 28,3 на 100 000 населения, а в 2020 г. — 21,89 на 100 000 населения. Среднегодовой темп снижения заболеваемости составил 1,56 %, снижение заболеваемости за 10 лет — 14,37 % [12].

1.4. Кодирование по МКБ 10

Ряд заболеваний ассоциирован с инфекцией *H. pylori*, что определяет необходимость диагностики и лечения *H. pylori*. В настоящих рекомендациях ниже будут представлены показания к антигеликобактерному лечению в различных клинических ситуациях.

Гастрит и дуоденит (K29)

Язва желудка (K25)

Язва двенадцатиперстной кишки (K26)

Диспепсия (K30)

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистой оболочки [MALT-лимфома] (C88.4)

Железодофицитная анемия неуточненная (D50.9)

Другие первичные тромбоцитопении (D69.4)

1.5. Классификация

Раздел не применим к Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению *H. pylori*.

1.6. Клиническая картина

Инфекция *H. pylori* не всегда сопровождается клиническими симптомами, и симптомы эти не являются специфичными. Под диспепсией понимают такие симптомы, как боль или жжение в эпигастральной области, переполнение в эпигастральной области, чувство раннего насыщения. Хронический гастрит, который характеризуется определенными морфологическими изменениями

слизистой оболочки, часто не является причиной возникновения симптомов, в том числе диспептических. Однако у части больных с диспепсией имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, что доказывается стойким их исчезновением после эрадикации инфекта. Диспепсию, ассоциированную с *H. pylori* и хроническим гастритом, в докладе Киотского консенсуса предложено рассматривать как самостоятельную клиническую форму. Наоборот, персистенция диспептических симптомов, несмотря на успешно проведенную эрадикацию *H. pylori*, рассматривается как проявление функционального заболевания — функциональной диспепсии [6, 7, 9].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Первичная диагностика

• Всем пациентам для первичной диагностики *H. pylori* рекомендуется назначать референсные методы диагностики инфекции *H. pylori*: дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , и моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом [13, 14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Наиболее оптимальными методами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат неинвазивные (не требующие проведения эзофагогастродуоденоскопии) ^{13}C -дыхательный уреазный тест и моноклональное определение антигена *H. pylori* в кале. Согласно Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность ^{13}C -дыхательного теста составляет 94 % (95 % ДИ: 0,89–0,97), а определение антигена *H. pylori* в кале — 83 % (95 % ДИ: 0,73–0,90) при специфичности в 90 % [13].

• Пациентам, которые имеют показания для проведения эзофагогастродуоденоскопии, в качестве метода первичной диагностики могут быть рекомендованы быстрый уреазный тест со взятием биоптата из антрального отдела и тела желудка [15–18] или ПЦР с биоптатом желудка [19–21].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: При проведении ЭГДС методом первичной диагностики может быть быстрый уреазный тест. При использовании эндоскопических методов диагностики *H. pylori* берут как минимум 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела [15–18]. Чувствительность БУТ от 85 до 95 %, специфичность от 95 до 100 % [19]. Для диагностики *H. pylori* методом ПЦР может быть использован

биоптат, ранее размещенный в среду быстрого уреазного теста [20, 21].

Комментарии: Необходимо учитывать, что лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к ложноотрицательным результатам большинства диагностических тестов [6, 9, 22, 23]. Рекомендуется отменить ИПП не менее чем за 2 недели до проведения диагностических мероприятий [6, 9]. Антибиотики и препараты висмута следует отменить не менее чем за 4 недели до диагностических тестов [6].

- Некоторым пациентам, в том числе в случае снижения степени колонизации бактерией слизистой оболочки желудка, например после недавнего приема антисекреторных или антибактериальных лекарственных средств, при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите может быть рекомендовано серологическое исследование антител класса IgG к *H. pylori* в качестве первичной диагностики инфекции [13, 24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

2.2. Диагностика после курса эрадикационной терапии *H. pylori*

- Всем пациентам для диагностики эффективности проведенной эрадикационной терапии рекомендуется дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C [13, 14], или определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом [13, 25] не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения антисекреторными средствами или висмутом трикалия дицитрата [13, 6].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

- Для диагностики эффективности проведенной эрадикационной терапии серологические методы определения антител к *H. pylori* не рекомендуются, так как в этой ситуации не применимы [6, 13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

- При отсутствии референсных методов диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка — бактериологического, морфологического, быстрого уреазного теста) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела [9, 15–18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Для контроля эрадикации, который проводят минимум через 4 недели после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , или определение антигена *H. pylori* в кале [13]. Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо

прекратить за 2 недели до предполагаемого контрольного исследования, прием любых антибактериальных препаратов или висмута трикалия дицитрата за 4 недели до планируемого контрольного исследования [6].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Показания для проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

- Всем пациентам с хроническим гастритом с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* в качестве этиологического лечения рекомендуется проведение эрадикационной терапии [26–32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

- Всем пациентам с атрофическим гастритом с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* для предотвращения прогрессирования атрофии рекомендуется проведение эрадикационной терапии [33–35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *H. pylori* служит этиологическим фактором хронического гастрита. Эрадикационная терапия инфекции позволяет излечить неатрофический гастрит, что сопровождается хорошо изученными гистологическими изменениями: в ранние сроки исчезает инфильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами; инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками снижается в достаточно ранние сроки, но не исчезает полностью более года после эрадикации; лимфоидные фолликулы также сохраняются более года после этиологического лечения, хотя число их и сокращается [26–32]. По итогам нескольких метаанализов установлено, что в результате эрадикационной терапии *H. pylori* происходит регрессия или, как минимум, стабилизация атрофии слизистой оболочки в теле и антральном отделе желудка, при этом возможно добиться только стабилизации, но не обратного развития кишечной метаплазии [30, 33–35].

- Всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение эрадикационной терапии с целью профилактики рака желудка [8, 36–41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Эрадикация инфекции *H. pylori* признана основным методом профилактики рака

желудка, эффективность которого доказана в ряде популяционных исследований и в метаанализах [36–40]. В метаанализе 7 РКИ, включавшем 8323 человека, эрадикация *H. pylori* снизила заболеваемость раком желудка по сравнению с лицами, которые не получали эрадикационную терапию, с показателем относительного риска 0,54 (95 % ДИ 0,40–0,72; NNT = 72), а также смертность от рака желудка с показателем относительного риска 0,61 (95 % ДИ 0,40–0,92; NNT = 135) [37].

• Всем пациентам, которые перенесли эндоскопическую резекцию аденомы / раннего рака желудка, рекомендуется эрадикационная терапия *H. pylori* для профилактики метакронного рака желудка [37, 41–44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Снижение частоты метакронного рака желудка у пациентов после эрадикации *H. pylori* по сравнению с группой с персистенцией инфекции доказано в РКИ и метаанализах [37, 41–44]. Так, в метаанализе 3 исследований, включавшем 1841 пациента с эндоскопической резекцией эпителиальной дисплазии / неоплазии, эрадикационная терапия снизила заболеваемость раком желудка с показателем относительного риска 0,49 (95 % ДИ 0,34–0,70, NNT = 21) [37].

• Всем пациентам с обострением ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью заживления язвы рекомендуется проведение эрадикационной терапии [45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: По данным метаанализа эрадикационная терапия *H. pylori* превосходила антисекреторные препараты для заживления дуоденальной язвы (34 исследования; относительный риск (ОР) персистенции язвы 0,66 (95 % ДИ 0,58–0,76)) [45].

• Всем пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью профилактики последующих рецидивов ЯБ рекомендуется проведение эрадикационной терапии [45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В метаанализе, обобщившем результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с язвенной болезнью, осложненной перфорацией, было продемонстрировано, что эрадикационная терапия значительно снижает риск рецидива заболевания в течение года после ушивания дефекта (ОР 1,49; 95 % ДИ: 1,10–2,03) [46]. По данным Кокрейновского метаанализа эрадикационная терапия *H. pylori* по сравнению с отсутствием такого лечения существенно снижала рецидивы дуоденальной язвы (27 исследований; ОР 0,20, 95 %

ДИ 0,15–0,26) и рецидивы язвы желудка (12 исследований; ОР 0,31, 95 % ДИ 0,22–0,45) [45].

• Всем пациентам с ЯБ, осложненной желудочно-кишечным кровотечением, с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью профилактики рецидивирующих кровотечений рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* [47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В метаанализ были включены семь исследований с общим числом пациентов 578: средний процент повторных кровотечений в группе эрадикационной терапии *H. pylori* составил 2,9 %, а в группе без эрадикационной терапии и без последующей длительной поддерживающей антисекреторной терапии – 20 % (отношение шансов (ОШ) 0,17, 95 % ДИ 0,10–0,32; NNT (число больных, которых необходимо лечить) составило 7, 95 % ДИ 5–11). В другой метаанализ были включены три исследования с общим числом пациентов 470: средний процент повторных кровотечений в группе эрадикационной терапии *H. pylori* составил 1,6 %, а в группе без эрадикационной терапии, но с длительной поддерживающей антисекреторной терапией – 5,6 % (ОШ 0,25, 95 % ДИ 0,08–0,76; NNT составило 20, 95 % ДИ 12–100) [47].

• Всем пациентам с необследованной диспепсией с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью устранения диспепсии и установления диагноза функциональной диспепсии рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* [48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Согласно систематическому обзору по оценке эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* в лечении функциональной диспепсии при анализе 29 клинических исследований с числом пациентов 6781 доказано, что эрадикационная терапия достоверно эффективнее для прекращения (NNT 14 (95 % ДИ 11–21)) или уменьшения (NNT 9 (95 % ДИ 7–17)) диспептических жалоб. Таким образом, было показано, что положительный эффект антигеликобактерной терапии у больных функциональной диспепсией статистически значимый, хотя и незначительный [48]. Доклад Киотского консенсуса по геликобактерному гастриту узаконил термин «*H. pylori*-ассоциированная диспепсия», такой вариант диспепсии рассматривается как отдельная единица («distinct entity») [7]. У *H. pylori*-инфицированных пациентов с диспепсией симптомы могут быть вызваны геликобактерным гастритом в случае, если успешная эрадикация сопровождается устойчивой ремиссией. Если диспепсия сохраняется после этиологического лечения бактериального гастрита, следует поставить диагноз функциональной диспепсии [7].

• Пациентам, которые длительно принимают аспирин или которым будет назначена длительная терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) с повышенным риском язвобразования, рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* [48–50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Антегеликобактерное лечение снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина, в том числе низких доз последнего [48–50]. Однако только эрадикация *H. pylori* полностью не исключает риск возникновения гастродуоденальных язв и их осложнений, в первую очередь кровотечений у больных, уже принимающих НПВС [48–50].

• Пациентам с хроническим геликобактерным гастритом в случае назначения им на длительный срок ингибиторов протонной помпы (ИПП) рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* [27, 51–53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: В условиях медикаментозного повышения интрагастрального pH на фоне лечения ИПП наблюдается перемещение *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка и, соответственно, последующее прогрессирование гастрита тела желудка. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует уменьшению выраженности указанных гастритических изменений независимо от продолжения кислотосупрессивной терапии [27, 51–53]. В систематическом обзоре риск атрофии тела желудка был выше у *H. pylori*-позитивных лиц по сравнению с *H. pylori*-негативными (ОШ 11,45; 95 % ДИ 6,25–20,99; $p < 0,00001$) при продолжительности лечения ИПП более 3 лет [52].

• Пациентам с MALT-лимфомой желудка в качестве начального курса терапии рекомендуется эрадикационная терапия *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* может быть целесообразной и у пациентов без доказанной инфекции *H. pylori*, а также при более поздних стадиях заболевания [6, 54–56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Антигеликобактерная терапия признана эффективным инициальным лечением локализованной MALT-лимфомы желудка у *H. pylori*-позитивных больных, которое может привести к регрессии опухоли и долговременному контролю над ней у большинства больных [54]. Метаанализ продемонстрировал излечение лимфомы после эрадикационной терапии у пациентов без доказанной инфекции *H. pylori* в 30 % случаев [54, 56]. Оценка эффективности антигеликобактерной терапии и при необходимости назначение повторного курса лечения входят в алгоритм ведения MALT-лимфомы желудка

[57]. Направление больного в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего наблюдения является обязательным [9].

• Пациентам с аутоиммунной тромбоцитопенией и железодефицитной анемией для нормализации показателей крови рекомендуется проведение эрадикационной терапии *H. pylori* [58, 59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Систематический обзор, включающий 25 исследований (1555 взрослых пациентов), продемонстрировал тенденцию к увеличению уровня тромбоцитов после излечения *H. pylori* [58]. *H. pylori*-позитивные лица достоверно чаще страдают железодефицитной анемией по сравнению с неинфицированными, согласно метаанализу 7 исследований показано увеличение уровня ферритина (но не гемоглобина) после эрадикационной терапии *H. pylori* в сочетании с препаратами железа по сравнению только с назначением препаратов железа [59].

3.2. Эрадикационная терапия *H. pylori* первой линии

Антибиотикорезистентность считают основной причиной неэффективности эрадикации *H. pylori* [60]. Консенсусе Маастрихт VI EHMSG рекомендует рутинное выполнение тестов на чувствительность к антибиотикам (молекулярных или с помощью посева) даже перед назначением терапии первой линии для рационального назначения антибиотиков [6]. Вместе с тем подчеркивается, что всеобщее использование стратегии, основанной на определении чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, в рутинной клинической практике еще предстоит внедрить [6].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации строятся на эмпирическом выборе эффективного режима эрадикационной терапии. Согласно концепции академика РАН В.Т. Ивашкина полученные *in vitro* показатели антибиотикорезистентности следует крайне осторожно интерпретировать при оценке эффекта многокомпонентной антигеликобактерной терапии, в том числе включающей ИПП, существенно изменяющей pH желудка и жизнедеятельность бактерии. Влияние pH желудка на чувствительность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам не изучено. Особенности назначаемой схемы эрадикационной терапии, такие как выбор лекарственных препаратов, в частности ИПП, дозы и частоты приема в течение дня, в том числе в зависимости от приема пищи, конкретной лекарственной формы, продолжительности лечения, обуславливают успех терапии [61].

Метаанализ М. Espada et al., включавший 54 исследования, был посвящен сравнению эффективности эрадикационной терапии, назначенной на основании определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (число пациентов 6705),

и эмпирически выбранных режимов лечения ($n = 7895$) [62]. Не удалось показать, что эффективность эрадикации на основании оценки чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, выше по сравнению с эмпирически назначенными схемами ни в целом, ни при включении только рандомизированных контролируемых исследований, ни при применении культуральных методов оценки антибиотикорезистентности, ни для повторного антигеликобактерного лечения. Для эрадикационной терапии первой линии удалось показать некоторые преимущества подхода на основании определения антибиотикорезистентности — относительный риск (ОР) 1,15; 95 % ДИ 1,11–1,20; I 2: 79 %). Но для эмпирических четырехкомпонентных схем (с препаратом висмута или без него, без оценки полиморфизма гена CYP2C19) разница в эффективности не достоверна. Таким образом, метаанализ не подтверждает преимущество эрадикационной терапии, назначенной на основании определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, ни для терапии первой линии, ни для лечения после неудачи терапии первой линии [62].

Данные по чувствительности *H. pylori* к антибиотикам в Российской Федерации представлены в метаанализе отечественных исследований за 10-летний период [63]. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39 % (95 % ДИ 7,103–14,219), метронидазолу — 33,95 % (95 % ДИ 15,329–55,639), амоксициллину — 1,35 % (95 % ДИ 0,281–3,202), левофлоксацину — 20,0 % (95 % ДИ 12,637–28,574), тетрациклину — 0,98 % (95 % ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37 % (95 % ДИ 1,136–4,345) [63]. Таким образом, с одной стороны, в Российской Федерации большинство доступных данных по-прежнему свидетельствует о низкой резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15 %), с другой стороны, следует признать, что уровни антибиотикорезистентности неизвестны в большинстве регионов. Недоступность данных по антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе не является основанием для отказа от проведения антигеликобактерной терапии, так как выбор лечебной тактики основан на эмпирической оптимизации любого режима.

• Всем пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии в качестве эрадикационной терапии первой линии, обеспечивающий высокий процент эрадикации инфекции, рекомендуется назначить по выбору:

— стандартную тройную терапию, включающую ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), усиленную висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) на 14 дней [64, 65]

или

— классическую четырехкомпонентную терапию с висмутом трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) на 14 дней [66–68]

или

— квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), усиленную метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки) на 14 дней [68].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Эмпирический выбор схемы эрадикационной терапии первой линии без определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам опирается на терапию с максимальной доказанной эффективностью. Добавление висмута трикалия дицитрата к стандартной тройной терапии убедительно увеличивает достижение излечения инфекции выше 90 % по данным «Европейского регистра лечения *H. pylori*» [65]. Согласно метаанализу S.W.Ko et al. усиление препаратом висмута стандартной тройной терапии увеличивает эффективность с отношением шансов 2,81 (95 % ДИ 2,03–3,89), в том числе при доказанной резистентности *H. pylori* к кларитромицину [64]. Классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата продолжает демонстрировать эффективность эрадикации более 90 % и по данным европейского регистра [66] и по данным метаанализов [67, 68]. Квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия (по-английски «concomitant»), включающая ИПП и сочетание амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, по данным метаанализа не уступает в эффективности классической квадротерапии [68]. По сути сочетанная терапия является стандартной тройной схемой, усиленной метронидазолом [9].

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется назначение стандартной тройной терапии в регионах, где подтверждена ее эффективность, на 14 дней [69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Согласно данным европейского регистра стандартная тройная терапия в течение 7 дней приводит к успешной эрадикации в 82,7 %; 10 дней 84,2 %; 14 дней — 86,2 % [66]. Кокрейновский метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах показывает повышение процента эрадикации *H. pylori* в результате тройной

ПИЛОБАКТ АМ

ОДИН ЗА ВСЕХ



Хеликобактер.рф
сайт о важности лечения
и рисках *H. Pylori*

И ВСЕ ПРОТИВ ОДНОГО

РЕКЛАМА

Первая линия эрадикации *H. pylori* в одном наборе^{1,2}



Эффективность терапии 97%³



Низкий риск ошибки с дозированием
и режимом приема^{а,2}



1 стрип рассчитан на 1 день терапии
и его удобно брать с собой²



**ПОЛНЫЙ КУРС
ЛЕЧЕНИЯ 14 ДНЕЙ
(2 УПАКОВКИ)²**

а. Информация о режиме приема размещена на каждом стрипе набора Пилобакт АМ.

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и соавт. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пилобакт АМ таблеток и капсул набор ЛС-002173-020320.

3. Минущин О., Зверков И., Володин Д., Иванова О., Шулепова А., Эффективность препарата Пилобакт АМ в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки// Врач.-№5-2008. С.67-69.

За дополнительной информацией обращаться в Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва. Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзаводская, дом 27, строение 8, офисы 29, 30. Тел.: +7 (495) 234-56-11; Факс: +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com/russia

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд» просьба информировать об этом регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд» в России по телефону: + 7(495) 234 56 11, доб. 2126, 2102 или по электронному адресу: drugsafety.russia@sunpharma.com



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ВЕБИНАРЫ РГА

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии

Онлайн.
Регулярно

**Присоединяйтесь к нам,
и вы сможете:**

- ✓ получить актуальную информацию по заболеваниям желудочно-кишечного тракта
- ✓ задать свой вопрос специалисту
- ✓ получить доступ к дополнительным материалам РГА

Расписание и регистрация:

www.gastro.ru



терапии при удлинении продолжительности лечения с 7 до 14 дней (72,9 % против 81,9 %), а относительный риск персистенции *H. pylori* составляет 0,66 (95 % ДИ 0,60–0,74), NNT – 11 (95 % ДИ 9–14). Значимый эффект наблюдали при сочетании ИПП с кларитромицином и амоксициллином (34 исследования, ОР 0,65, 95 % ДИ 0,57–0,75; NNT 12, 95 % ДИ 9–16). Значимое повышение успеха эрадикации *H. pylori* сопровождается удлинением тройной терапии с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7 % против 79,9 %; ОР 0,80, 95 % ДИ 0,72–0,89; NNT 21, 95 % ДИ 15–38) и с 10 до 14 дней (12 исследований, 78,5 %; 78,5 % против 84,4 %; ОР 0,72, 95 % ДИ 0,58–0,90; NNT 17, 95 % ДИ 11–46); особенно для сочетания ИПП с кларитромицином и амоксициллином при увеличении продолжительности с 7 до 10 дней (17 исследований, ОР 0,80, 95 % ДИ 0,70–0,91) и с 10 до 14 дней (10 исследований, ОР 0,69, 95 % ДИ 0,52–0,91) [69].

3.3. Меры по повышению эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» редакции 2018 г. [9] перечислены меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии:

- увеличение продолжительности эрадикационной терапии *H. pylori* до 14 дней;
- назначение более современного ИПП – рабепразола и эзомеразола;
- назначение высокой дозы ИПП;
- включение в схему эрадикационной терапии *H. pylori* висмута трикалия дицитрата;
- включение в схему эрадикационной терапии *H. pylori* пробиотика;
- включение в эрадикационную терапию *H. pylori* ребамипида;
- повышение приверженности пациентов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Методы оптимизации антигеликобактерного лечения хорошо изучены [70–74]. Очевидно, что эти меры должны быть универсальными и могут быть применены в любой линии терапии, а комбинирование этих мер позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента [9].

Увеличение продолжительности стандартной тройной эрадикационной терапии *H. pylori* до 14 дней на основании данных метаанализа [69] представлено в рекомендации выше. Консенсус Маастрихт VI EHMSG устанавливает для всех режимов эрадикации продолжительность лечения 14 дней [6].

Необходимость добавления висмута трикалия дицитрата к стандартной тройной терапии, доказанной в метаанализе [65], представлена в рекомендации выше. Стандартная тройная терапия, усиленная препаратом висмута, в рутинной клинической практике по российским данным превосходит

эффективность 90 % [66, 75–78]. Добавление препарата висмута к другим схемам эрадикационной терапии, в том числе с левофлоксацином, также продемонстрировало высокую эффективность [79–81].

Кроме упомянутых выше методов, повышающих эффективность эрадикационной терапии, следует рассмотреть значение ингибиторов протонной помпы, ребамипида, пробиотиков и мер по повышению комплаенса пациентов.

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии в качестве меры повышения эффективности антигеликобактерного лечения возможно назначение удвоенной дозы ингибитора протонной помпы [82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Метаанализ продемонстрировал увеличение процента эрадикации *H. pylori* при назначении высокой дозы ИПП [82]. В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» редакции 2018 г. предпочтение было отдано более современным ИПП – рабепразолу и эзомеразолу [9]. У рабепразола установлены особые характеристики (собственный антигеликобактерный эффект, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка), которые могут обеспечивать дополнительные преимущества при эрадикации *H. pylori* [9]. В Маастрихтском консенсусе IV предпочтения для этих ИПП не акцентированы [6]. Например, попытка показать с помощью метаанализа увеличение эффективности лечения в зависимости от дозы рабепразола и эзомеразола не получила подтверждения (85,3 % успешной терапии с «высокими» дозами и 84,2 % с «обычными» дозами ИПП, ОШ 1,09 (95 % ДИ 0,86–1,37), $P = 0,47$) [83]. Возможно, такой результат служит следствием включения в метаанализ исследований с низкой суточной дозой рабепразола (10 мг 2 раза в сутки), принятой в некоторых азиатских странах [83]. Высокая результативность рабепразола и эзомеразола для эрадикации *H. pylori* мало зависит от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма. Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 3680$) продемонстрировал снижение эффективности тройной терапии с омепразолом и лансопразолом в стандартных дозах у быстрых метаболизаторов ИПП, при этом эффективность тройной терапии с рабепразолом и эзомеразолом в стандартных дозах не зависела от генетического полиморфизма CYP2C19 и не снижалась у быстрых метаболизаторов ИПП [84].

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии в качестве меры повышения эффективности

антигеликобактерного лечения возможно назначение калий-конкурентного ингибитора протонной помпы [85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Метаанализ Y.S. Jung et al. продемонстрировал увеличение процента эрадикации *H. pylori* при назначении тройной терапии с вонопропаном по сравнению с тройной терапией с «классическими» ИПП [85]. Метаанализ S. Shinozaki et al. при сравнении эффективности различных схем эрадикационной терапии второй линии также показал преимущество эрадикационной терапии с вонопропаном [86].

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии в качестве меры повышения эффективности антигеликобактерного лечения возможно добавление в схемы эрадикации рабамипида [87–89].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: 3 метаанализа, включавших 6, 11 и 6 рандомизированных контролируемых исследований, подтвердили повышение частоты эрадикации при включении в ее схемы рабамипида [87–89].

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии при ее назначении рекомендуется обеспечить приверженность к назначенному лечению (комплаенс) [90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: COMPLAENCS следует рассматривать как ключевой фактор успеха эрадикационной терапии *H. pylori*. В контролируемом исследовании было показано, что при приеме более 60 % назначенных препаратов эрадикация инфекции составила 96 %, при приеме менее 60 % (низкий COMPLAENCS) — 69 % [90]. В широкомасштабном рандомизированном контролируемом исследовании процент эрадикации снизился при низком COMPLAENCS (принято менее 80 % назначенных препаратов) на 34 %, причем у некомплаентных пациентов персистенция *H. pylori* наблюдалась в 59 % случаев [91]. В рекомендациях Всемирной организации гастроэнтерологии по *H. pylori* как соблюдение качественной практики представлены меры по повышению приверженности пациентов эрадикационной терапии. Пациентов следует обязательно информировать о том, что успешная эрадикация зависит от соблюдения режима лечения. Следует уделить время тому, чтобы проконсультировать пациента, объяснить, как принимать комплексную лекарственную терапию, и оценить возможные побочные эффекты антибиототерапии. Следует специально отметить необходимость завершения лечения и приема предписанной суммарной дозы лекарственных средств.

Подчеркивается, что письменная или графическая информация о порядке приема комплексной эрадикационной терапии может способствовать COMPLAENCS [https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-russian-2021.pdf]. Для лечения язвенной болезни в РФ зарегистрирован комбинированный препарат, который содержит набор капсул и таблеток стандартной тройной терапии: каждый стрип (контурная безъячейковая упаковка), включающий 2 капсулы омепразола 20 мг, 2 таблетки кларитромицина 500 мг, 4 капсулы амоксицилина 500 мг, рассчитан на 1 один день с четким указанием утреннего и вечернего приема. Готовый набор лекарственных средств для эрадикационной терапии обеспечивает правильность дозы и стабильность частоты приема и повышает COMPLAENCS пациента, что служит основанием для полученной в отечественном исследовании эрадикации инфекции при язвенной болезни свыше 90 % [92].

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения эрадикационной терапии возможно назначение штаммоспецифичных пробиотиков, доказавших свою эффективность, для снижения частоты нежелательных явлений, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи [93–100].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Доказанную эффективность при эрадикационной терапии *H. pylori* имеют определенные одноштаммовые и мультиштаммовые пробиотики [93–102]. Предполагается, что благодаря назначению пробиотиков при антигеликобактерном лечении снижается частота нежелательных явлений, что приводит к возможно-му повышению эффективности эрадикации [6].

В систематическом обзоре с применением метаанализа, обобщившем результаты 42 РКИ, было показано, что риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у принимающих пробиотики пациентов оказался достоверно ниже по сравнению с пациентами, которые не принимали таковые (ОР = 0,35; 95 % ДИ 0,27–0,47, $p < 0,00001$) или во время антибактериального лечения получали плацебо (ОР = 0,69; 95 % ДИ 0,60–0,80, $p < 0,00001$). В обзоре также представлены данные метаанализа 7 РКИ, посвященных применению пробиотиков совместно с антибиотиками исключительно при проведении эрадикации *H. pylori*, при этом отмечалось достоверное снижение риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у таких пациентов на 45 % (ОР = 0,55; 95 % ДИ 0,41–0,73, $p < 0,0001$) [101].

Согласно данным Кохрейновского обзора с метаанализом 31 РКИ, прием пробиотиков также снижает риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи на 60 % (ОР = 0,40; 95 % ДИ 0,30–0,52) по сравнению с плацебо или при отсутствии пробиотической поддержки [102].

В контролируемом исследовании было продемонстрировано, что включение в трехкомпонентную схему эрадикации пробиотика *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) CNCM I-745 в дозе 750 мг в день на весь период лечения достоверно снижало число побочных эффектов на фоне проводимой терапии по сравнению с группой контроля ($5,3 \pm 3,0$ против $9,0 \pm 3,1$, $P = 0,028$) [103]. Эффективность эрадикации *H. pylori* в группе пациентов, принимавших *S. boulardii* CNCM I-745 в дозе 500 мг в день, достоверно превосходила таковую у испытуемых группы контроля (86,0 и 74,7 % соответственно; $p = 0,02$). По сравнению с контрольной группой у пациентов основной группы достоверно реже наблюдались нежелательные побочные эффекты эрадикации (17,0 % против 55,7 %; $p < 0,001$), в том числе и развитие антибиотик-ассоциированной диареи (2,0 % против 46,4 %; $P = 0,02$), а также отмечалась более высокая приверженность к лечению (95,0 % испытуемых экспериментальной группы закончили полный курс терапии в отличие от 91,2 % группы контроля, $p < 0,001$) [104]. Метаанализ 18 исследований ($n = 3592$) показал, что при добавлении *S. boulardii* к эрадикационной терапии риск общего числа нежелательных явлений (диспепсии, нарушения стула) был на 53 % ниже, чем без *S. boulardii* (ОР = 0,47, 95 % ДИ 0,36–0,61), частота развития диареи – на 67 % ниже (ОР = 0,37, 95 % ДИ 0,23–0,57), а достижение успешной эрадикации – выше (ОР = 1,09, 95 % ДИ 1,05–1,13) [94].

По результатам проведенного метаанализа отмечается эффективность содержащих *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 пробиотиков (преимущественно в составе функциональных пищевых продуктов) в снижении общего числа нежелательных явлений (ОР 0,31, 95 % ДИ 0,20–0,47), профилактики антибиотик-ассоциированной диареи (ОР 0,38, 95 % ДИ

0,20–0,72) и улучшении исходов эрадикации *H. pylori* (ОР 1,16, 95 % ДИ 1,05–1,28) [95].

3.4. Эрадикационная терапия *H. pylori* после неудачи терапии первой линии

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* после неудачи стандартной тройной терапии, а также стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом, сочетанной терапии рекомендуется в качестве терапии второй линии классическая четырехкомпонентная терапия с висмутом трикалия дицитратом [81, 105].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Систематический обзор с сетевым метаанализом продемонстрировал высокую эффективность квадротерапии с препаратом висмута в качестве терапии второй линии [81]. Согласно метаанализу Z. Han et al. висмутосодержащие схемы повышают процент эрадикации при наличии резистентности к кларитромицину на 40 %, к метронидазолу на 26 %, при двойной резистентности на 59 %, что делает их выбор оправданным с качестве терапии второй линии [105].

• Пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* после неудачи классической четырехкомпонентной терапии с висмутом трикалия дицитратом в качестве второй линии рекомендуется тройная схема лечения с левофлоксацином или квадротерапия с левофлоксацином [79–81, 106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Тройная терапия с левофлоксацином (ИПП, левофлоксацин и амоксициллин) или квадротерапия с левофлоксацином (ИПП, левофлоксацин, амоксициллин, препарат висмута) после неудачи предшествующих курсов эрадикационной терапии изучены в контролируемых исследованиях и систематических обзорах [79–81, 106].

Алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* представлен на рисунке (Приложение Б. Алгоритмы действий врача).

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком диагностики и эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-хирурги.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

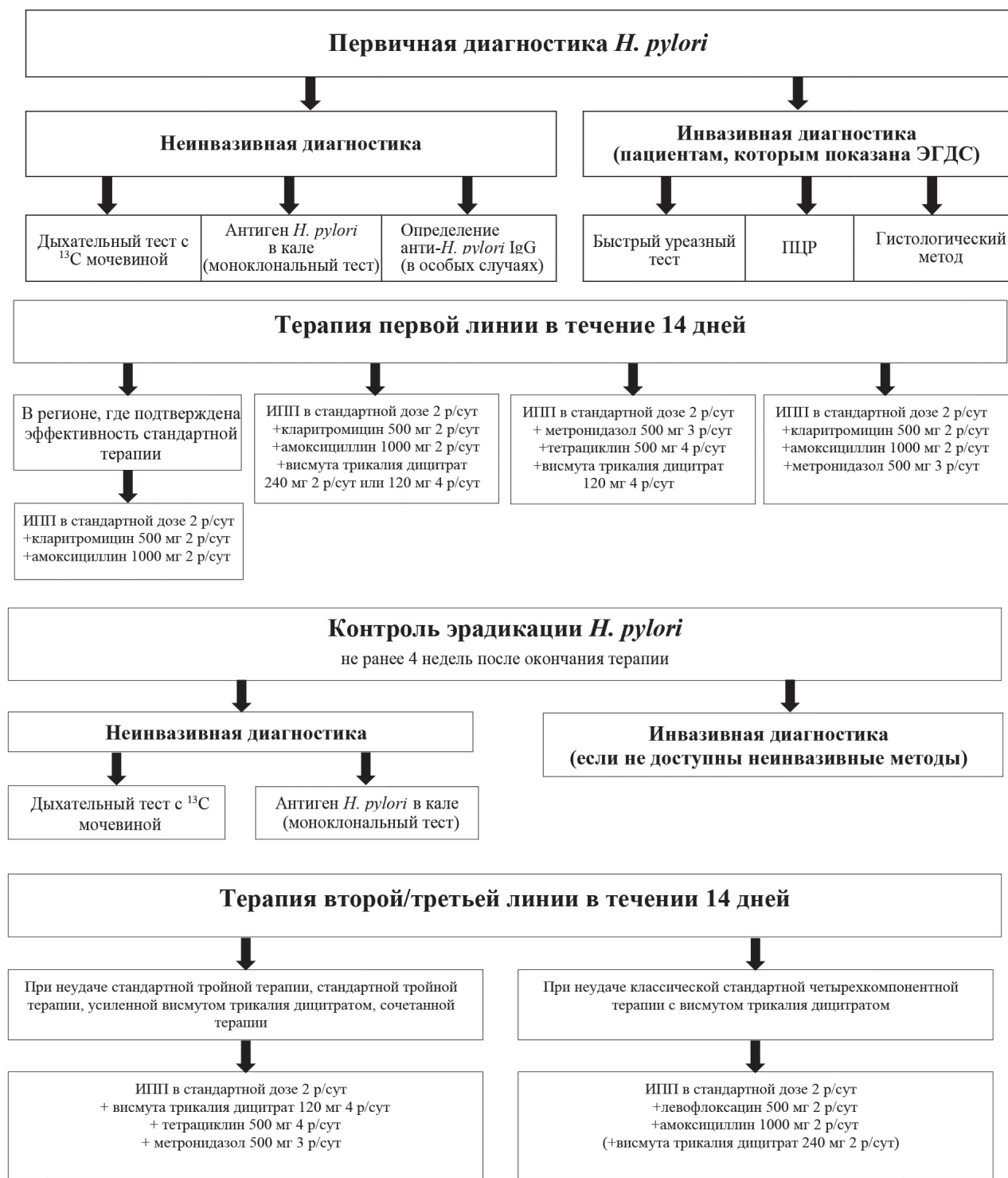
Таблица 2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у взрослых

Литература / References

- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6
- Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–90. DOI: 10.1128/CMR.00054-05
- Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., El-Zimaity H.M., Lee C.K., et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*. 2004;53(9):1235–43. DOI: 10.1136/gut.2003.037499
- Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):677. DOI: 10.3390/toxins11110677
- El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398–402. DOI: 10.1038/35006081
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Lee C.K., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Аганов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Aganov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2018;28(1):55–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUS-SIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
- Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИ ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia].
- 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
- Abd Rahim M.A., Johani F.H., Shah S.A., Hassan M.R., Abdul Manaf M.R. ¹³C-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
- Lan H.C., Chen T.S., Li A.F., Chang F.Y., Lin H.C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. DOI: 10.1186/1471-230X-12-182
- 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):5129. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00726.x
- Hsu W.H., Wang S.S., Kuo C.H., Chen C.Y., Chang C.W., Hu H.M., et al. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test. *World J Gastroenterol*. 2010;16(23):2926–30. DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2926
- Yakoob J., Jafri W., Abid S., Jafri N., Abbas Z., Hamid S., et al. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:38. DOI: 10.1186/1471-230X-5-38
- Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 12;11(8):1458. DOI: 10.3390/diagnostics11081458
- Chung W.C., Jung S.H., Oh J.H., et al. Dual-Priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6547–53.
- Chung W.C., Jeon E.J., Oh J.H., et al. Dual-Priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Dig Liver Dis*. 2016;48:899–903.
- Chen T., Meng X., Zhang H., Tsang R.W., Tsang T.K. Comparing Multiplex PCR and Rapid Urease Test in the Detection of *H. pylori* in Patients on Proton Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:898276. DOI: 10.1155/2012/898276
- Gatta L., Vakil N., Ricci C., et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:823–9.
- Mäki M., Söderström D., Paloheimo L., Hendolin P., Suovaniemi O., Syrjänen K. *Helicobacter pylori* (Hp) IgG ELISA of the New-Generation GastroPanel® Is Highly Accurate in Diagnosis of Hp-Infection in Gastroscopy Referral Patients. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6387–98. DOI: 10.21873/anticancer.14660
- Gisbert J.P., Pajares J.M. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347–68.
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. и др. Морфология поверхностного и атрофического хронического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии*. 2005;3:17–21. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Predechnaya I.K., Novikova L.D., et al. Morphology of superficial and atrophic chronic gastritis during *Helicobacter pylori* eradication. *Pathology Archive*. 2005;3:17–21 (In Russ.)].
- Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis G.F., Bloemena E., Thijs J.C., Snel P., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut*. 2000;46(5):615–21. DOI: 10.1136/gut.46.5.615

28. Kyzekova J., Mour J. The effect of eradication therapy on histological changes in the gastric mucosa in patients with non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. Prospective randomized intervention study. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(27):2048–56.
29. Abdul Rasheed Z., Gautam S., Ukabam S., Nayal S. Resolution of gastritis induced by *Helicobacter pylori* 4–5 weeks after successful eradication of infection using a triple therapy regimen of pantoprazole, amoxycillin and clarithromycin for one week. *Digestion*. 1999;60(3):286–97. DOI: 10.1159/000007673
30. Zhou L., Lin S., Ding S., Huang X., Jin Z., Cui R., et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(8):1454–8.
31. Genta R.M., Lew G.M., Graham D.Y. Changes in gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol*. 1993;6(3):281–9.
32. Rugge, M., Sugano, K., Sacchi, D., et al. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treat Options Gastro*. 2020;18:488–503. DOI: 10.1007/s11938-020-00298-8
33. Wang J., Xu L., Shi R., Huang X., Li S.W.H., Huang Z., et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253–60. DOI: 10.1159/000280318
34. Rokkas T., Pistoliadis D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007;12:32–8. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x
35. Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C., Wei M.-X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
36. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.-K., Liao W.-C., Wu M.-S., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113–24. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
37. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020; 69(12):2113–21. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320839
38. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., Yen A.M., Fann J.C., Chiu S.Y., et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322200
39. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., Shen L., Pan K.-F., Liu W.-D., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):488–92. DOI: 10.1093/jnci/djs003
40. Wong B.C.-Y., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Fung R.E., et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(2):187–94. DOI: 10.1001/jama.291.2.187
41. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
42. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., Cho S.-J., Lee J.Y., Kim C.G., et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1085–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1708423
43. Bang C.S., Baik G.H., Shin I.S., Kim J.B., Suk K.T., Yoon J.H., et al. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):749–56.
44. Jung D.H., Kim J.H., Chung H.S., Park J.C., Shin S.K., Lee S.K., et al. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. *PLoSOne*. 2015;10(4):e0124725. DOI: 10.1371/journal.pone.0124725
45. Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
46. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2013;182(2):219–26.
47. Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F., Calvet X., Gené E., Domínguez-Muñoz J.E. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004062. DOI: 10.1002/14651858.CD004062.pub2
48. Seo S.I., Kang J.G., Kim H.S., Shin W.G., Jang M.K., Lee J.H., Kim H.Y. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and low-dose aspirin therapy in peptic ulcer disease: a case-control study. *Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Research*. 2019;19:42–7. DOI: 10.7704/kjhgr.2019.19.1.42
49. Nagata N., Niikura R., Sekine K., Sakurai T., Shimbo T., Kishida Y., et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):292–8. DOI: 10.1111/jgh.12805
50. Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R., Roncales P., Arruebo M., Arroyo M.T., et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):684–9. DOI: 10.1038/ajg.2015.98
51. Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):649–63. DOI: 10.1111/apt.13324
52. Li Z., Wu C., Li L., Wang Z., Xie H., He X., Feng J. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(4):222–8. DOI: 10.4103/sjg.SJG_573_16
53. Cheung K.S., Leung W.K. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819834511. DOI: 10.1177/1756284819834511
54. Zullo A., Hassan C., Cristofari F., Andriani A., De Francesco V., Ierardi E., et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):105–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.017
55. Jung K., Kim D.H., Seo H.I., Gong E.J., Bang C.S. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12774. DOI: 10.1111/hel.12774
56. Jung K., Kim D.H., Seo H.I., Gong E.J., Bang C.S. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12774. DOI: 10.1111/hel.12774
57. Лимфома маргинальной зоны. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Некоммерческого партнерства содействия развитию гематологии и транс-

- плантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», Российского профессионального общества онкогематологов (2020). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/137_1
58. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B., Osborn J., Evangelista M.L., Cooper N., et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231–40. doi: 10.1182/blood-2008-07-167155.
 59. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1). DOI: 10.1111/hel.12330
 60. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., Wittkop L., Huang T.D., Hoebeke M., et al. BénéEuropean *Helicobacter pylori* Antimicrobial Susceptibility Testing Working Group. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815–22. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324032
 61. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгелин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации, 19 мая 2017 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(4):4–21 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association, May 19, 2017). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(4):4–21 (In Russ.)].
 62. Espada M., Nyssen O.P., Gisbert J.P. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2020;8:251. DOI: 10.3389/fmicb.2022.913436
 63. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):24–30 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795
 64. Ko S.W., Kim Y.-J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;e12565. DOI: 10.1111/hel.12565
 65. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., Fadeenko G., Fernandez M.C., Voynovan I., et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90 % of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89–98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048
 66. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., Pérez-Aisa Á., Vaira D., Caldas M., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372
 67. Yang X., Wang J.X., Han S.X., Gao C.P. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14396. DOI: 10.1097/MD.00000000000014396
 68. Guo B., Cao N.W., Zhou H.Y., Chu X.J., Li B.Z. Efficacy and safety of bismuth-containing quadruple treatment and concomitant treatment for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2021;152:104661. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104661.
 69. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., Gisbert J.P., Forman D., Leontiadis G.I., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008337.
 70. Лапина Т.Л., Мутигулина Э.П., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2013;23(5):74–80. [Lapina T.L., Mutigulina E.P., Ivashkin V.T. Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2013;23(5):74–80 (In Russ.)].
 71. Hu Y., Zhu Y., Lu N.H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:168. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00168
 72. Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(4):310–8. DOI: 10.3949/ccjm.84a.14110
 73. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017. DOI: 10.1111/hel.12392
 74. Lu H., Zhang W., Graham D.Y. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1134–40.
 75. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Воронова Е.И., Гаранина Е.В., Гурикова И.А., Лосева М.Э. и др. Роль *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2020;2:19–22. [Khlynov I.V., Akimenko R.I., Voronova E.I., Garani-na E.V., Gurikova I.A., Loseva M.E., et al. Possible role of *Lactobacillus reuteri* for eradication of *Helicobacter pylori* in adults in real clinical practice. *Lechashchy vrach*. 2020;2:19–22 (In Russ.)].
 76. Алексеев С.А., Агеева Е.А. Сравнительная оценка эффективности 10-дневных схем эрадикации *Helicobacter pylori* инфекции (тройной и тройной с добавлением висмута трикалия дигидрата). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;4:62–65. [Alekseenko S.A., Ageeva E.A. Comparative evaluation of efficacy of 10-day regimens of *Helicobacter pylori* infection eradication (triple and triple with the addition bismuth tripotassium dicitrate). *Far East Medical J*. 2019;4:62–65 (In Russ.)]. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-4-62-65
 77. Белковец А.В., Курилович С.А., Юркова Т.А., Толкачева Н.Ю., Щербакова Л.В. Сравнительное исследование двух схем эрадикации *Helicobacter pylori* (с висмутом трикалия дигидратом и без него). *Фарматека*. 2019;26(2):61–7. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Tyurkova A., Tolkacheva N.Yu., Scherbakova L.V. Comparative evaluation of two *Helicobacter pylori* eradication schemes (with and without bismuth tripotassium dicitrate). *Farmateka*. 2019;26(2):61–7 (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2019.2.61-67
 78. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И., Григорьева Т.В., Хуснутдинова Д.Р., Булыгина Е.А. и др. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(1):46–53 [Safina D.D., Abdulkhakov S.R., Markelova M.I., Grigoryeva T.V., Khusnutdinova D.R., Bulygina E.A., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy and gut microbiota composition in patients with various diseases of upper gastrointestinal tract. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(1):46–53 (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53
 79. Gisbert J.P., Romano M., Gravina A.G., Solis-Muñoz P., Bermejo F., Molina-Infante J., et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):768–75. DOI: 10.1111/apt.13128

80. Yeo Y.H., Hsu C.C., Lee C.C., Ho H.J., Lin J.T., Wu M.S., et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):59–67. DOI: 10.1111/jgh.14462
81. Chang Y.L., Tung Y.C., Tu Y.K., Yeh H.Z., Yang J.C., Hsu P.I., et al. Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000472. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000472
82. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J.P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868–77.
83. Gao W., Zhang X., Yin Y., Yu S., Wang L. Different dose of new generation proton pump inhibitors for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211030397. DOI: 10.1177/20587384211030397
84. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2013;8:e62162.
85. Jung Y.S., Kim E.H., Park C.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):106–14. DOI: 10.1111/apt.14130
86. Shinozaki S., Kobayashi Y., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Lefor A.K., Yamamoto H. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319–25. DOI: 10.1159/000504939
87. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
88. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
89. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8 (In Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
90. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J. Jr., Klein P.D., et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493–6.
91. Kim B.J., Lee H., Lee Y.C., Jeon S.W., Kim G.H., Kim H.S., et al. Ten-Day Concomitant, 10-Day Sequential, and 7-Day Triple Therapy as First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Nationwide Randomized Trial in Korea. *Gut Liver*. 2019;13(5):531–40. DOI: 10.5009/gnl19136
92. Минушкин О., Зверков И., Володин Д., Иванова О., Шулешиова А. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;5:67–9. [Minushkin O., Zverkov I., Volodin D., Ivanova O., Shuleshova A. Effektivnost' preparata «Pilobakt AM» v eradikatsionnoi terapii yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. *Vrach*. 2008;5:67–9 (In Russ.).]
93. McFarland L.V., Malfertheiner P., Huang Y., Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. *World J Meta-Anal*. 2015;3(2):97–117. DOI: 10.13105/wjma.v3.i2.97
94. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., Wan L.Y., Ai Y.W. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019; 24 (5): e12651. DOI: 10.1111/hel.12651
95. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(4):546–61. DOI: 10.1177/2050640615617358
96. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
97. Szajewska H., Horvath A., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1237–45. DOI: 10.1111/apt.13214
98. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
99. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
100. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–53. DOI: 10.4321/s1130-01082013000800002
101. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespe C., Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-04305
102. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095
103. Cárdenas P.A., Garcés D., Prado-Vivar B., Flores N., Fornasini M., Cohen H., et al. Effect of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1365–72. DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3
104. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., Nejari F., Berrada R., Berrag S., et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):639–45. DOI: 10.1007/s00228-019-02625-0
105. Han Z., Li Y., Kong Q., Liu J., Wang J., Wan M., et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(6):e12930. DOI: 10.1111/hel.12930
106. Mori H., Suzuki H. Update on quinolone-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2020;26(15):1733–44. DOI: 10.3748/wjg.v26.i15.1733

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, 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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» (НМИЦПМ) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: drapkina_o_m@staff.sechenov.ru;
drapkina@bk.ru;
101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»; директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета; президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1 bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Tatyana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc.Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Igor V. Maev — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, blg. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Director of FSBI National medical research center of preventive medicine of the Russian Ministry of Health.
Contact information: drapkina_o_m@staff.sechenov.ru;
drapkina@bk.ru;
101000, Moscow, Petroverginskiy lane, 10, bld. 3.

Roman S. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS), rector, Smolensk State Medical University, director, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
Contact information: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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, Казань, ул. Кремлевская, д. 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.
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 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.
Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Assoc. Prof., Department (Chair) of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.
Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlyovskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.
Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, str. Muravyov-Amurskogo, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of general medical practice and family medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

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, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Минздрава Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, декан Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

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

Natalya N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Therapy; Smolensk State Medical University.
Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskaya str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Irina L. Klyaritskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Centre, Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

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

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Therapy, Dean of Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.
Contact information: aiman-ss@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.
Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tkachev@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

Ульянин Анатолий Игоревич — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

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

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Aleksandr V. Tkachev — Doc. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University.

Contact information: tkachev@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky per., 29.

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Поступила: 25.11.2022 Принята: 23.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022

Submitted: 25.11.2022 Accepted: 23.12.2022 Published: 30.12.2022



Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Tatiana L. Lapina^{1,*}, Igor V. Maev², Oxana M. Drapkina³, Roman S. Kozlov⁴, Arkadiy A. Sheptulin¹, Aleksandr S. Trukhmanov¹, Sayar R. Abdulkhakov^{5,6}, Olga P. Alekseeva⁷, Sergey A. Alekseenko⁸, Dmitry N. Andreev², Dmitry S. Bordin^{2,9,10}, Natalya N. Dekhnich⁴, Irina L. Klyaritskaya¹¹, Natalia V. Korochanskaya¹², Marina F. Osipenko¹³, Elena A. Poluektova¹, Aiman S. Sarsenbaeva¹⁴, Vladimir I. Simanenko¹⁵, Aleksandr V. Tkachev¹⁶, Anatoly I. Ulyanin¹, Igor B. Khlynov¹⁷, Vladislav V. Tsukanov¹⁸

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, the Russian Federation

⁴ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁵ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁷ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹⁵ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: bring to the attention of practitioners indications for anti-Helicobacter therapy, methods and procedure for diagnostics and eradication therapy of *H. pylori* infection.

Key points. Chronic gastritis caused by *H. pylori* infection, including asymptomatic persons, may be considered as an indication for eradication therapy of *H. pylori* as etiological therapy and opportunistic screening for gastric cancer prevention. Indications, for obligatory anti-Helicobacter therapy include peptic ulcer, gastric MALT lymphoma, early gastric cancer (EGC) with endoscopic resection. *H. pylori* primary diagnostics methods include ¹³C-urea breath test, *H. pylori* stool antigen lab test, rapid urease test and serological method. The serological method cannot be used after anti-Helicobacter therapy.

In Russia *H. pylori* strains' resistance to clarithromycin does not exceed 15 % in most regional studies. The first line therapy for *H. pylori* infection eradication is the standard triple therapy including a proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin, enhanced with bismuthate tripotassium dicitrate. A classic four-component therapy based on bismuthate tripotassium dicitrate or quadrotherapy without bismuth drug products which includes PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole, may be used as alternative to the first line eradication therapy. The standard triple therapy may be prescribed for 14 days only in those regions, where it has been proven to be effective.

Quadrotherapy with bismuthate tripotassium dicitrate is also used as main second line therapy in case of standard triple therapy, bismuth enhanced standard triple therapy or combined therapy failure. Another second line therapy includes PPI, levofloxacin and amoxicillin, to which a bismuth-containing drug product may be added. The third line therapy is selected individually based on previously used treatment settings.

Conclusion. In each case of *H. pylori* infection the decision for eradication therapy should be made, which is especially relevant as eradication of *H. pylori* has been recognized as an effective measure for the prevention of gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, gastric MALT lymphoma, *H. pylori* eradication therapy, ¹³C-urea breath test, rapid urease test

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Dekhnich N.N., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Osipenko M.F., Poluektova E.A., Sarsenbaeva A.S., Simanenkov V.I., Tkachev A.V., Ulyanin A.I., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, Т.Л. Лапина^{1,*}, И.В. Маев², О.М. Драпкина³, Р.С. Козлов⁴, А.А. Шептулин¹, А.С. Трухманов¹, С.Р. Абдулхаков^{5,6}, О.П. Алексеева⁷, С.А. Алексеев⁸, Д.Н. Андреев², Д.С. Бордин^{2,9,10}, Н.Н. Дехнич⁴, И.Л. Кляритская¹¹, Н.В. Корочанская¹², М.Ф. Осипенко¹³, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Сарсенбаева¹⁴, В.И. Симаненков¹⁵, А.В. Ткачев¹⁶, А.И. Ульянин¹, И.Б. Хлынов¹⁷, В.В. Цуканов¹⁸

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, Симферополь, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

¹⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁸ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель: ознакомить практикующих врачей с показаниями к проведению антигеликобактерной терапии, методами и порядком диагностики и эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Основное содержание. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе у бессимптомных лиц, может рассматриваться как показание к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* в качестве этиотропного лечения и оппортунистического скрининга для профилактики рака желудка. Показаниями для обязательного проведения антигеликобактерной терапии служат язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома желудка, ранний рак желудка с эндоскопической резекцией. В качестве методов первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом, быстрый уреазный тест и серологический метод. Серологический метод после проведения антигеликобактерной терапии неприменим.

Показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превосходят 15 % в большинстве региональных исследований. Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин, усиленная висмута трикалия дицитратом. Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата или квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол. Стандартную тройную терапию следует назначать продолжительностью 14 дней только в регионах, где ее эффективность доказана. Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии, стандартной тройной терапии, усиленной висмутом, или сочетанной схемы. Другая схема терапии второй линии включает ИПП, левофлоксацин и амоксициллин, к которой может быть добавлен препарат висмута. Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения.

Заключение. В каждом случае обнаружения *H. pylori* целесообразно решить вопрос о проведении эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, язвенная болезнь, MALT-лимфома желудка, эрадикационная терапия *H. pylori*, дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, быстрый уреазный тест

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Ульянин А.И., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(6):72–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93>

Terms and definitions

***Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** is a helical gram-negative bacteria that colonizes the gastric mucous membrane, being an etiological factor of chronic gastritis.

Gastritis is an inflammatory disease of gastric mucosa.

Chronic gastritis is a group of chronic conditions morphologically characterized with persistent inflammatory infiltrate and disturbed cellular renewal with the development of intestinal metaplasia, atrophy and epithelial dysplasia in gastric mucosa.

***H. pylori* eradication therapy** means treatment aimed at eradication of *H. pylori* infection.

1st line eradication therapy is the scheme of *H. pylori* infection eradication that is prescribed in the first instance.

2nd line eradication therapy is the scheme of eradication that is prescribed at failure of the 1st line therapy *H. pylori*.

1. Brief information on the disease or condition (group of diseases or conditions)

1.1. Definition

***Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** is a helical gram-negative bacteria that colonizes the gastric

mucous membrane, being an etiological factor of chronic gastritis.

Gastritis is an inflammatory disease of gastric mucosa. There are two main types of gastritis: acute and chronic. Chronic gastritis is a group of chronic conditions morphologically characterized with persistent inflammatory infiltrate and disturbed cellular renewal with the development of intestinal metaplasia, atrophy and epithelial dysplasia in gastric mucosa.

1.2. Etiology and pathogenesis

The *Helicobacter pylori* bacteria that colonizes gastric mucosa is an etiological factor of gastritis. Establishment of *H. pylori* etiological roles has made gastritis a clearly defined and clinically significant nosological unit, i.e. a disease with the known cause, stages of pathogenetic development, definite prognosis and finally determined possibilities of etiotropic therapy. B.J. Marshall and J.R. Warren, who were able to isolate the culture of previously unknown gram-negative microorganism from human gastric biopsy material, in their first publication discovering a large-scale research of *H. pylori* associated this bacteria with infiltration of epithelium and own mucous membrane layer with polymorphonuclear leukocytes in addition to lymphoplasmacytic infiltration [1]. *H. pylori*'s ability to colonize gastric mucosa and cause acute and then chronic gastritis was perfectly supported with self-infecting experiments, independently conducted by B. Marshall (1985) and A. Morris (1987). Animal experiments greatly contribute to pathogenetic study of *H. pylori*: models capable of reproducing *Helicobacter*-associated gastritis and some other *H. pylori*-associated diseases, include mice, Mongolian gerbilles, Guinea pigs, gnotobiotic pigs and primates [2]. A Mongolian gerbille model was used to reproduce the gastric carcinogenesis paradigm (the Correa cascade): chronic inflammation caused by *H. pylori*, intestinal metaplasia, atrophy, dysplasia/intraepithelial metaplasia and invasive adenocarcinoma. Various authors were able to reproduce gastritis in humans following volunteers deliberately infected with *H. pylori* culture [2, 3].

A vast number of factors facilitates gastric mucosa colonization by and survival of *H. pylori* in a special gastric environment. Urease, an enzyme that catalyzes the hydrolysis of urea, forming ammonium and carbon dioxide, is essential for acid neutralization around the microorganism. Cilia allow the bacteria moving in a target way in a layer of mucus above epithelium. Other bacterial enzymes may cause mucin degradation. About 10 % of *H. pylori* come to a direct contact with epithelium. *H. pylori* adhesion to epithelial cells

is a complex process, in which a number of surface proteins take part. For instance, BabA (blood group antigen binding adhesin) — adhesin that binds to Le^b-blood group antigens on epithelial cells; this adhesin gene allele, *babA2*, is closely associated with gastric ulcer and gastric cancer development in certain populations [2, 4].

There is a “pathogenicity island”, *cag PAI*, in the bacterium's genome, which marker is *cagA* gene, i.e. *cytotoxin-associated gene A*. This gene is found in 50–70 % of *H. pylori* strains. Certain proteins coded by *cag PAI* are used to form type IV secretory system of the bacteria, which helps *H. pylori* when connecting to a gastric epithelial cell to introduce *CagA*, the peptidoglycane and possibly other of its molecules into a host cell. In an epithelial cell, *H. pylori*'s proteins activate several signal paths resulting in the host cell's cytoskeleton changes, disturbance of intercellular contacts, modification of proliferation and apoptosis, as well as an anti-inflammatory effect. Gastric epithelial cells respond to presence of *H. pylori* with the release of IL-8 and chemokine expressed and excreted by T-cells upon activation (RANTES) triggering an active inflammatory reaction in the mucous membrane. About 50 % of *H. pylori* strains excrete a highly immunogenic protein, vacuolating cytotoxin A (VacA) that causes *in vitro* vacuolization of cells and is associated with inflammation and apoptosis *in vivo*, respectively [2, 4]. Thus, *H. pylori* colonization maintains inflammatory infiltrate persistence in the gastric mucous membrane. *H. pylori*-induced inflammation results in atrophy, i.e. irreversible loss of gastric glands with their replacement by fibrous tissue or metaplastic epithelium. Atrophic gastritis, especially with gastric body damage and hypoacidity, has been proven to be a risk factor for gastric adenocarcinoma [2, 5–8].

Chronic *Helicobacter* gastritis is an underlying disease for a number of *H. pylori*-associated conditions, including gastric cancer [3, 5].

1.3. Epidemiology

Based on the data of large epidemiological studies for 2004–2012, *H. pylori* infection was found in 65–92 % of adult patients in various regions of the Russian Federation [9]. A trend of decrease in the number of infected people in the population has been observed in recent years. *H. pylori* prevalence according to the results of ¹³C-urea breath test in people without previous eradication therapy ($n = 6480$) was 38.8 % (41.8 % in 2017, 36.4 % in 2019, $p < 0.0001$). In 2019 the lowest prevalence was registered in the Ural Federal District (32,7 %), the highest one was registered in the South Federal District

(52.7 %). Significant reduction of *H. pylori* prevalence in 2019 compared to 2017 was revealed only in the Central, North-Western, Volga and Ural Federal Districts, while it remained the same in other regions. The lowest prevalence of *H. pylori* was established in the age group below 18 years (20.2 %), and the highest one in the group aged 41–50 years (43.9 %). In 2017 *H. pylori* prevalence was significantly higher than in 2019 in all age groups ($p < 0.05$) (except for children below 18 and above 70 years, where similar values were found during both study periods) [10].

Prevalence of *H. pylori* in our country complies with the reduction of gastric ulcer and cancer incidence. Incidence of gastroduodenal ulcer in 2010 was 1047.0 per 100,000 of population, and in 2020 it was 740.8 per 100,000 of population [11]. In 2010 gastric cancer incidence was 28.3 per 100,000 of population, and in 2020 it was 21.89 per 100,000 of population. The average annual incidence reduction rate was 1.56 %, and 14.37 % for 10 years [12].

1.4. ICD-10 Coding

A number of diseases is associated with *H. pylori* infection; that determines the need for *H. pylori* to be diagnosed and treated. These recommendations provide indications to anti-Helicobacter therapy in various clinical situations below.

Gastritis and duodenitis (K29)

Gastric ulcer (K25)

Duodenal ulcer (K26)

Dyspepsia (K30)

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue [MALT-lymphoma] (C88.4)

Iron deficiency anemia, unspecified (D50.9)

Other primary thrombocytopenias (D69.4)

1.5. Classification

This section is not applicable to Clinical recommendations on *H. pylori* diagnostics and treatment.

1.6. Clinical presentation

H. pylori infection is not always accompanied with clinical symptoms, and the symptoms are not specific. Dyspepsia includes such symptoms as epigastric pain or burning, the sense of epigastric fullness, the feeling of early saturation. Chronic gastritis characterized with certain morphological mucosa alternations rarely causes symptoms, including those of dyspepsia. However, clinical symptoms found in certain patients with dyspepsia may be caused by chronic *H. pylori*-associated gastritis supported with their persistent elimination after eradication of an infectious agent. Dyspepsia associated with *H. pylori* and chronic gastritis was suggested to be reviewed as

an independent clinical form in the report of Kyoto Consensus. To the contrary, persistence of dyspeptic symptoms, despite successful eradication therapy of *H. pylori*, is considered to be a manifestation of the functional disease, i.e functional dyspepsia [6, 7, 9].

2. Diagnosis of a disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications to the use of diagnostic methods

2.1. Primary Diagnostic

• Reference *H. pylori* diagnostics methods should be used for primary diagnostics in all patients, including ^{13}C -urea breath test and monoclonal *H. pylori* stool antigen lab test [13, 14].

Class of recommendations A (Level of evidence 1).

Comments: Best *H. pylori* infection primary diagnostics methods are non-invasive (require no oesophagogastroduodenoscopy) ^{13}C -urea breath test and monoclonal *H. pylori* stool antigen test. According to Cochrane review and meta-analysis, sensitivity of ^{13}C -urea breath test is 94 % (CI 95 %: 0.89–0.97), and *H. pylori* stool antigen test is 83 % (CI 95 %: 0.73–0.90) with specificity of 90 % [13].

• Rapid urease test with collection of the biopsy material from the antrum and the gastric body [15–18] or PCR with gastric biopsy material [19–21] may be recommended as the primary diagnostics method to patients with indications to oesophagogastroduodenoscopy.

Class of recommendations B (Level of evidence 2).

Comments: The rapid urease test may serve as the primary diagnostics method when performing EGDS. When endoscopic methods are used for *H. pylori* diagnostics, at least 2 biopsy samples are collected from the gastric body and 1 sample from the antrum [15–18]. Rapid urease test has sensitivity from 85 % to 95 %, specificity from 95 % to 100 % [19]. The biopsy material previously placed in the medium of rapid urease test may be used for *H. pylori* PCR diagnostics [20, 21].

Comments: It should be considered that treatment with proton pump inhibitors (PPI) may lead to false-negative results of most diagnostic tests [6, 9, 22, 23]. PPIs are recommended to be discontinued at least 2 weeks prior to diagnostics [6, 9]. Antibiotics and bismuth drug products should be discontinued at least 4 weeks prior to diagnostic tests [6].

• Serologic analysis for anti-*H. pylori* IgG antibodies may be recommended for certain patients,

including in case of decreased bacterial colonization of the gastric mucous membrane, e.g., after recent administration of antibacterial medicines, in case of ulcerous bleeding, or atrophic gastritis, as the means of primary infection diagnostics [13, 24].

Class of recommendations B
(Level of evidence 3).

2.2. Diagnostics following the course of *H. pylori* eradication therapy

- ¹³C-urea breath test [13, 14] or *H. pylori* stool antigen lab test [13, 25] is recommended for all patients to assess efficacy of the eradication therapy received at least 4 weeks after completion of anti-*Helicobacter* therapy course or after completion of therapy with anti-secretory drugs or bismuthate tripotassium dicitrate [6, 13].

Class of recommendations A
(Level of evidence 1).

- Serological methods of anti-*H. pylori* antibodies detection are not recommended for use to assess effectiveness of the eradication therapy received, since those are not applicable in this situation [6, 13].

Class of recommendations B
(Level of evidence 3).

- Where reference diagnostics methods are unavailable, it is appropriate to combine available diagnostic tests or (where methods of bacterial detection directly in the gastric mucosa biopsy sample, i.e. bacteriological, morphological, and rapid urease test, are used) to study at least two biopsy samples from the gastric body and one antrum sample [9, 15–18].

Class of recommendations B
(Level of evidence 3).

*Comments: For eradication control to be performed no earlier than in 4 weeks following completion of the eradication therapy, the best suitable methods are ¹³C-urea breath test or *H. pylori* stool antigen test [13]. To avoid false-negative results, PPI should be discontinued at least 2 weeks prior to the expected control test, while any anti-bacterial drugs or bismuthate tripotassium dicitrate should be discontinued 4 weeks prior to the scheduled control test [6].*

3. Treatment, including drug and non-drug treatment, diet treatment, pain relief, medical indications and contraindications to use of treatment methods.

3.1. Indications for eradication therapy of *H. pylori* infection

- Eradication therapy is recommended for all patients with chronic gastritis, who tested positive for *H. pylori*, as etiologic treatment [26–32].

Class of recommendations B
(Level of evidence 2).

- Eradication therapy is recommended for all patients with atrophic gastritis, who tested positive for *H. pylori*, to prevent from atrophy progression [33–35].

Class of recommendations A
(Level of evidence 2).

*Comments: *H. pylori* is an etiological factor of chronic gastritis. The eradication therapy of the infection makes it possible to recover from non-atrophic gastritis that is accompanied by well-studied histological changes: epithelial and proper mucous membrane infiltration with polymorphonuclear leukocytes is eliminated at an early stage, infiltration with lymphocytes and plasma cells is reduced at quite an early terms however it does not disappear completely for more than a year after eradication; lymphoid follicles also remain for more than a year after etiological treatment, however their count decreases [26–32]. Based on results of several meta-analyses, it was established that eradication therapy of *H. pylori* resulted in regression or at least stabilization of mucosa atrophy in the gastric body and antrum, however this may help to achieve only stabilization, but not reverse development of intestinal metaplasia [30, 33–35].*

- All persons with *H. pylori* infection, in the absence of contraindications, are recommended to undergo eradication therapy to prevent gastric cancer [8, 36–41].

Class of recommendations A
(Level of evidence 2).

*Comments: Eradication of *H. pylori* infection is recognized as the main method of prevention of gastric cancer, the effectiveness of which has been proven in a number of population-based studies and meta-analyses [36–40]. In a meta-analysis of 7 RCTs that included 8323 people *H. pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer compared with people who did not receive eradication therapy, with relative risk 0.54 (95 % CI 0.40–0.72; NNT = 72), as well as mortality from gastric cancer with relative risk 0.61 (95 % CI 0.40–0.92; NNT = 135) [37].*

- *H. pylori* eradication therapy is recommended for all patients who have undergone endoscopic resection of adenoma/early gastric cancer to prevent metachronous gastric cancer [37, 41–44].

Class of recommendations B
(Level of evidence 1).

Comments: A decrease in the incidence of metachronous gastric cancer in patients after

H. pylori eradication compared with the group with persistent infection has been proven in RCTs and meta-analyses [37, 41–44]. Thus, in a meta-analysis of 3 studies, including 1841 patients with endoscopic resection of epithelial dysplasia / neoplasia, eradication therapy reduced the incidence of gastric cancer with a relative risk index of 0.49 (95 % CI 0.34–0.70, NNT = 21) [37].

- Eradication therapy is recommended for all patients with ulcer relapse who tested positive for *H. pylori* for ulcer healing [45].

Class of recommendations A
(Level of evidence 1).

Comments: Based on the meta-analysis data, eradication therapy of *H. pylori* was superior than anti-secretory drugs for duodenal ulcer healing (34 studies; relative risk (RR) of ulcer persistence is 0.66 (95 % CI 0.58–0.76)) [45].

- Eradication therapy is recommended for all patients with ulcer who tested positive for *H. pylori* in order to prevent relapse [45, 46].

Class of recommendations A
(Level of evidence 1).

Comments: The meta-analysis summarizing results of 5 randomized controlled studies, demonstrated that in the population of patients with ulcers complicated with perforation eradication therapy significantly reduced the risk of relapse within one year after defect closure (RR 1.49; 95 % CI 1.10–2.03) [46]. According to Cochrane meta-analysis, eradication therapy of *H. pylori* compared to no such treatment significantly reduced relapses of duodenal ulcer (27 studies; RR 0.20, 95 % CI 0.15–0.26) and gastric ulcer relapses (12 studies; RR 0.31, 95 % CI 0.22–0.45) [45].

- Eradication therapy is recommended for all patients with ulcer complicated with gastro-intestinal bleeding with positive test results for *H. pylori* to prevent recurrent bleeding [47].

Class of recommendations A
(Level of evidence 1).

Comments: The meta-analysis included seven studies with 578 patients in total: mean percentage of recurrent bleeding in the group of *H. pylori* eradication therapy was 2.9 %, while it was 20 % in the group without eradication therapy and without subsequent continuous maintenance anti-secretory therapy (odds ratio 0.17; 95 % CI 0.10–0.32; number needed to treat (NNT) was 7, 95 % CI 5–11). Another meta-analysis included three studies with 470 patients in total: mean percentage of recurrent bleeding in the group of *H. pylori* eradication therapy was 1.6 %, while it was 5.6 % in the group without eradication therapy, but with continuous maintenance

anti-secretory therapy (odds ratio 0.25; 95 % CI 0.08–0.76; NNT was 20, 95 % CI 12–100) [47].

- Eradication therapy of *H. pylori* is recommended to all patients with unexamined dyspepsia, who tested positive for *H. pylori*, to recover from dyspepsia and to diagnose functional dyspepsia [48].

Class of recommendations A
(Level of evidence 1).

Comments: According to the systematic review of assessment of *H. pylori* eradication therapy efficacy in treatment of functional dyspepsia, analysis of 29 clinical studies with 6781 patients demonstrated that eradication therapy was significantly more effective in elimination (number needed to treat (NNT) 14 (95 % CI 11–21)) or reduction (NNT 9 (95 % CI 7–17)) of dyspepsia complaints. Therefore, a positive effect of anti-*Helicobacter* therapy in patients with functional dyspepsia has been proven to be statistically significant, but slight [48]. The report of Kyoto Consensus on *Helicobacter* gastritis has legalized the term of “*H. pylori*-associated dyspepsia”, and such form of dyspepsia is considered as a distinct entity [7]. Symptoms in *H. pylori*-infected patients with dyspepsia may be caused by *Helicobacter* gastritis where successful eradication is followed by persistent remission. If dyspepsia remains after etiologic treatment of bacterial gastritis, functional dyspepsia should be diagnosed [7].

- Eradication therapy of *H. pylori* is recommended to patients, who continuously take aspirin or whose long-term therapy will be supplemented with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and who are at greater risk of ulcer formation [48–50].

Class of recommendations B
(Level of evidence 2).

Comments: Anti-*Helicobacter* treatment reduces the risk of uncomplicated and complicated gastroduodenal ulcers while using NSAIDs and aspirin, including low doses of aspirin [48–50]. However, *H. pylori* eradication alone does not eliminate completely the risk of gastroduodenal ulcers and complications thereof, in the first instance, bleeding in patients already taking NSAIDs [48–50].

- Eradication therapy of *H. pylori* is recommended to patients with chronic *Helicobacter* gastritis in case of long-term use of proton pump inhibitors (PPI) [27, 51–53].

Class of recommendations A
(Level of evidence 1).

Comments: Under the conditions of drug-induced intra-gastric pH increase during treatment with PPI, *H. pylori* migrates from the antrum

to the gastric body with subsequent gastritis progression in the gastric body. Eradication of *H. pylori* infection helps to reduce severity of such gastric alternations irrespectively of continuation of acid-suppressive therapy [27, 51–53]. In the systematic review the risk of body atrophy was higher in *H. pylori*-positive persons compared to *H. pylori*-negative (odds ratio 11.45; CI 95 %: 6.25–20.99; $p < 0.00001$) where PPI treatment continued for more than 3 years [52].

- Eradication therapy of *H. pylori* is recommended to patients with gastric MALT lymphoma as an initial therapy course. Eradication of *H. pylori* may be also appropriate in patients without established *H. pylori* infection, as well as at late disease stages [6, 54–56].

**Class of recommendations A
(Level of evidence 1).**

Comments: Anti-Helicobacter therapy has been recognized to be effective initial treatment of localized gastric MALT lymphoma in *H. pylori*-positive patients that may lead to tumor regression and its long-term control in most patients [54]. The meta-analysis demonstrated recovery from lymphoma after eradication therapy in 30 % of patients without established *H. pylori* [55, 56]. Assessment of anti-Helicobacter therapy and initiation of the repeated treatment course where necessary are included in the MALT lymphoma management scheme [57]. Forwarding a patient to the specialized oncological institution for subsequent follow-up is mandatory [9].

- *H. pylori* eradication therapy is recommended to patients with autoimmune thrombocytopenia and iron deficiency anemia to normalize blood parameters [58, 59].

**Class of recommendations A
(Level of evidence 1).**

Comments: The systematic review that included 25 studies (1555 adult patients) demonstrated a trend to increased thrombocyte count following recovery from *H. pylori* [58]. The incidence of iron deficiency anemia in *H. pylori*-positive persons is significantly higher than in non-infected people; the meta-analysis of 7 studies showed increased ferritin (but not hemoglobin) level after completion of eradication therapy of *H. pylori* combined with iron-containing drug products compared to iron-containing drug products alone [59].

3.2. First line eradication therapy of *H. pylori*

Resistance to antibiotics is believed to be the main reason of *H. pylori* eradication failure [60]. Maastricht Consensus VI EHMSG recommends

routine tests for susceptibility to antibiotics (molecular or via inoculation) even before initiation of the first line therapy to make sure that antibiotics will be effective [6]. At the same time, it is emphasized that the global use of the strategy involving determination *H. pylori* antibiotic susceptibility is yet to be introduced to the routine clinical practice [6].

Clinical Practice Guidelines of the Gastroenterological Association are based on the empirical selection of the effective eradication therapy regimen. According to the concept of V.T. Ivashkin, the RAS Academician, *in vitro* data on resistance to antibiotics obtained should be interpreted very carefully in assessment of the multi-component anti-Helicobacter therapy efficacy, including PPI, that significantly changes gastric pH and bacterial activity. Influence of gastric pH on susceptibility of *H. pylori* to antibacterials has not been studied. Therapy success depends on such characteristics of the eradication therapy being initiated as selection of medicinal products, in particular, PPI, doses and frequency of administration during the day, including regarding food intake, specific dosage form and treatment duration [61].

The meta-analysis by M. Espada et al. that included 54 studies was dedicated to eradication therapy efficacy initiated based on established antibiotic susceptibility of *H. pylori* (number of patients 6705) and treatment regimens selected empirically ($n = 7895$) [62]. Testing results did not show that eradication efficacy based on *H. pylori* antibiotic susceptibility assessment was higher than empirical treatments neither in general, nor when only randomized controlled studies were included, or when culture-based methods were used to assess resistance to antibiotics, or for the purpose of repeated anti-Helicobacter treatment. Several advantages of the approach based on antibiotic resistance determination were shown for the first line eradication therapy — relative risk (RR) 1.15; CI 95 %: 1.11–1.20; I²: 79 %. However, the difference in efficacy for empirical four-component treatments (with bismuth-based drugs or without them, without assessment of CYP2C19 gene polymorphism was insignificant. Therefore, the meta-analysis does not support advantage of the eradication therapy initiated based on determination of *H. pylori* susceptibility to antibiotics neither for the first line therapy, nor for treatment after the first line therapy failure [62].

Data on *H. pylori* susceptibility to antibiotics in the Russian Federation are presented in the meta-analysis of domestic studies for 10 years [63]. Resistance of *H. pylori* to clarithromycin was 10.39 % (CI 95 % 7.103–14.219), metronidazole — 33.95 % (CI 95 % 15.329–55.639),

amoxicillin — 1.35 % (CI 95 % 0.281–3.202), levofloxacin — 20.0 % (CI 95 % 12.637–28.574), tetracycline — 0.98 % (CI 95 % 0.353–2.163). Double resistance to clarithromycin and metronidazole was registered in 2.37 % (CI 95 % 1.136–4.345) [63]. Therefore, on the one hand, most data available in the Russian Federation still demonstrate low resistance of *H. pylori* to clarithromycin (less than 15 %), on the other hand, it should be noted that antibiotic resistance levels are not known in most regions. Unavailability of data on *H. pylori* resistance to antibiotic for a certain region is not the reason to refuse from initiation of anti-Helicobacter therapy, since therapy strategy is based on empirical modulation of any treatment regimen.

- One of the following therapies (optionally) should be initiated in all patients, who tested positive for *H. pylori* infection with indications for eradication therapy as the first line eradication therapy ensuring high percentage of infection eradication:

- standard triple therapy including PPI (at a standard dose twice a day), clarithromycin (500 mg twice a day) and amoxicillin (1000 mg twice a day) enhanced with bismuthate tripotassium dicitrate (120 mg 4 times a day or 240 mg twice a day) for 14 days [64, 65]

or

- classic four-component therapy with bismuthate tripotassium dicitrate (120 mg 4 times a day) combined with PPI (at a standard dose twice a day), tetracycline (500 mg 4 times a day) and metronidazole (500 mg three times a day) for 10 or 14 days [66–68]

or

- quadrotherapy without bismuth-based drugs that includes the standard triple therapy (PPI at a standard dose twice a day), amoxicillin (at a dose of 1000 mg twice a day), clarithromycin (500 mg twice a day) enhanced with metronidazole (500 mg 3 times a day) for 14 days [68].

Class of recommendations A (Level of evidence 1).

*Comments: Empirical selection of the first line eradication therapy without determination of *H. pylori* susceptibility to antibiotics is based on the therapy with the greatest proven efficacy. Adding bismuthate tripotassium dicitrate to the standard triple therapy significantly increases achievement of recovery from infection at the level exceeding 90 % of cases according to the data of European Registry on the management of Helicobacter pylori infection [65]. According to the meta-analysis by S.W. Ko et al., enhancement of the standard triple therapy with bismuthate tripotassium dicitrate increases*

*efficacy with the odds ratio of 2.81 (95 % CI 2.03–3.89), including in case of established *H. pylori* resistance to clarithromycin [64]. The classic four-component therapy based on bismuthate tripotassium dicitrate continues demonstrating eradication efficacy in more than 90 % of cases, according to both European Registry data [66] and data of meta-analyses [67, 68]. Quadrotherapy without bismuth-based drug products or a concomitant therapy including PPIs and a combination of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole is non-inferior compared to classic quadrotherapy according to the meta-analysis data [68]. In fact, a concomitant therapy is the standard triple therapy enhanced with metronidazole [9].*

- Standard triple therapy should be initiated in patients, who tested positive for *H. pylori* infection with indications for eradication therapy as the first line eradication therapy in regions where its effectiveness is proven for the duration of 14 days [69].

Class of recommendations A (Level of evidence 1).

*Comments: According to the data of European Registry, the standard triple therapy for 7 days results in successful eradication in 82.7 %; 10 days in 84.2 %; 14 days in 86.2 % [66]. Cochrane meta-analysis of 45 randomized, parallel group, controlled studies demonstrates higher percentage of *H. pylori* eradication as a result of the triple therapy when its duration is increased from 7 to 14 days (72.9 % vs 81.9 %), and the relative risk (RR) of *H. pylori* persistence is 0.66 (95 % CI 0.60–0.74), NNT is 11 (95 % CI 9–14). A significant effect was observed when PPIs were combined with clarithromycin and amoxicillin (34 studies, RR 0.65; 95 % CI 0.57–0.75; NNT 12, 95 % CI 9–16). Significantly greater *H. pylori* eradication success is seen when the triple therapy duration is increased from 7 to 10 days (24 studies, 75.7 % vs 79.9 %); RR 0.80, 95 % CI 0.72–0.89; NNT 21, 95 % CI 15–38) and from 10 to 14 days (12 studies, 78.5 % vs 84.4 %; RR 0.72, 95 % CI 0.58–0.90; NNT 17, 95 % CI 11–46); especially for PPIs combined with clarithromycin and amoxicillin when the duration is increased from 7 to 10 days (17 studies, RR 0.80, 95 % CI 0.70–0.91) and from 10 to 14 days (10 studies, RR 0.69, 95 % CI 0.52–0.91) [69].*

3.3. Measures aimed at improvement of efficacy of *H. pylori* eradication therapy

Clinical Guidelines of Russian Gastroenterological Association for *H. pylori* Infection Diagnostics and Treatment in Adults, 2018 [9], cover the measures

aimed at improvement of the eradication therapy effectiveness:

- increased duration of *H. pylori* eradication therapy up to 14 days;
- prescription of newer PPI, such as rabeprazole and esomeprazole;
- prescription of PPI at a high dose;
- inclusion of bismuthate tripotassium dicitrate in the *H. pylori* eradication therapy;
- inclusion of a probiotic in the *H. pylori* eradication therapy;
- inclusion of rebamipide in the *H. pylori* eradication therapy;
- increased patients' compliance to *H. pylori* eradication therapy.

Methods of anti-*Helicobacter* treatment improvement have been studied well [70–74]. It is clear that these measures should be universal and may be applied to any therapy line and combination of these may help to achieve the best result in a specific patient [9].

Increased duration of the standard triple therapy of *H. pylori* up to 14 days based on the meta-analysis data [60] is provided for in the recommendation above. Maastricht Consensus VI EHMSG provides for duration of 14 days for all eradication regimens [6].

The necessity to add bismuthate tripotassium dicitrate to the standard triple therapy supported in the meta-analysis [65] is provided in the recommendation above. Effectiveness of the standard triple therapy enhanced with bismuth-based drugs exceeds 90 % in the routine clinical practice according to Russian data [66, 75–78]. Addition of bismuth-based drugs to other eradication therapy regimens, including those with levofloxacin, also demonstrated high efficacy [79–81].

In addition to above mentioned methods, which increase efficacy of the eradication therapy, importance of proton pump inhibitors, rebamipide, probiotics and patient compliance measures should be considered.

- The dose of a proton pump inhibitor may be doubled in patients, who tested positive for *H. pylori* infection and with indications for eradication therapy, to improve anti-*Helicobacter* treatment efficacy [82].

Class of recommendations A (Level of evidence 1).

Comments: The meta-analysis demonstrated increased percentage of H. pylori eradication following administration of PPIs at high doses [82]. In the Clinical Guidelines of Russian Gastroenterological Association for H. pylori Infection Diagnostics and Treatment in Adults, 2018, preference was given to newer PPIs, i.e. rabeprazole and esomeprazole [9]. Specific

*properties found in rabeprazole (own anti-*Helicobacter* effect, mucins secretion activation in the gastric mucosa) may provide additional benefits for H. pylori eradication [9]. An attempt to demonstrate through the meta-analysis increased treatment efficacy based on the dose of rabeprazole and esomeprazole was not supported (85.3 % of successful therapy at high doses of PPIs and 84.2 % at usual doses of PPIs, OR 1.09 (95 % CI 0.86–1.37), P = 0.47) [83]. This may be resulted from inclusion in the meta-analysis of studies with low daily dose of rabeprazole (10 mg twice a day) accepted in several Asian countries [83]. High efficiency of rabeprazole and esomeprazole in *H. pylori* eradication barely depends on phenotypically determined variants of hepatic metabolism. The meta-analysis of 16 randomized controlled studies (n=3680) demonstrated decreased efficacy of the triple therapy with omeprazole and lansoprazole at standard doses in rapid PPI metabolizers, where efficacy of the triple therapy with rabeprazole and esomeprazole at standard doses was independent of CYP2C19 genetic polymorphism and did not decrease in rapid PPI metabolizers [84].*

- A potassium-competitive acid blocker may be initiated by patients, who tested positive for *H. pylori* infection and with indications for eradication therapy, to improve anti-*Helicobacter* treatment efficacy [85, 86].

Class of recommendations B (Level of evidence 2).

Comments: The meta-analysis by Y.S. Jung et al. demonstrated increased percentage of H. pylori eradication following the triple therapy with vonoprazan compared to the triple therapy with classic PPI [85]. The meta-analysis by S. Shinozaki et al. comparing efficacy of various second line eradication therapies also demonstrated benefit of the eradication therapy with vonoprazan [86].

- Rabamipide may be added to eradication treatments of patients, who tested positive for *H. pylori* infection and with indications for eradication therapy, to improve anti-*Helicobacter* treatment efficacy [87–89].

Class of recommendations A (Level of evidence 1).

Comments: 3 meta-analyses including 6, 11 and 6 randomized, controlled studies confirmed increased eradication frequency following rabeprazole inclusion in the treatment [87–89].

- Compliance with the prescribed treatment should be ensured for patients, who tested positive for *H. pylori* infection and with indications for eradication therapy [90, 91].

**Class of recommendations B
(Level of evidence 2).**

Comments: Compliance must be reviewed as the key success factor for *H. pylori* eradication therapy. In the controlled study it was shown that when more than 60 % of drugs prescribed were taken, infection eradication was 96 %, when less than 60 % of such drug were taken (low compliance) eradication was 69 % [90]. In a large-scale randomized, controlled study, eradication percentage decreased with low compliance (less than 80 % of prescribed drugs were taken) by 34 %, with persistence of *H. pylori* observed on 59 % of cases of non-compliant patients [91]. Recommendations of the World Gastroenterology Organization on *H. pylori* provide for measures on increase of patients' compliance with eradication therapy as adherence to quality practice. Patients must be informed of that successful eradication depends on compliance with the treatment regimen. Certain amount of time should be spent on consulting a patient explaining how to receive the complex medicinal therapy and to assess possible side effects of antibacterial therapy. The need of therapy completion and taking the total dose of prescribed drug products is of great importance. It is emphasized that written or graphical information on the method of complex eradication therapy use may be helpful for compliance [<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-russian-2021.pdf>]. A combined drug product for ulcer treatment containing a set of capsules and tablets of the standard triple therapy is registered in the Russian Federation: every strip (blisterless pack) that includes 2 capsules of omeprazole 20 mg, 2 tablets of clarithromycin 500 mg, 4 capsules of amoxicillin 500 mg, is for one day where morning and evening intakes are clearly distinguished. A ready-to-use set of drug products for eradication therapy helps to ensure the correct dose and stable administration frequency increasing patient's compliance, which serves as the basis for infection eradication in ulcer patients at the level exceeding 90 % achieved in the domestic study [92].

• Strain-specific probiotics with proven efficacy may be initiated by patients, who tested positive for *H. pylori* infection and with indications for eradication therapy to decrease incidence of adverse events, including antibiotic-associated diarrhea [93–102].

**Class of recommendations A
(Level of evidence 1).**

Comments: Certain single-strain and multi-strain probiotics have proven efficacy for

H. pylori eradication therapy [93–102]. Probiotics included in the anti-*Helicobacter* therapy are believed to reduce incidence of adverse events resulting in potential improvement of eradication efficacy [6].

The systematic review with the meta-analysis that summarized results of 42 RCTs showed that the risk of antibiotic-associated diarrhea in patients taking probiotics was significantly lower than in patients not taking these products (RR = 0.35; 95 % CI 0.27–0.47, $p < 0.00001$) or taking placebo during antibacterial treatment (RR = 0.69, 95 % CI 0.60–0.80, $p < 0.00001$). The review also presents data of the meta-analysis of 7 RCTs dedicated to probiotic use combined with antibiotics in the course of *H. pylori* eradication, where significant reduction of the risk of antibiotic-associated diarrhea by 45 % was observed (RR = 0.55; 95 % CI 0.41–0.73; $P < 0.0001$) [97].

According to data of Cochrane review with the meta-analysis of 31 RCTs, probiotics also reduce the risk of *C. difficile*-associated diarrhea by 60 % (RR = 0.40; 95 % CI 0.30–0.52) compared to placebo or in absence of probiotic support [102].

A controlled study demonstrated that inclusion of *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) CNCM I-745 probiotic in a three-component eradication therapy at a dose of 750 mg daily for the whole period of treatment significantly reduced the number of side effects related to the therapy received compared to the control group (5.3 ± 3.0 vs 9.0 ± 3.1 , $P = 0.028$) [103]. *H. pylori* eradication in the group of patients receiving *S. boulardii* CNCM I-745 at a dose of 500 mg daily was significantly superior to that in control subjects (86.0 % and 74.7 %, respectively; $p = 0.02$). Eradication-related side effects, including antibiotic-associated diarrhea (2.0 % vs 46.4 %; $P = 0.02$) and greater treatment compliance (95.0 % of subjects in the experimental group completed the full therapy course vs 91.2 % in the control group, $p < 0.001$) were significantly fewer in patients of main group compared to the control group (17.0 % vs 55.7 %; $p < 0.001$) [104]. The meta-analysis of 18 studies ($n = 3592$) showed that adding *S. boulardii* to eradication therapy lead to decrease in the risk of the total number of side effects (dyspepsia, altered defecation pattern) by 53 % compared to patients not taking *S. boulardii* (RR = 0.47, CI 95 %: 0.36–0.61), diarrhea incidence was lower by 67 % (RR = 0.37, CI 95 %: 0.23–0.57), and achievement of successful eradication was higher (RR = 1.09, CI 95 %: 1.05–1.13) [94].

Results of the meta-analysis performed demonstrate that probiotics containing Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 (mainly as a part of functional food products) are effective in decrease of the total number of side effects (RR 0.31, CI 95 %: 0.20–0.47), prevention of antibiotic-associated diarrhea (RR 0.38, CI 95 %: 0.20–0.72) and improvement of H. pylori eradication outcomes (RR 1.16, CI 95 %: 1.05–1.28) [95].

3.4. H. pylori eradication therapy after the first line therapy failure

- The classic four-component therapy with bismuthate tripotassium dicitrate is recommended to patients, who tested positive for H. pylori infection following failure of the standard triple therapy, standard triple therapy enhanced with bismuthate tripotassium dicitrate, or concomitant therapy, as the second line therapy [81, 105].

Class of recommendations A (Level of evidence 1).

Comments: The systematic review with the network meta-analysis demonstrated great

efficacy of quadrotherapy with a bismuth-based drug product as the second line therapy [81]. According to the meta-analysis by Z. Han et al., bismuth-containing drug products increase percentage of eradication in case of resistance to clarithromycin by 40 %, to metronidazole by 26 %, in case of double resistance by 59 % justifying their choice as the second line therapy [105].

- The triple treatment regimen with levofloxacin or quadrotherapy with levofloxacin is recommended to patients, who tested positive for H. pylori infection, following failure of the classic four-component therapy with bismuthate tripotassium dicitrate, as the second line therapy [79–81, 106].

Class of recommendations B (Level of evidence 2).

Comments: The triple therapy with levofloxacin (PPI, levofloxacin and amoxicillin) or quadrotherapy with levofloxacin (PPI, levofloxacin, amoxicillin, bismuth-based drug product) following failure of previous eradication therapy courses has been studied in controlled studies and systematic reviews [79–81, 106].

The algorithm of H. pylori diagnostics and treatment is shown in the figure (Annex B. Medical algorithms).

Annex A. Methodology of Clinical Recommendations Development

Proposed recommendations are to inform the practitioners about the indications for anti-*Helicobacter* therapy, methods and procedure for diagnostics and eradication therapy of *H. pylori* infection.

Target audience of these Clinical Guidelines:

1. Gastroenterologists.
2. General practitioners (family doctors).
3. Internists.
4. Surgeons.

Table 1. Levels of evidence (LOE) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

LOE	Meaning
1	Systematic reviews of reference method-controlled studies or a systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Separate reference controlled studies or separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Studies without sequential control by a reference method or studies with a reference method that is not independent of the method under study or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case study
5	There is only a justification of the mechanism of action or the opinion of experts

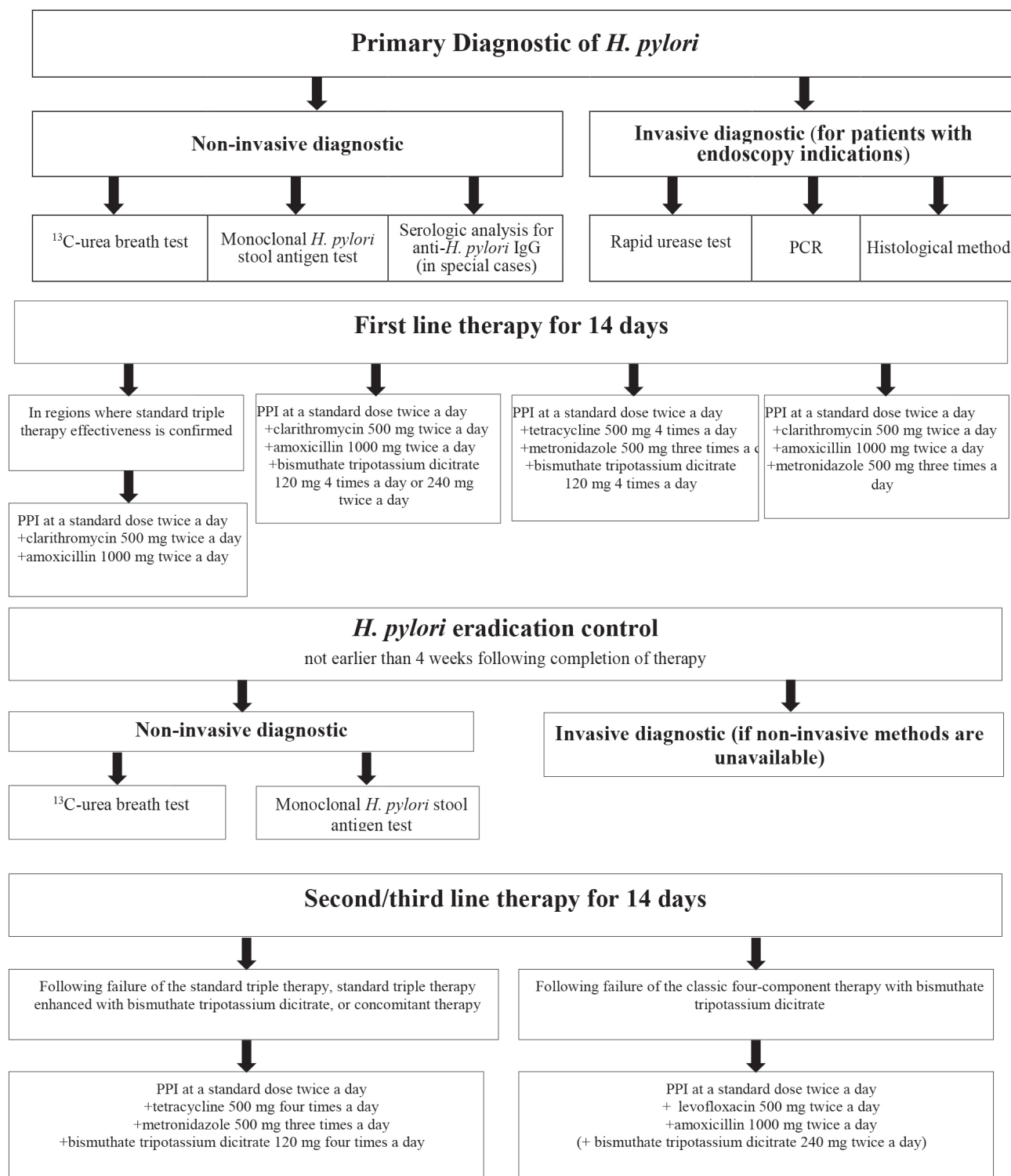
Table 2. Levels of evidence with specification of level of evidence (LoE) classification used

LOE	Meaning
1	Systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case studies or study of a series of cases, case-control study
5	There is only a justification of the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion

Table 3. Classes of recommendation (CoR) with specification of classes of recommendation classification used

CoR	Meaning
A	Strong recommendation (all considered performance criteria (outcomes) are significant, all studies have high or satisfactory methodological quality, their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Conditional recommendation (not all considered performance criteria (outcomes) are significant, not all studies have high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Poor recommendation (lack of evidence of proper quality (all considered efficacy endpoints (outcomes) are insignificant, all studies have low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Annex B. Medical algorithms

Algorithm for the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection in adults

References / Литература

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6
2. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–90. DOI: 10.1128/CMR.00054-05
3. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., El-Zimaity H.M., Lee C.K., et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*. 2004;53(9):1235–43. DOI: 10.1136/gut.2003.037499
4. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):677. DOI: 10.3390/toxins11110677
5. El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H., McColl K.E., Bream J.H., Young H.A., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398–402. DOI: 10.1038/35006081
6. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Аганов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Aganov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):53–74 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctology*. 2018;28(1):55–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
10. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I. et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
11. *Здравоохранение в России*. 2021: Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИ ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia].
13. 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
14. Abd Rahim M.A., Johani F.H., Shah S.A., Hassan M.R., Abdul Manaf M.R. ¹³C-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
15. Lan H.C., Chen T.S., Li A.F., Chang F.Y., Lin H.C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. DOI: 10.1186/1471-230X-12-182
16. 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):5129. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00726.x
17. Hsu W.H., Wang S.S., Kuo C.H., Chen C.Y., Chang C.W., Hu H.M., et al. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test. *World J Gastroenterol*. 2010;16(23):2926–30. DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2926
18. Yakoob J., Jafri W., Abid S., Jafri N., Abbas Z., Hamid S., et al. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:38. DOI: 10.1186/1471-230X-5-38
19. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 12;11(8):1458. DOI: 10.3390/diagnostics11081458
20. Chung W.C., Jung S.H., Oh J.H., et al. Dual-Priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6547–53.
21. Chung W.C., Jeon E.J., Oh J.H., et al. Dual-Priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Dig Liver Dis*. 2016;48:899–903.
22. Chen T., Meng X., Zhang H., Tsang R.W., Tsang T.K. Comparing Multiplex PCR and Rapid Urease Test in the Detection of *H. pylori* in Patients on Proton Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:898276. DOI: 10.1155/2012/898276
23. Gatta L., Vakil N., Ricci C., et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823–9.
24. Mäki M., Söderström D., Paloheimo L., Hendolin P., Suovaniemi O., Syrjänen K. *Helicobacter pylori* (Hp) IgG ELISA of the New-Generation GastroPanel® Is Highly Accurate in Diagnosis of Hp-Infection in Gastroscopy Referral Patients. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6387–98. DOI: 10.21873/anticancer.14660
25. Gisbert J.P., Pajares J.M. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347–68.
26. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. и др. Морфология поверхностного и атрофического хронического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии*. 2005;3:17–21. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Predechnaya I.K., Novikova L.D., et al. Morphology of superficial and atrophic chronic gastritis during *Helicobacter pylori* eradication. *Pathology Archive*. 2005;3:17–21 (In Russ.)].
27. Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis G.F., Bloemena E., Thijs J.C., Snel P., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut*. 2000;46(5):615–21. DOI: 10.1136/gut.46.5.615

28. Kyzekova J., Mour J. The effect of eradication therapy on histological changes in the gastric mucosa in patients with non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. Prospective randomized intervention study. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(27):2048–56.
29. Abdul Rasheed Z., Gautam S., Ukabam S., Nayal S. Resolution of gastritis induced by *Helicobacter pylori* 4–5 weeks after successful eradication of infection using a triple therapy regimen of pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin for one week. *Digestion*. 1999;60(3):286–97. DOI: 10.1159/000007673
30. Zhou L., Lin S., Ding S., Huang X., Jin Z., Cui R., et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(8):1454–8.
31. Genta R.M., Lew G.M., Graham D.Y. Changes in gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol*. 1993;6(3):281–9.
32. Rugge, M., Sugano, K., Sacchi, D., et al. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treat Options Gastro*. 2020;18:488–503. DOI: 10.1007/s11938-020-00298-8
33. Wang J., Xu L., Shi R., Huang X., Li S.W.H., Huang Z., et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253–60. DOI: 10.1159/000280318
34. Rokkas T., Pistoliadis D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007;12:32–8. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x
35. Kong Y.J., Yi H.G., Dai J.C., Wei M.-X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903
36. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.-K., Liao W.-C., Wu M.-S., et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113–24. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
37. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020; 69(12):2113–21. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320839
38. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., Yen A.M., Fann J.C., Chiu S.Y., et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322200
39. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., Shen L., Pan K.-F., Liu W.-D., et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):488–92. DOI: 10.1093/jnci/djs003
40. Wong B.C.-Y., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Fung R.E., et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(2):187–94. DOI: 10.1001/jama.291.2.187
41. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
42. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., Cho S.-J., Lee J.Y., Kim C.G., et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1085–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1708423
43. Bang C.S., Baik G.H., Shin I.S., Kim J.B., Suk K.T., Yoon J.H., et al. *Helicobacter pylori* eradication for prevention of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):749–56.
44. Jung D.H., Kim J.H., Chung H.S., Park J.C., Shin S.K., Lee S.K., et al. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a meta-analysis. *PLoSOne*. 2015;10(4):e0124725. DOI: 10.1371/journal.pone.0124725
45. Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
46. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2013;182(2):219–26.
47. Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F., Calvet X., Gené E., Domínguez-Muñoz J.E. H. *pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004062. DOI: 10.1002/14651858.CD004062.pub2
48. Seo S.I., Kang J.G., Kim H.S., Shin W.G., Jang M.K., Lee J.H., Kim H.Y. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and low-dose aspirin therapy in peptic ulcer disease: a case-control study. *Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Research*. 2019;19:42–7. DOI: 10.7704/kjhgr.2019.19.1.42
49. Nagata N., Niikura R., Sekine K., Sakurai T., Shimbo T., Kishida Y., et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):292–8. DOI: 10.1111/jgh.12805
50. Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R., Roncales P., Arruebo M., Arroyo M.T., et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):684–9. DOI: 10.1038/ajg.2015.98
51. Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):649–63. DOI: 10.1111/apt.13324
52. Li Z., Wu C., Li L., Wang Z., Xie H., He X., Feng J. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(4):222–8. DOI: 10.4103/sjg.SJG_573_16
53. Cheung K.S., Leung W.K. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819834511. DOI: 10.1177/1756284819834511
54. Zullo A., Hassan C., Cristofari F., Andriani A., De Francesco V., Ierardi E., et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):105–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.017
55. Jung K., Kim D.H., Seo H.I., Gong E.J., Bang C.S. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12774. DOI: 10.1111/hel.12774
56. Jung K., Kim D.H., Seo H.I., Gong E.J., Bang C.S. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12774. DOI: 10.1111/hel.12774
57. Лимфома маргинальной зоны. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Некоммерческого партнерства содействия развитию гематологии и транс-

- плантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество», Российского профессионального общества онкогематологов (2020). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/137_1
58. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B., Osborn J., Evangelista M.L., Cooper N., et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231–40. doi: 10.1182/blood-2008-07-167155.
 59. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22(1). DOI: 10.1111/hel.12330
 60. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., Wittkop L., Huang T.D., Hoebeke M., et al. BénéEuropean *Helicobacter pylori* Antimicrobial Susceptibility Testing Working Group. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815–22. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324032
 61. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лопина Т.Л., Шенгелин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации, 19 мая 2017 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(4):4–21 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association, May 19, 2017). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(4):4–21 (In Russ.)].
 62. Espada M., Nyssen O.P., Gisbert J.P. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2020;8:251. DOI: 10.3389/fmicb.2022.913436
 63. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. [Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):24–30 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000795
 64. Ko S.W., Kim Y.-J., Chung W.C., Lee S.J. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;e12565. DOI: 10.1111/hel.12565
 65. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., Fadeenko G., Fernandez M.C., Voynovan I., et al. Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90 % of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89–98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048
 66. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., Pérez-Aisa Á., Vaira D., Caldas M., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372
 67. Yang X., Wang J.X., Han S.X., Gao C.P. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14396. DOI: 10.1097/MD.00000000000014396
 68. Guo B., Cao N.W., Zhou H.Y., Chu X.J., Li B.Z. Efficacy and safety of bismuth-containing quadruple treatment and concomitant treatment for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2021;152:104661. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104661.
 69. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., Gisbert J.P., Forman D., Leontiadis G.I., et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008337.
 70. Лопина Т.Л., Мутигулина Э.П., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2013;23(5):74–80. [Lapina T.L., Mutigulina E.P., Ivashkin V.T. Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2013;23(5):74–80 (In Russ.)].
 71. Hu Y., Zhu Y., Lu N.H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:168. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00168
 72. Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(4):310–8. DOI: 10.3949/ccjm.84a.14110
 73. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017. DOI: 10.1111/hel.12392
 74. Lu H., Zhang W., Graham D.Y. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:1134–40.
 75. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Воронова Е.И., Гаранина Е.В., Гурикова И.А., Лосева М.Э. и др. Роль *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2020;2:19–22. [Khlynov I.V., Akimenko R.I., Voronova E.I., Garani-na E.V., Gurikova I.A., Loseva M.E., et al. Possible role of *Lactobacillus reuteri* for eradication of *Helicobacter pylori* in adults in real clinical practice. *Lechashchy vrach*. 2020;2:19–22 (In Russ.)].
 76. Алексеенко С.А., Агеева Е.А. Сравнительная оценка эффективности 10-дневных схем эрадикации *Helicobacter pylori* инфекции (тройной и тройной с добавлением висмута трикалия дигидрата). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;4:62–65. [Alekseenko S.A., Ageeva E.A. Comparative evaluation of efficacy of 10-day regimens of *Helicobacter pylori* infection eradication (triple and triple with the addition bismuth tripotassium dicitrate). *Far East Medical J*. 2019;4:62–65 (In Russ.)]. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-4-62-65
 77. Белковец А.В., Курилович С.А., Юркова Т.А., Толкачева Н.Ю., Щербакова Л.В. Сравнительное исследование двух схем эрадикации *Helicobacter pylori* (с висмутом трикалия дигидратом и без него). *Фарматека*. 2019;26(2):61–7. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Tyurkova.A., Tolkacheva N.Yu., Scherbakova L.V. Comparative evaluation of two *Helicobacter pylori* eradication schemes (with and without bismuth tripotassium dicitrate). *Farmateka*. 2019;26(2):61–7 (In Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2019.2.61-67
 78. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И., Григорьева Т.В., Хуснутдинова Д.Р., Булыгина Е.А. и др. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(1):46–53 [Safina D.D., Abdulkhakov S.R., Markelova M.I., Grigoryeva T.V., Khusnutdinova D.R., Bulygina E.A., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy and gut microbiota composition in patients with various diseases of upper gastrointestinal tract. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(1):46–53 (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53
 79. Gisbert J.P., Romano M., Gravina A.G., Solis-Muñoz P., Bermejo F., Molina-Infante J., et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):768–75. DOI: 10.1111/apt.13128

80. Yeo Y.H., Hsu C.C., Lee C.C., Ho H.J., Lin J.T., Wu M.S., et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):59–67. DOI: 10.1111/jgh.14462
81. Chang Y.L., Tung Y.C., Tu Y.K., Yeh H.Z., Yang J.C., Hsu P.I., et al. Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000472. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000472
82. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J.P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868–77.
83. Gao W., Zhang X., Yin Y., Yu S., Wang L. Different dose of new generation proton pump inhibitors for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211030397. DOI: 10.1177/20587384211030397
84. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2013;8:e62162.
85. Jung Y.S., Kim E.H., Park C.H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):106–14. DOI: 10.1111/apt.14130
86. Shinozaki S., Kobayashi Y., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Lefor A.K., Yamamoto H. Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319–25. DOI: 10.1159/000504939
87. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
88. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
89. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8 (In Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
90. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J. Jr., Klein P.D., et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493–6.
91. Kim B.J., Lee H., Lee Y.C., Jeon S.W., Kim G.H., Kim H.S., et al. Ten-Day Concomitant, 10-Day Sequential, and 7-Day Triple Therapy as First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Nationwide Randomized Trial in Korea. *Gut Liver*. 2019;13(5):531–40. DOI: 10.5009/gnl19136
92. Минушкин О., Зверков И., Володин Д., Иванова О., Шулешова А. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;5:67–9. [Minushkin O., Zverkov I., Volodin D., Ivanova O., Shuleshova A. Effektivnost' preparata «Pilobakt AM» v eradikatsionnoi terapii yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. *Vrach*. 2008;5:67–9 (In Russ.).]
93. McFarland L.V., Malfertheiner P., Huang Y., Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. *World J Meta-Anal*. 2015;3(2):97–117. DOI: 10.13105/wjma.v3.i2.97
94. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., Wan L.Y., Ai Y.W. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019; 24 (5): e12651. DOI: 10.1111/hel.12651
95. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(4):546–61. DOI: 10.1177/2050640615617358
96. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
97. Szajewska H., Horvath A., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1237–45. DOI: 10.1111/apt.13214
98. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G.. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
99. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
100. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–53. DOI: 10.4321/s1130-01082013000800002
101. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespce C., Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-04305
102. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095
103. Cárdenas P.A., Garcés D., Prado-Vivar B., Flores N., Fornasini M., Cohen H., et al. Effect of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1365–72. DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3
104. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., Nejari F., Berrada R., Berrag S., et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):639–45. DOI: 10.1007/s00228-019-02625-0
105. Han Z., Li Y., Kong Q., Liu J., Wang J., Wan M., et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(6):e12930. DOI: 10.1111/hel.12930
106. Mori H., Suzuki H. Update on quinolone-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2020;26(15):1733–44. DOI: 10.3748/wjg.v26.i15.1733

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1 bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Tatyana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc.Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Igor V. Maev — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

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

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Director of FSBI National medical research center of preventive medicine of the Russian Ministry of Health.

Contact information: drapkina_o_m@staff.sechenov.ru;
drapkina@bk.ru;
101000, Moscow, Petrovergin'skiy lane, 10, bld. 3.

Roman S. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (RAS), rector, Smolensk State Medical University, director, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).

Contact information: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, 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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Лапина Татьяна Львовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» (НМИЦПМ) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: drapkina_o_m@staff.sechenov.ru;
drapkina@bk.ru;
101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»; директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета; президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Assoc. Prof., Department (Chair) of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.
Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlyovskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.
Contact information: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, str. Muravyov-Amurskogo, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; Prof., Department of general medical practice and family medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, bld. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Абдулхakov 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, Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 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.
Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Natalya N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Therapy; Smolensk State Medical University.
Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskaya str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Irina L. Klyaritskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Centre, Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

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

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Aiman S. Sarsenbaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Therapy, Dean of Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University.
Contact information: aiman-ss@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

Vladimir I. Simanenkoy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.
Contact information: visimanenkoy@mail.ru;
191015, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

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, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Минздрава Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

Полужтова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Сарсенбаева Айман Силкановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, декан Института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aiman-ss@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-2271>

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

Aleksandr V. Tkachev — Doc. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University.
Contact information: tkachev@aaaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky per., 29.

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.
Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tkachev@aaaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

Ульянин Анатолий Игоревич — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

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

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

Submitted: 25.11.2022 Accepted: 23.12.2022 Published: 30.12.2022
Поступила: 25.11.2022 Принята: 23.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022



Первая Российская олимпиада по гастроэнтерологии

В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, Ю.О. Шульпекова, С.С. Кардашева, Н.Л. Джахая

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

21–23 октября 2022 года в рамках 122-й Международной сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии (НШГГ) Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) состоялась Первая Российская олимпиада по гастроэнтерологии.

Целью организации и проведения олимпиады было повышение интереса молодых врачей к проблемам современной гастроэнтерологии: привлечение к изучению теоретических вопросов, совершенствование практических навыков и умений в области физикальной диагностики, а также в выборе лечения больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

В олимпиадный комитет вошли главные штатные и внештатные гастроэнтерологи регионов Российской Федерации. Возглавил работу комитета академик РАН, д.м.н. В.Т. Ивашкин — Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ, научный

руководитель Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

По рекомендации главных гастроэнтерологов для участия в олимпиаде были отобраны 11 молодых сертифицированных врачей-гастроэнтерологов из различных городов и регионов РФ: Екатеринбург, Челябинск, Омск, Кемерово, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербурга, Москвы.

В Первую Российскую олимпийскую команду гастроэнтерологов вошли:

1. Хлынова Регина Игоревна, ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург.

2. Селянина Анна Алексеевна, ассистент кафедры госпитальной терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск.

3. Гаус Ольга Владимировна, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии



Рис. 1. Участники Первой Российской олимпиады по гастроэнтерологии



Рис. 2. Победители I тура Первой Российской олимпиады по гастроэнтерологии

Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

4. Кролевец Татьяна Сергеевна, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

5. Мозес Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела Кемеровского государственного медицинского университета, главный областной специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Кузбасса, г. Кемерово.

6. Краснер Яков Аркадьевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.

7. Демьянова Алина Сергеевна, врач-терапевт, гастроэнтеролог ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону.

8. Топалова Юлия Геннадьевна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.

9. Фомин Андрей Дмитриевич, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва.

10. Решетова Мария Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва.

11. Тихонов Игорь Николаевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии

и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Следует особенно отметить необычайную заинтересованность и энтузиазм, которые продемонстрировали участники во время представления и знакомства с олимпиадным комитетом и аудиторией слушателей Школы.

Участники должны были пройти три тура соревнований. Во время I тура на протяжении 1 часа они письменно отвечали на 40 вопросов по специальности. Например, участники должны были ответить на следующие вопросы: перечислить показатели, которые входят в шкалу MELD; указать клетки, обеспечивающие иммуноопосредованный бактериальный клиренс в тонкой кишке; определить признаки атрофического гастрита при серологическом методе диагностики.

По результатам I тура в полуфинал прошли 6 врачей.

Победители первого тура олимпиады:

1. Хлынова Регина Игоревна, ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург.

2. Селянина Анна Алексеевна, ассистент кафедры госпитальной терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск.

3. Гаус Ольга Владимировна, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск.



Рис. 3. III тур (симулированный пациент — студент Сеченовского университета Давид Егиазарян) Первой Российской олимпиады по гастроэнтерологии: физикальное обследование пациента

4. Кролевец Татьяна Сергеевна, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

5. Краснер Яков Аркадьевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.

6. Демьянова Алина Сергеевна, врач-терапевт, гастроэнтеролог ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону.

Во II туре (полуфинал) соревнующиеся решали ситуационные задачи, касающиеся диагностики и лечения пациентов с заболеваниями ЖКТ. Пример одной из таких задач:

У пациента 55 лет с циррозом печени на фоне HCV-инфекции, класса B по Child-Pugh, на фоне терапии препаратами прямого противовирусного действия и рибавирином достигнут устойчивый вирусологический ответ. В отношении этого пациента верно:

1. Дальнейшее наблюдение не показано.
2. Показано дальнейшее наблюдение без скрининга гепатоцеллюлярной карциномы.
3. Дальнейшее наблюдение со скринингом гепатоцеллюлярной карциномы.
4. Немедленная постановка в лист ожидания трансплантации печени.

В финал вышли 3 молодых врача.

Победители полуфинала:

1. Гаус Ольга Владимировна, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

2. Краснер Яков Аркадьевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.

3. Демьянова Алина Сергеевна, врач-терапевт, гастроэнтеролог ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону.

III тур (финал) состоял из практической части, во время которой участники демонстрировали свое умение осуществлять физикальное обследование желудочно-кишечного тракта — проводили осмотр, аускультацию, перкуссию и пальпацию.

Владение практическими методиками физикального обследования пациента демонстрируют О.В. Гаус, Я.А. Краснер, А.С. Демьянова

Пациенты: студенты 3-го курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Давид Егиазарян и Алимгирей Белалов

Заключительная, теоретическая часть III тура включала формулировку диагноза, определение прогноза и выбор лечения наиболее тяжелых гастроэнтерологических больных с циррозом печени, болезнью Крона и др.

Пример клинической задачи III тура:

Пациент, 45 лет, с жалобами на общую слабость, утомляемость, импотенцию, жажду,



Рис. 4. Награждение победителя олимпиады Ольги Владимировны Гаус от имени олимпиадного комитета проводит профессор Александр Васильевич Ткачев

полиурию, кожный зуд. При объективном осмотре обращает на себя внимание: смуглость и сухость кожи, гиперпигментация ладонных складок, дефигурация 2-го и 3-го пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, ограничение их подвижности из-за болезненности, гепатоспленомегалия.

В анализах крови: повышение активности АЛТ в 2,5 раза, АСТ в 1,5 раза, смешанная гипербилирубинемия, гипотальбуминемия 35 г/л, гликозилированный гемоглобин 8,5 %. Показатели эластометрии печени соответствуют 3-й стадии фиброза печени.

Вопросы:

1. Предполагаемый диагноз?
2. Какие исследования необходимо провести для уточнения диагноза?

3. Тактика ведения пациента и прогноз?

Чемпионом олимпиады стала Ольга Владимировна Гаус, которой единогласно присвоено звание «Лучший молодой гастроэнтеролог 2022 года» и вручены наградной кубок и медаль. Все участники были отмечены почетными дипломами участника Первой Российской гастроэнтерологической олимпиады.

Кроме того, по результатам голосования слушателей был вручен приз зрительских симпатий Якову Аркадьевичу Краснеру. Специальный приз олимпиадного комитета был вручен АLINE Сергеевне Демьяновой.

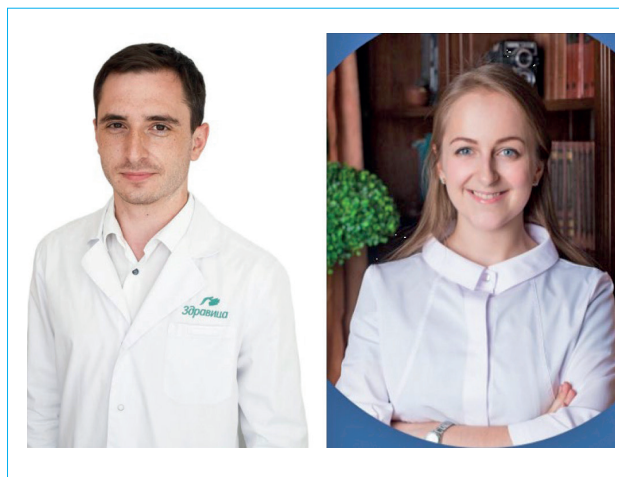


Рис. 5. Приз зрительских симпатий заслужил Яков Аркадьевич Краснер. Специальный приз олимпиадного комитета был вручен АLINE Сергеевне Демьяновой

По результатам завершившейся Первой олимпиады можно сделать вывод о том, что молодым врачам следует уделять особое внимание на этапе последилового совершенствования, привлекать к творческой работе, к новым формам активности, в том числе к участию в профессиональных конкурсах и соревнованиях. Такая работа позволит поддерживать интерес, приверженность и преданность выбранной профессии.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович* — доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Баранская Елена Константиновна — профессор, доктор медицинских наук, исполнительный директор Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.
Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
<https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Джахая Натия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nj4@yandex.ru; 119435; Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin* — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: 2135833@mail.ru;
19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Elena K. Baranskaya — Professor, Dr. Sci. (Med.), Executive Director of the National School of Gastroenterology, Hepatology of the Russian Gastroenterology Association.
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str. 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Yuliya O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med), Assoc. Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nj4@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Поступила: 25.11.2022 Принята: 23.12.2022 Опубликовано: 30.12.2022
Submitted: 25.11.2022 Accepted: 23.12.2022 Published: 30.12.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



First Russian Gastroenterology Olympiad

Vladimir T. Ivashkin*, Elena K. Baranskaya, Yuliya O. Shulpekova,
Svetlana S. Kardasheva, Natiya L. Dzhakhaya

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

On October 21, 22, 23, 2022, within the framework of the 122nd International Session of the National School of Gastroenterology, Hepatology (NSGH) of the Russian Gastroenterological Association (RGA), the First Russian Gastroenterology Olympiad was held.

The aim of organizing and holding the Olympiad was to increase the interest of young doctors to the current problems of gastroenterology: draw attention to the study of theoretical issues, develop practical skills and competence in clinical examination, as well as in the management of diseases of the gastrointestinal tract.

The Olympic Committee included the main full-time and freelance gastroenterologists of the regions of the Russian Federation. The work of the committee was headed by Academician of the Russian Academy of Sciences Doctor of Medical Sciences Vladimir T. Ivashkin – Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of

the Russian Federation, Scientific Director of the National School of Gastroenterology, Hepatology of the RGA.

On the recommendation of the main gastroenterologists, we invited to participate in the Olympiad 11 young, certified gastroenterologists from various cities and regions of the Russian Federation: Yekaterinburg, Chelyabinsk, Omsk, Kemerovo, Rostov-on-Don, St. Petersburg, Moscow.

Members of the First Russian Olympic Team of Gastroenterologists:

1. Khlynova Regina, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Yekaterinburg.
2. Selyanina Anna, Assistant Professor, Hospital Therapy Department, South Ural State Medical University, Chelyabinsk.
3. Gaus Olga, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk.



Fig. 1. Participants of the First Russian Gastroenterology Olympiad



Fig. 2. Winners of the first Round of the First Russian Gastroenterology Olympiad

4. Krolevets Tatiana, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk.

5. Moses Kira, Assistant Professor, Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Kemerovo State Medical University, Chief Regional Specialist-Gastroenterologist of the Ministry of Health of Kuzbass, Kemerovo.

6. Krasner Yakov, Assistant Professor, Department of Propedeutics of internal diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk.

7. Demyanova Alina, Regional Consultative and Diagnostic Center, Therapist and Gastroenterologist, Rostov-on-Don.

8. Topalova Yulia, Clinical Resident, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg.

9. Fomin Andrey, Clinical Resident, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.

10. Reshetova Maria, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.

11. Tikhonov Igor, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal

Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist at the Hepatology Department of Vasilenko Clinic of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.

It should be especially noted the considerable interest and enthusiasm that the participants demonstrated during their presentation at the opening of the Olympiad towards the Olympic Committee and the audience of the National School of Gastroenterology, Hepatology.

Participants had to go through three Rounds of competitions. During the 1st Round, for 1 hour, they answered 40 questions on gastroenterology in writing. For example, the participants had to answer the following questions: list the indicators that are included in the MELD scale; specify the cells providing immune-mediated bacterial clearance in the small intestine; to determine the signs of atrophic gastritis with a serological diagnostic method.

According to the results of the first Round, 6 doctors passed to the semi-finals.

Winners of the first Round of the Olympiad:

1. Khlynova Regina, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Yekaterinburg.

2. Selyanina Anna, Assistant Professor, Hospital Therapy Department, South Ural State Medical University, Chelyabinsk.



Fig. 3. The third Round (simulated patient – Sechenov University student David Egiazaryan) of the First Russian Olympiad in Gastroenterology: clinical examination of the patient

3. Gaus Olga, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk.

4. Krolevets Tatiana, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk.

5. Krasner Yakov, Assistant Professor, Department of Propedeutics of internal diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk.

6. Demyanova Alina, Regional Consultative and Diagnostic Center, Therapist and Gastroenterologist, Rostov-on-Don.

In the second round (semi-finals), the competitors solved clinical cases related to the diagnosis and treatment of patients with gastrointestinal diseases. An example of one of these tasks is:

A 55-year-old patient with cirrhosis of the liver against the background of HCV infection, class B according to Child-Pugh, achieved a sustained virological response during therapy with direct antiviral drugs and ribavirin. For this patient, the following is true:

1. No follow-up indicated.
2. Further follow-up without screening for hepatocellular carcinoma is indicated.
3. Follow-up with screening for hepatocellular carcinoma.

4. Immediate placement on the liver transplant waiting list.

Three young doctors reached the final.

Winners of the semi-finals:

1. Gaus Olga, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk.

2. Krasner Yakov, Assistant Professor, Department of Propedeutics of internal diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk.

3. Demyanova Alina, Regional Consultative and Diagnostic Center, Therapist and Gastroenterologist, Rostov-on-Don.

The third round (final) consisted of a practical part, during which the participants demonstrated their practical skills in clinical examination of the gastrointestinal tract — they performed inspection, auscultation, percussion, and palpation of the abdomen.

Olga Gaus, Yakov Krasner and Alina Demyanova demonstrate mastery of practical skills in clinical examination of a patient.

Patients: David Egiazaryan and Alimgirey Belalov, 3rd year students of the medical



Fig. 4. The awarding of the Olympiad Winner Olga Vladimirovna Gaus on behalf of the Olympic Committee is carried out by Professor Alexander Vasilyevich Tkachev

faculty of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The final, theoretical part of the third Round included the determination of diagnosis, prognosis, and choice of treatment for the most severe gastroenterological patients with liver cirrhosis, Crohn's disease, etc.

Example of a clinical case in the third Round.

A 45-year-old patient complains of general weakness, fatigue, impotence, thirst, polyuria, and pruritus. An objective examination draws attention to swarthy and dry skin, hyperpigmentation of the palmar folds, deformity, pain and stiffness of the 2nd and 3rd metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints, hepatosplenomegaly.

In blood tests: an increase in ALT activity by 2.5 times, AST by 1.5 times, mixed hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia 35 g/l, HbA1c 8.5%. Liver elastometry parameters correspond to stage 3 liver fibrosis.

Questions:

1. *Proposed diagnosis?*
2. *What studies should be done to clarify the diagnosis?*

3. *Patient management and prognosis?*

Olga Gaus became the Champion of the Olympiad, who was unanimously awarded the title of "The Best Young Gastroenterologist of 2022" and an award cup and a medal. All participants

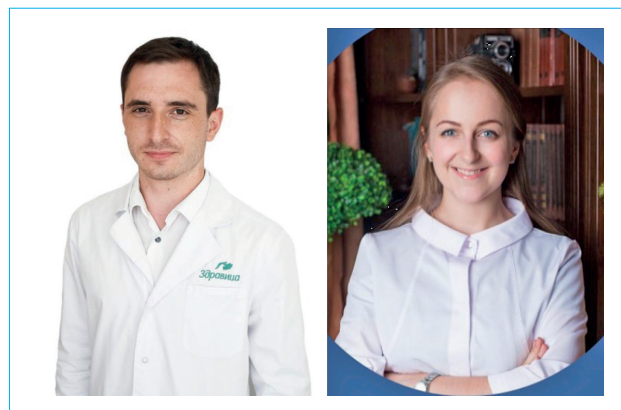


Fig. 5. Krasner Yakov Arkadevich deserved the Audience Choice Award. The special prize of the Olympic Committee was awarded to Demyanova Alina Sergeevna

were awarded with Honorary Diplomas of the First Russian Gastroenterological Olympiad.

In addition, according to the results of the audience's vote, Krasner Yakov Arkadevich was awarded the Audience Choice Award. The special prize of the Olympic Committee was awarded to Demyanova Alina Sergeevna.

First Russian Gastroenterology Olympiad showed that young doctors deserve special attention at the stage of postgraduate improvement, involving in creative work, in new forms of activity, including participation in professional competitions. Such work will maintain interest, commitment, and devotion to the chosen profession.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin* — Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Director, Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: 2135833@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Elena K. Baranskaya — Professor, Dr. Sci. (Med.), Executive Director of the National School of Gastroenterology, Hepatology of the Russian Gastroenterology Association. Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Yuliya O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med), Assoc. Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nj4@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович* — доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Баранская Елена Константиновна — профессор, доктор медицинских наук, исполнительный директор Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kardasheva_s_s@staff.sechenov.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Джахая Натия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nj4@yandex.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Submitted: 25.04.2022 Accepted: 27.08.2022 Published: 15.10.2022
Поступила: 25.04.2022 Принята: 27.08.2022 Опубликовано: 15.10.2022

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

СХЕМА ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ¹

Пациент с предполагаемой НАЖБП



Плейотропное действие молекулы адеметионина при НАЖБП²



ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО® В СУТКИ*



* РАЗО® 20 мг принимается
один раз в сутки
для лечения ГЭРБ¹

Согласно результатам исследования GERBERA
заживление эрозий через 4 недели отмечалось
у 90,5% пациентов
с эрозивным эзофагитом при применении
РАЗО® в дозе 20 мг 1 раз в сутки²



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАЗО® 20мг РУ ЛП-002666
2. Цуканов В. В. и соавт. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. Медицинский совет. 2022;16(7) 28-35

R1119825-29092022-HCP

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.