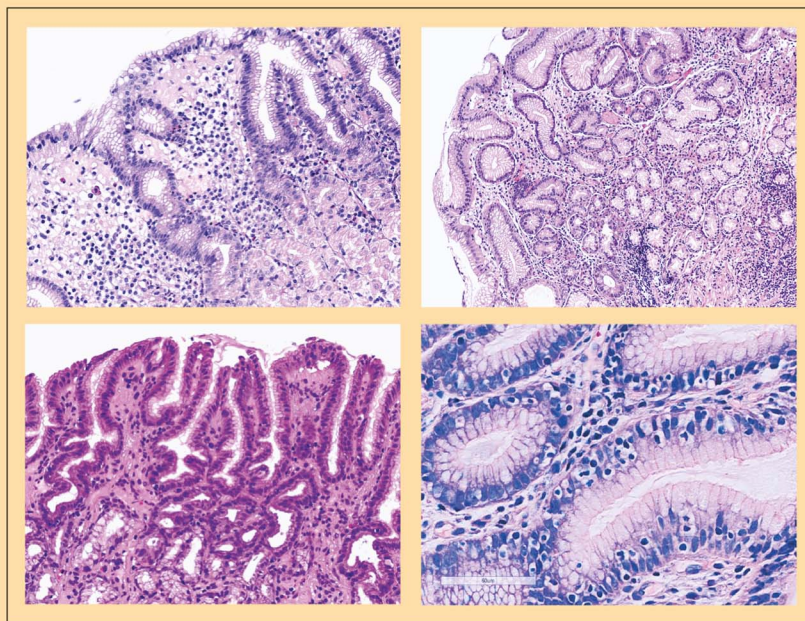


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. Пояснения см. на С. 45–56
Spectrum of Chronic Gastritis Based on Morphological Examination of Gastric Biopsies. See pp. 45–56

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 2 • Том 34 • 2024

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: 2000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2024

Подписано в печать: 30.04.2024

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

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: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2024

Signed to print: 30.04.2024

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

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

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

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

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

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

Editor-in-chief

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

Deputy Editors-in-chief

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

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

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

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

Executive Editor

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Редакционная

- К юбилею Владимира Трофимовича Ивашкина*
Клинический диагноз у постели больного всегда был, есть и будет критерием профессионализма врача 7

Обзоры

- Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Жаркова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Повторейко А.В., Ульянов А.И., Фадеева М.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С.*
Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)14
- Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Праинова М.К., Ивашкин В.Т.*
Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации35

Оригинальные исследования

- Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П., Пачуашвили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Павлов П.В., Проценко Д.Д., Ивашкин В.Т.*
Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов.45
- Каприн А.Д., Сергеева Н.С., Пирогов С.С., Алентов И.И., Юцевич О.К., Рябцева В.И., Минибаева Г.Ф., Маршуткина Н.В., Кармакова Т.А.*
Частота обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита с помощью серологических маркеров «ГастроПанель®» у сотрудников ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России57
- Куприянова Е.А., Маркелова М.И., Зиятдинова Э.А., Сафина Д.Д., Сафин А.Г., Алиева И.М., Залаялов Р.К., Абдулхаков Р.А., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р.*
Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ72
- Nezhad M.I.A., Yabandeh N.P.*
Meta-Analysis and Systematic Review of the Role of Appendectomy in the Pathogenesis of Colorectal Cancer.83

Клинические наблюдения

- Симонова Ж.Г., Пестерева О.В., Дьяконов Д.А., Карепанов М.А., Ральникова М.А.*
Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение91

Клинические рекомендации

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефетов С.К., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Ульянов А.И., Федоров Е.Д., Шептулин А.А.*
Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека)101

Информация

- Сеченовский Университет и Ижевский радиозавод заключили соглашение о разработке и производстве отечественного прибора для диагностики избыточного бактериального роста132

Contents

Editorial

To the Anniversary of Vladimir Ivashkin

Clinical diagnosis at the bedside always was, still is and always will be a criterion
of a doctor's professionalism7

Reviews

*Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I.,
Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranovskiy A.Yu.,
Zharkova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V.,
Mammaev S.N., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Perekalina M.V., Povtoreyko A.V.,
Ulyanin A.I., Fadeeva M.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S.*
Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice
(Literature Review and Expert Council Resolution)14

*Raikhelson K.L., Maeuskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V.,
Deeva T.A., Marchenko N.V., Prashnova M.K., Ivashkin V.T.*
Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation35

Original articles

*Tertychny A.S., Lapina T.L., Nagornaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P.,
Fedorenko A.A., Pavlov P.V., Protsenko D.D., Ivashkin V.T.*
Spectrum of Chronic Gastritis Based
on Morphological Examination of Gastric Biopsies45

*Kaprin A.D., Sergeeva N.S., Pirogov S.S., Alentov I.I., Yutsevich O.K., Ryabtseva V.I.,
Minibaeva G.F., Marshutina N.V., Karmakova T.A.*
Detection Rate of *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis Using Serological
Markers "GastroPanel®" Among Employees of the National Medical Research
Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation57

*Kupriyanova E.A., Markelova M.I., Ziyatdinova E.A., Safina D.D., Safin A.G.,
Alieva I.M., Zalyalov R.K., Abdulkhakov R.A., Grigoryeva T.V., Abdulkhakov S.R.*
Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis72

Nezhad M.I.A., Yabandeh N.P.
Meta-Analysis and Systematic Review of the Role of Appendectomy
in the Pathogenesis of Colorectal Cancer.83

Clinical cases

Simonova Z.G., Pestereva O.V., Dyakonov D.A., Karepanov M.A., Ralnikova M.S.
Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up91

Clinical guidelines

*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K.,
Bordin D.S., Burkov S.G., Derinov A.A., Efetov S.K., Lapina T.L., Pavlov P.V.,
Pirogov S.S., Poluektova E.A., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Uljanin A.I.,
Fedorov E.D., Sheptulin A.A.*
Diagnostics and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian
Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian
Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome)101

Information

Sechenov University and Izhevsk Radio Plant Entered into an Agreement
on the Development and Production of a Domestic Device
for Diagnosing Bacterial Overgrowth132



К юбилею Владимира Трофимовича Ивашкина

Клинический диагноз у постели больного всегда был, есть и будет критерием профессионализма врача

В 2019 году, в преддверии 80-летнего юбилея Владимира Трофимовича Ивашкина, мы взяли у него наше первое интервью. Сейчас, накануне 85-летия, Владимир Трофимович снова любезно согласился побеседовать с нами и поделиться своими размышлениями, эмоциями и впечатлениями о ключевых событиях прошедших пяти лет.

Владимир Трофимович, пандемия COVID-19 стала главной жизненной проблемой прошедшего пятилетия. Такого за историю нашего и, полагаем, Вашего поколения не было. В декабре 2019 г., когда прошла информация о том, что в Китае появился новый вирус, предположить, что он распространится по всему миру и коснется практически каждого из нас, было сложно. Но спустя пару месяцев стало ясно, что опасность уже не просто «на пороге», а «уже вошла к нам в дом». Каков Ваш взгляд на эту ситуацию?

Вопрос очень ответственный. Пандемия COVID-19 людьми, следившими за научной литературой, поначалу воспринималась как вариант относительно небольшой, короткой вспышки тяжелого острого респираторного синдрома, который был зарегистрирован за несколько лет до этого в Китае. Первоначально обращало на себя внимание то, что сопровождался он действительно тяжелой дыхательной недостаточностью. Конечно, к этой проблеме сразу подключились клиники всего мира. И довольно быстро появились публикации, в которых была дана, на тот момент относительно схематично, как бы фазовость течения этого заболевания.

Те международные рекомендации, которые в то время были широко распространены и взяты из опыта китайских врачей, в частности раннее назначение антибиотиков (например, азитромицина), к сожалению, не давали ожидаемых результатов. Стало понятно, что само по себе это заболевание имеет различные качественные характеристики от тяжелых молниеносных случаев, заканчивающихся тяжелой дыхательной недостаточностью пациентов, которых вынуждены были переводить на управляемое дыхание, до ситуаций, которые протекали относительно легко.

Достаточно быстро стало ясно, что морфологической основой тяжелого острого респираторного синдрома служило поражение легких. Более того, первые морфологические исследования показали,



что эта патология легких включала в себя деструкцию альвеолярной стенки, микротромбозы легочных сосудов и интерстициальное воспаление. У пациентов были обнаружены высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ- α .

Мы тогда очень тщательно изучали клиническую картину, и оказалось, что она складывалась из нескольких фаз: 1-я фаза — тяжелой интоксикации с поражением респираторной системы, выявлением при аускультации крепитации в базальных отделах легких, а на томограммах — различной площади поражения легких в виде матового стекла, за которым скрывался бронхиолоальвеолит. Плюс наблюдался слабый ответ на назначение антибиотиков. Все это в совокупности заставило прийти к заключению, что начальная токсическая фаза этого заболевания обусловлена, главным образом, массивным внедрением вируса через входные ворота рецептора ангиотензин-превращающего фермента второго типа и резчайшей стимуляцией иммунной системы, направленной на активацию

воспалительной реакции. Это можно было трактовать как защитную реакцию организма, масштабы которой превосходили порог переносимости всех систем организма. Естественно, встал вопрос о том, что такая суперактивация иммунной системы требует защитных мер. Поэтому и пришли к выводу, что надо назначать универсальный фактор, который подавляет чрезмерную активность иммунной системы, а именно глюкокортикостероиды. В отличие от других медицинских учреждений, в нашей клинике отказались от раннего назначения антибиотиков и вместо этого стали применять дексаметазон. Результаты не заставили себя долго ждать! Тогда же фактически стало ясно, что у этих пациентов одновременно с активацией иммунной системы в значительной степени изменяется состояние коагуляционного статуса (как ответ на общее тяжелое состояние), а именно, разворачиваются универсальные процессы гиперкоагуляции, которые, в дополнение к токсическому воздействию вируса и тяжелой иммунной реакции, оказывали влияние на системный кровоток, приводя к развитию микротромбозов и ишемии тканей. Поэтому к терапии дексаметазоном стали добавлять антикоагулянт эноксапарин. Ну, и к этому времени уже появились первые рекомендации по назначению при COVID-19 противовоспалительных интерлейкинов.

Таким образом, сформировалась триада для лечения пациентов с COVID-19: гормоны, антикоагулянты и антицитокиновые препараты. Это привело к существенному снижению смертности больных в нашей клинике. Когда клиническим центром нашего Университета были подведены первые итоги и можно было сравнить результаты работы разных клиник, оказалось, что наша клиника существенно отличалась своей эффективностью, прежде всего гораздо более низким показателем летальности. Через некоторое время я нашел в журнале "Lancet" результаты третьей фазы клинического исследования по применению дексаметазона у больных с новой коронавирусной инфекцией в Британии. Наши данные и данные, полученные британскими учеными, практически совпали. С этого момента информация стала распространяться, и эта триада для лечения COVID-19 была узаконена.

А что же с назначением антибиотиков?

Раннее назначение антибиотиков в первую вирусологическую фазу привело к отдаленным последствиям у значительной части пациентов. В этот период у многих больных отмечалась диарея. Она вначале была непонятна подавляющему большинству врачей, но потом стало ясно, что кишечник служит входными воротами инфекции, такими же, как, скажем, верхние дыхательные пути. То есть это был прямой вирусотропный эффект, который не требовал назначения никаких антибиотиков, поскольку, как мы позже увидели, диарея имела тенденцию к самостоятельному разрешению.

В то же время необоснованное раннее назначение антибиотиков в первую вирусологическую фазу приводило к тому, что у значительной части пациентов в дальнейшем развивалась вторая фаза диарейного синдрома — антибиотикоассоциированная диарея. В этой группе больных, примерно у 70 %, мы обнаруживали инфекцию *Clostridioides difficile*, т.е. присоединялся клостридиально-индуцированный колит. И очень часто у пациентов, находившихся на управляемом дыхании, возникали два конкурентных по опасности для жизни синдрома: синдром дыхательной недостаточности, при котором пациентов переводили на искусственную вентиляцию легких, и диарейный синдром, который истощал и обеспоживал их. У части этих пациентов развивался псевдомембранозный колит, крайне тяжелая форма клостридиального колита. Им, конечно, нужно было назначать специфические лекарственные средства.

Кроме этого, было важным анализировать динамику клинической симптоматики у пациентов. Первая, вирус-индуцированная фаза сменялась фазой вторичной бактериальной инфекции, насаивающейся на вирусную инфекцию, появлялись типичные признаки бактериального воспаления с присоединением озноба, ночных потов, отхождением мокроты и т.д. Но ведь тогда поменялись условия ведения больных. Вся сложность была в том, что врачи находились в крайне стесненных обстоятельствах, в защитной экипировке. Поэтому обычные подходы и клинические методики оценки объективного статуса — перкуссия, пальпация, аускультация — практически были исключены. Врач должен был применять свое искусство и знания, ориентируясь на характер лихорадки, частоту дыхательных движений, сердечных сокращений, ну и на рентгенологические данные, и сопоставлять изменения в легких с тяжестью состояния, оценивать ситуацию на этом основании и решать вопросы по тактике ведения. Дальше все это вошло в уже привычное русло: назначение дексаметазона, эноксапарина, при развитии бактериальной инфекции — антибиотиков, при нарастании дыхательной недостаточности — перевод на управляемое дыхание. В общем, весь процесс стал понятным и управляемым.

Конечно, мы извлекли из этой ситуации очень многое. Я думаю, что вообще вклад нашей клиники в общероссийское понимание тактики лечения пациентов был оценен высоко. Неслучайно трое наших заведующих отделениями: Кокина Наталья Ивановна (зав. пульмонологическим отделением), Схиртладзе Манана Ревазовна (зав. кардиологическим отделением) и Киселева Ольга Юрьевна (зав. отделением реанимации и интенсивной терапии) были награждены орденом Пирогова. И мы очень гордимся этим!

Специалисты, которые были изначально категорически против гормонов и с Вами по этому поводу много дискутировали, наверное, потом признали, что были не правы?

Возражений против применения гормонов было много, но обоснование этого было очень примитивным: зачем назначать гормоны, ведь это может расширить и углубить инфекцию. Конечно, эти возражения исходили из непонимания патогенеза, характера заболевания, с которым мы столкнулись.

Когда в первую волну начали заболевать врачи нашей клиники, причем болели они тяжело, был ли какой-то страх за них? Или Вы были уверены, что наши коллеги справятся и смогут им помочь?

Конечно, была, была тревога... (*Задумчиво.*) Но, с другой стороны, они были не самые первые заболевшие. Наша клиника уже имела опыт, и, самое главное, было понятно, что в случае наиболее тяжелого течения можно вовремя применить все то, чем мы тогда располагали. Мне ведь тоже не хотелось заболеть. Сплошь и рядом один умирает, второй умирает, люди моего возраста, моложе меня, много ведь умирало. Речь здесь не идет о страхе... страха не было, была тревога и в то же время надежда, что тебя это минует.

Вы чувствовали, что в этот момент вся клиника и кафедра сплотились?

Должен сказать, что наша клиника и кафедра ответили как большинство. То есть те, кто оказался лицом к лицу со всей этой сложной ситуацией, конечно, сплотились. И кафедра, и клиника, действительно вышли как единое целое. Достоинство вышли! Я очень гордился и горжусь всеми наградами, которые получили наши сотрудники! Клинику отметили, наши успехи не остались незамеченными. И наши научные достижения мы продемонстрировали в публикациях. Нами было опубликовано около 30 статей, посвященных COVID-19, в ведущих российских и зарубежных журналах.

Волна COVID-19 прошла, но появились новые синдромы, связанные с этой инфекцией.

Да, история с коронавирусной инфекцией не закончилась, и в настоящее время отчетливо выступает следующая проблема — так называемого Long COVID, или долгого, затяжного COVID. Первоначально Long COVID был описан как комплекс симптомов, указывающих на вовлечение центральной нервной системы, слабость, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, миалгии, проявления периферической нейропатии. Но в настоящее время становится очевидно, что Long COVID — это гораздо более серьезная проблема. Целый ряд заболеваний в настоящее время протекает то ли с измененной клинической картиной, то ли это новые синдромы, которые обусловлены главным образом остаточной

персистенцией вируса или ремнантов вируса, скажем, его спайковых белков. Эта проблема, наверное, становится все шире и шире, и все больше появляется публикаций о, казалось бы, классических заболеваниях, которые приобретают aberrantное течение.

И здесь я могу сослаться на примеры нашей клиники. Пациентка с хроническим заболеванием печени, стеатогепатитом, у которой после перенесенной новой коронавирусной инфекции развился тяжелый холестатический синдром, имевший внешние признаки механической желтухи: высокий билирубин, обесцвечивание кала, потемнение мочи... При биопсии верифицирован синдром исчезающих желчных протоков. За этой пациенткой ведется наблюдение. В нашей клинике мы наблюдали два случая острой протеин-теряющей диареи, которая не купировалась никакими известными способами. Затем патоморфологи, в частности профессор Евгения Алтаровна Коган, гистохимически обнаружили у них маркеры коронавируса в кишке. В отделение кардиологии был госпитализирован пациент с миокардитом, который умер от тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности, а в его миокарде был обнаружен спайковый белок. Спайковый протеин вируса был обнаружен в ткани легкого пациента с необычной, довольно редко встречающейся формой диффузного саркоидоза, с наличием множественных, занимающих оба легочных поля, саркоидных гранулем. Таким образом, врачам теперь надо быть готовыми в случаях упорного, тяжелого, некупируемого течения, казалось бы, привычных заболеваний не забывать о возможности вклада в такое изменение формы и тяжести болезни сохраняющегося антигенного воздействия белков коронавируса.

Весь мир с нетерпением ждал появления вакцины от COVID-19, и в то же время были резкие выступления против прививок. Ваше мнение по поводу созданных вакцин?

После окончания острой фазы пандемии, существенного снижения заболеваемости мир вздохнул с облегчением. Но потом стало ясно, что вакцинация, в особенности РНК-вакцинами, не прошла бесследно. И по мере прохождения времени, в период разгара пандемии и после, стало очевидно, что РНК-вакцины вызывали побочные эффекты. Какие? У лиц молодого возраста это главным образом осложнения со стороны сердца: кардит в разной форме, перикардит; также острый тромботический тромбоцитопенический синдром, который протекал с распространенными микро- и макротромбозами и осложнялся кровоизлияниями в головной мозг.

Что касается вакцины «Спутник», она очень подробно была изучена, например, в Аргентине. И вот на многомиллионную статистику было отмечено только два случая развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Случаев кардита

после введения «Спутника» вообще нигде не отмечено, ни в России, ни в более чем 60 странах, где эта вакцина применялась как основная для иммунизации населения.

Сейчас все больше и больше разгорается скандал на Западе. Дело в том, что РНК как матрица вакцины не способна целенаправленно транспортироваться к нужным клеточным органеллам. Как полагают некоторые зарубежные исследователи, введенные РНК-вакцины могут в течение долгих лет вызывать различные патологические реакции.

Поэтому в настоящее время я не могу занять определенную позицию за или против, но на Западе количество противников вакцинации резко растет. Правда, публикаций, подтверждающих страх перед такой вакциной, представленных со стороны биологов, исследователей, нет. Следовательно, трудно сказать, это реальность или какое-то противодействие, базирующееся на других принципах.

Ваше личное мнение: надо ли вакцинироваться?

Я вакцинируюсь! Ввожу противогриппозную вакцину каждую осень, пневмококковую тоже применяю. «Спутник» я получил дважды, с двухнедельным интервалом. После первой дозы вакцины у меня был очень низкий титр антител, я — слабый реактант. Но после второй титр поднялся. Конечно, вакцина давала определенную уверенность.

В 2020 году вышел новый учебник по пропедевтике внутренних болезней. Прежнему учебнику, по которому мы все учились, в этом году исполнилось 50 лет, и было понятно, что правила перкуссии, пальпации и аускультации и через 50 лет не изменятся, но то, что было описано в том учебнике в плане методов лабораторной и инструментальной диагностики и многого другого, устарело. И сейчас уже вышло второе его издание. А как вы считаете, что вообще сейчас нужно современному студенту? Они же отличаются от нас, их просто книгой не заинтересовать.

Я боюсь превратиться в брюзгу, если буду сравнивать современного студента с теми студентами, какими были мы. Сколько существует человечество, пожилые и более старшие говорят (*смеется*): «раньше и трава была зеленее» и т. д. Но тем не менее мир идет, живет, процветает, в каждом поколении есть свои истории Ромео и Джульетты, в каждом поколении есть свои Анны Каренины. Во всех поколениях происходит одно и то же. Как всегда, студентам необходимо прививать любовь к труду. Конечно, это очень сложный процесс. Любовь к труду формируется в семье. Но и преподаватель должен и своим примером показывать, что необходимо РАБОТАТЬ.

Что студентам нужно? Студентам нужны знания, глубокое погружение в литературу, вообще в культуру. Потому что врач должен быть погруженным в культуру. Как это сделать, я не знаю... Я сам постоянный посетитель консерватории,

Концертного зала имени Чайковского, оперных театров — я не вижу там молодежи или вижу ее очень мало относительно лиц среднего или пожилого возраста. Меня вначале это раздражало, а потом я стал вспоминать: а кого, какую аудиторию я видел в Королевском театре «Ковент-Гарден» в Лондоне, в Венской, Миланской опере? И там тоже доминирует публика среднего и старшего возраста. Но на джазовых концертах много молодежи, они там сходят с ума по джазу. В связи с этим я делаю вывод о том, что всему свое время. У всех ведь одно и то же: женятся, выходят замуж, появляются дети, и когда это происходит, человек меняется — ему же надо быть примером для своих детей, и вот тогда он начинает понимать, что быть примером для детей значит демонстрировать свое отношение к культуре.

Что касается знаний. Я думаю, что если у студента или у врача нет целеполагания, если он не формирует для себя какие-то задачи, которые предстоит решать в будущем, то заставить его работать и глубоко изучать предмет очень сложно. Я могу привести такой пример: в Военно-медицинской академии были такие преподаватели, которые стали для меня просто абсолютным примером. Мой учитель Евгений Викторович Гублер, патофизиолог, буквально заразил меня любовью к науке. Это и было мое целеполагание.

Вообще лично на меня повлияли многие вещи. Я увлекался в юности Ремарком. В его романах есть герой — доктор Равик, который привлек мое внимание. Это очень интересный персонаж, который был всегда со мной. Или, например, роман Арчибальда Кронина «Цитадель», в котором речь идет о враче-инфекционисте.

Как заставить работать студента? Вот идет бесконечная смена различных систем образования. Вы, молодые преподаватели, наверное, уже ощутили эту смену на себе. Вызывает она у вас положительные эмоции или не вызывает? Была привычная, на мой взгляд, очень хорошая, добротная советская система образования, где было всего достаточно. Потом решили присоединиться к Болонской конвенции, совершенно чуждой нам, не имеющей необходимых обоснований. А сейчас пытаются вернуть традиционные подходы к образованию. Наша страна, к сожалению, проходит в системе образования с определенным отставанием тот революционный путь развития, который начался в 1917 году и принес неисчислимые, неизмеримые страдания. Я думаю, что эти скороспелые изменения в системе образования, в средней и высшей школе, сродни вот этим революционным мотивациям и движениям, и, по всей вероятности, России потребуется еще определенное время для того, чтобы найти устойчивую среднюю позицию в этих вопросах.

Возвращаясь к вопросу про учебник. Какую роль играет в современной школе учебник? Знаете, я могу сослаться в этом отношении на зарубежный

опыт. Думаю, что ни у кого не будет вызывать возражений тот факт, что европейские школы высшего образования, в частности британские, французские, немецкие, а также американские, безусловно, при всех их недостатках, которые можно «за ухо вытащить», обладают огромной притягательной силой. Они дают результаты. Можно возражать, конечно, что в значительной степени эффективность среди выпускников этих школ принадлежит талантливым мигрантам, которые приезжают туда и растворяются в этой атмосфере, обретают для себя новую родину и т.д. Если сравнивать учебную литературу, то их учебники — это самые добротные и эффективные учебники в мире. И ими пользуются миллионы студентов, они являются основой для образования. Мне кажется, нам не надо нос задирать, нам надо брать пример и создавать учебники, которые дают такой же объем информации и в такой же форме, как и эти выдающиеся издания.

Поэтому когда я делал свой учебник, то стремился брать в качестве примера лучшие зарубежные руководства. Конечно, многое я использовал из своего опыта, который почерпнул во время учебы в Военно-медицинской академии и за время сорокалетней работы военным врачом. И клиническая составляющая данного учебника является его важнейшей частью, поскольку вне зависимости от замечательных достижений, вне зависимости от того, что сейчас возлагают большие надежды на искусственный интеллект, физикальная диагностика болезней у постели больного, и особенно в военно-полевых условиях, была, есть и будет неотъемлемой составной частью серьезных врачей.

Ваша научная школа год назад была признана лучшей в конкурсе инновационных школ Сеченовского Университета. Что для вас означает научная школа?

Я вообще никогда не задавался вопросом, создал я научную школу или нет, есть ли она у меня? Конечно, под моим руководством защитилось бесконечное количество кандидатов, докторов наук, часть моих аспирантов, сотрудников достигли действительно выдающихся результатов. В их числе есть уже и заведующие кафедрами и лабораториями, деканы, проректоры, ректоры медицинских университетов, директора научно-исследовательских институтов. За это время многие из тех, кто учился под моим руководством, работал со мной, вышли за пределы кафедры и клиники. Мы основали несколько научных обществ, которые хорошо известны и пользуются популярностью. У нас один из наиболее известных специализированных гастроэнтерологических журналов. Действительно, удалось сделать очень многое. Что это — школа или не школа? И вообще, нужно ли каким-либо образом все это объединять в понятие научная школа?

Научная школа — порой как бы своеобразная шапочка, которую надевает на себя профессор,

у которого 3–4 аспиранта защитили кандидатские диссертации. Тогда на очередном юбилее обязательно кто-то говорит: «Василий Васильевич, вы создали научную школу». А научная школа — всего несколько диссертантов. Это во-первых. Второе. Был Гиппократ, у него было много учеников, был Аристотель, у него тоже было много учеников. Вот школа Гиппократа, она существует? Или школа Аристотеля? На этот вопрос невозможно ответить.

Моим выдающимся учителем был академик Александр Михайлович Уголев, создатель учения о пристеночном пищеварении, номинант Нобелевской премии. Он был руководителем бесчисленного количества кандидатских и докторских диссертаций. Вот прошло более 30 лет со дня его смерти. Его школа сохранилась или нет? Не знаю. Потому что работ, посвященных пристеночному пищеварению, практически нет в настоящее время.

Когда человек приходит в аспирантуру, он получает тему и руководителя. И вот это ключевой момент! Что собой представляет научный руководитель? Это очень серьезный вопрос! (*Многозначительно кивает.*) Потому что образ руководителя или разрушает аспиранта, или, наоборот, создает из него человека, который дальше работает самостоятельно, видит цели, задачи и т.д.

Поэтому к понятию «научная школа» надо относиться очень осторожно, и общепринятого определения ее вообще не существует. Ведь в основе того, что люди хотят называть научной школой, лежит методология, которой пользуются основатели всего этого круга. Методология процесса обучения студентов, методология процесса повышения качества врачей, методология проведения научных исследований и достижения наиболее значимых результатов. И поэтому, когда мы говорим о научной школе, следует задать себе вопрос: а какая методология лежит в основе работы этого руководителя? Насколько отчетливо ее можно сформулировать? И если эти принципы, которыми он руководствуется, можно сформулировать и обозначить в виде определенного кодекса, вот тогда, наверное, можно будет говорить о научной школе. А если этого невозможно сделать, вряд ли такая научная школа существует. Вот и попытайтесь изложить мою методологию, сформулировать научный принцип, которым я руководствуюсь в работе с аспирантами, врачами, с вами (преподавателями). Удается вам это сделать? Если удастся, значит, какая-то моя школа существует. А если не удастся — то какая это школа...

В феврале этого года мы отметили 150-летие клиники и 160-летие кафедры. Конечно, сложно загадывать наперед, что будет. Но все-таки какими бы Вы хотели видеть кафедру и клинику через много-много лет?

Я хочу сказать, что работать на кафедре и в клинике, которые имеют историю существования 160

и 150 лет, это очень привлекательно, это очень греет. Ты не неофит на кафедре, которая возникла 10 лет назад, а ты последователь большой плеяды очень талантливых профессоров, которые доказывали своей работой, своими результатами необходимость существования и клиники, и кафедры. Ведь они существуют не потому, что кому-то хочется, а потому, что они доказывают свою необходимость! Следовательно, задача каждого руководителя — доказывать необходимость этого существования. Это можно делать разными способами. Самый достойный и имеющий самое долгое продолжение — это принцип достижения результатов в обучении студентов, науке, лечении пациентов. Другой принцип — это быть «социальным скалолазом» и обрести новыми и новыми контактами с разными все более и более высокими начальниками и получать от этого выгоду, но в то же время в меньшей степени уделять внимание главной работе. У некоторых людей получается сочетать и то и другое. Владимир Харитонович Василенко и врачом был замечательным, и ученым, и в то же время его опыт, в том числе опыт главного терапевта фронтов во время Великой Отечественной войны, делал его привлекательным в плане приглашения на высокие позиции.

Созданный Вами проект «Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии» существует уже не одно десятилетие. Каковы перспективы ее развития?

Наша Гастроэнтерологическая школа — не мной изобретенный проект. Первую школу в области физиологии и клиники гастроэнтерологии создал мой учитель А.М. Уголев. Это было потрясающее мероприятие, на которое он собирал нас один раз в два года. Школа продолжалась две недели, все лекции проходили в Калуге, в одной из гостиниц на берегу Оки. Почему он, коренной ленинградец, выбрал Калугу, мне трудно понять. Мы все жили в этой гостинице, полностью погружались в эту необычайную атмосферу. Было очень почетно выступать там с лекциями, а они, кстати, читались двухчасовые, академические. Я сам был лектором на трех таких школах.

И, собственно, идея нашей школы возникла у меня от той школы А.М. Уголева. А дальше, когда начались поездки на зарубежные конгрессы, мы увидели двухдневные школы, которые предшествовали научной сессии, они тоже отличались исключительной содержательностью и глубиной материала, мастерством донесения этого материала до аудитории. Кроме этого, в период, когда я переехал в Москву, у нас в стране всеобъемлющей методологии погружения в проблемы гастроэнтерологии не существовало. И это послужило движущей силой для создания школы. Я помню первые школы, которые проходили у нас, они собирали битком набитые аудитории, люди приезжали со всей страны. Этот энтузиазм участников, конечно, создал

понимание того, что школы крайне необходимы. С этого момента они и стали работать. В чем привлекательность школ? В том, что они нейтральны, на них нет стремления со стороны лектора выпячивать какие-то отдельные стороны, отдельные достижения определенных лабораторий, кафедр. Лекторам дана установка рассказать о самом последнем, интересном и важном достижении в вопросе, о котором он говорит. История школы делает выступление на ней привлекательным и очень почетным. Это и лежит в основе успеха нашей Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии.

Мы знаем, что Вы знаток и ценитель музыки, оперы и балета. Какие явления в этих видах искусства произвели на Вас наиболее сильное впечатление за последние пять лет?

Как-то я посмотрел оперу «Садко» Римского-Корсакова в Большом театре, где роль Волховы исполняла Аида Гарифуллина. Я был потрясен ее талантом! В постановке «Риголетто» Миланской оперы в роли Джильды выступала Ольга Перетятко. Я считал себя абсолютным сторонником нашей оперной дивы Анны Нетребко, она остается моим кумиром, но эти певицы на меня произвели очень сильное впечатление. По-прежнему блистает Хибла Герзмава в роли Нормы в театре имени Станиславского и Немировича-Данченко. Она — наша лучшая Норма!

Все балеты Большого и Мариинского театров — это выдающиеся достижения. И они, конечно, на голову выше всех балетных спектаклей парижской Гранд-Опера или лондонского «Ковент-Гарден». Перевес абсолютный. То же самое касается любого оперного спектакля — это нечто выдающееся.

Я был большим любителем драматического театра, когда жил в Петербурге. И когда переехал в Москву, я здесь тоже начал активно ходить в театры. Но после Большого драматического театра им. Г.А. Товстоногова, его совершенно фантастической труппы я не нашел себя в московских театрах. И потом, музыкальные образы, на мой взгляд, они намного глубже, чем образы драматические.

Очень нравятся передачи, на которые приглашают талантливых детей, — «Синяя птица», «Щелкунчик». Когда я вижу этих крошек, которые совершенно блестяще играют Моцарта, это у меня вызывает истинный восторг! Вот чем мы отличаемся от Запада? Что они делают? Они к себе приглашают людей отовсюду. В России 200 национальностей, они все перемешаны. Генофонд российский — один из самых богатых генофондов. И на этом генофонде рождаются таланты. Все иностранцы говорят, какие в Петербурге, Екатеринбурге, вообще в России красивые женщины. И действительно это так.

Что касается литературы, то я перечитал всю Тану Френч. Это ирландская писательница в жанре

детектива. Ну, это в свободное время, для того чтобы не отставать от времени. Вы тоже прочитайте Тану Френч, получите удовольствие.

Но когда меня что-то гложет, то я перечитываю Ветхий и Новый Завет. Там все можно найти, ответ на любой вопрос.

Ваши планы на ближайшие пять лет?

Знаете, Л.Н. Толстой заканчивал каждый день запись в дневнике тремя буквами Е.Б.Ж. — если буду жив. Первое и главное — оставаться живым! Во-вторых, я надеюсь, что у меня хватит сил сохранить связь с кафедрой и клиникой. Хотя некоторые могут сказать, что в моем возрасте надо отдыхать, но я не представляю отдых без коллектива врачей, без занятия наукой, без расшифровки диагнозов. Людям нашего «промысла» необходима гибкость интеллекта, не то что одна-две заученные роли, которые автоматически можно воспроизвести. Нам нужна гибкая, объемная память, живой ум, способный воспринимать новое, потому что старость начинается с усталости от информации. Если человек хочет учиться, и учиться в разной форме, читает, слушает, обучает, тогда это продуктивный ум, он дает основание для продолжения социальной жизни. Однажды я попытался сосчитать, сколько раз я на дню переключался на разные темы с разными людьми, — оказалось, что очень много раз. И память мечется, она из одного отсека должна

извлечь что-то, потом из другого, из третьего... Если это движение памяти сохраняется, то ты живой, энергичный, деятельный, и тогда и тебе интересно, и с тобой людям интересно. Поэтому основная задача — сохранение гибкости, способности мозговой деятельности переключаться из одного раздела знаний в другой и извлекать из глубин памяти факты и данные, которые необходимы.

Еще ведь очень важно знать, что Вы нужны пациентам, студентам, нам.

Сам человек этого не осознает, своей нужности. Я ее не осознаю.

Мы Вам говорим, что Вы нам нужны!

Я, честно говоря, не воспринимаю себя как человека абсолютно нужного. Если бы я так себя воспринимал, то я, может быть, вел бы себя по-другому, может, во мне было бы больше высокомерия, больше жесткости, больше «выпендрежа». Я этого не ощущаю. А совершенно отчетливо я ощущаю потребность в коллективе и в работе. И если я уезжаю в отпуск на неделю, то потихоньку закипаю, думаю, зачем я уехал, что, мне там плохо было? Это не рабство перед привычкой или перед долгом. Это необходимость творчества!

*Интервью к публикации подготовили
Н.Л. Джая, А.В. Седова, О.Ю. Зольникова*

Сведения об интервьюерах

Джая Наталья Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: sedova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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

Information about the interviewers

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sedova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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



To the Anniversary of Vladimir Ivashkin

Clinical diagnosis at the bedside always was, still is and always will be a criterion of a doctor's professionalism

In 2019, on the eve of Vladimir Ivashkin's 80th birthday, we conducted our first interview with him. Now, on the eve of his 85th birthday, Professor Ivashkin again kindly agreed to talk with us and share his thoughts, emotions and impressions about the key events of the past five years.

Professor, the COVID-19 pandemic has become the main vital problem of the past five years. This has never happened in the history of our generation and, we believe, yours. In December 2019, when there was information that a new virus had appeared in China, it was difficult to assume that it would spread throughout the world and affect almost all of us. But after a couple of months, it became clear that danger was no longer just “on the doorstep”, but “has already entered our home”. What is your view on this situation?

The question is very important. The COVID-19 pandemic was initially perceived by people following the scientific literature as a variant of a relatively small, brief outbreak of severe acute respiratory syndrome that had been reported several years earlier in China. Initially, what attracted attention was that it was accompanied by truly severe respiratory failure. Of course, clinics all over the world immediately became involved in this problem. And quite quickly, publications appeared in which, at that time relatively schematically, the phase pattern of the course of this disease was given.

Those international recommendations that were widespread at that time and taken from the experience of Chinese doctors, particularly the early prescription of antibiotics (for example, azithromycin), unfortunately, did not give the expected results. It became clear that this disease itself has various qualitative characteristics, from severe fulminant cases ending in severe respiratory failure of patients who were forced to transfer to controlled ventilation, to situations that were relatively easy.

It quickly became clear that the morphological basis of severe acute respiratory syndrome was lung damage. Moreover, the first morphological studies showed that this lung pathology included destruction of the alveolar wall, microthrombosis of the pulmonary vessels and interstitial inflammation.



High levels of pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, and TNF- α were found in patients.

We then very carefully studied the clinical picture, and it turned out that it consisted of several phases: phase 1 — severe intoxication with damage to the respiratory system, detection of crepitus in the basal parts of the lungs on auscultation, and on tomograms — of different areas of lung damage in the form of ground glass, which concealed bronchioloalveolitis. Plus, there was a weak response to antibiotics. All this taken together led to the conclusion that the initial toxic phase of this disease is caused mainly by the massive introduction of the virus through the entrance gate of the angiotensin-converting enzyme receptor type 2 and the sharp stimulation of the immune system aimed at activating the inflammatory response. This could be interpreted as a protective reaction of the body, the scale of which exceeded the tolerance threshold of all body systems. Naturally, the question arose

that such super activation of the immune system requires protective measures. Therefore, we came to the conclusion that it is necessary to prescribe a universal factor that suppresses the excessive activity of the immune system, namely glucocorticosteroids. Unlike other medical institutions, our clinic abandoned the early prescription of antibiotics and began using dexamethasone instead. The results did not take long to arrive! Then, in fact, it became clear that in these patients, simultaneously with the activation of the immune system, the state of coagulation status changed significantly (as a response to a general severe condition), namely, universal hypercoagulation processes unfolded, which, in addition to the toxic effects of the virus and a severe immune reaction had an impact on systemic blood flow, leading to the development of microthrombosis and tissue ischemia. Therefore, the anticoagulant enoxaparin was added to dexamethasone therapy. Well, by this time, the first recommendations for prescribing anti-inflammatory interleukins for COVID-19 had already appeared.

Thus, a triad has been formed for the treatment of patients with COVID-19 — hormones, anticoagulants and anticytokine drugs. This led to a significant reduction in the mortality of patients in our clinic. When the Clinical Center of our University summed up the first results, and it was possible to compare the results of the work of different clinics, it turned out that our clinic differed significantly in its effectiveness, primarily in its much lower mortality rate. Sometime later, I found in the Lancet journal the results of the third phase of a clinical trial on the use of dexamethasone in patients with a new coronavirus infection in Britain. Our data and the data obtained by British scientists practically coincided. From this point on, information began to spread, and this triad for the treatment of COVID-19 was legitimized.

What about prescribing antibiotics?

Early administration of antibiotics in the first virological phase led to long-term consequences in a significant proportion of patients. During this period, many patients experienced diarrhea. At first it was incomprehensible to most doctors, but then it became clear that the intestines serve as an entry point for infection, the same as, say, the upper respiratory tract. That is, it was a direct virusotropic effect that did not require the prescription of any antibiotics, since, as we later saw, diarrhea tended to resolve on its own. At the same time, unjustified early prescription of antibiotics in the first virological phase led to the fact that a significant proportion of patients subsequently developed the second phase of diarrheal syndrome — antibiotic-associated diarrhea. In this group of patients, in

approximately 70 %, we detected *Clostridioides difficile* infection, i.e. clostridial-induced colitis was added. And very often, patients who were on controlled ventilation experienced two competing life-threatening syndromes: respiratory failure syndrome, in which patients were transferred to artificial ventilation, and diarrhea syndrome, which exhausted and dehydrated them. Some of these patients developed pseudomembranous colitis, an extremely severe form of clostridial colitis. They, of course, had to be prescribed specific medications.

In addition, it was important to analyse the dynamics of clinical symptoms in patients. The first, virus-induced phase, was replaced by a phase of secondary bacterial infection, superimposed on the viral infection, typical signs of bacterial inflammation appeared, with the addition of chills, night sweats, sputum discharge, etc. But then the conditions for managing patients changed. The whole difficulty was that the doctors were extremely disadvantaged, wearing protective equipment. Therefore, the usual approaches and clinical methods for assessing objective status — percussion, palpation, auscultation — were practically excluded. The doctor had to apply his art and knowledge, focusing on the nature of the fever, the frequency of respiratory movements, heart contractions, and X-ray data, and compare changes in the lungs with the severity of the condition, assess the situation on this basis and resolve issues regarding management tactics. Then all this went into the already “habitual course”: the prescription of dexamethasone, enoxaparin, in case of development of a bacterial infection — antibiotics, in case of increasing respiratory failure — transfer to controlled ventilation. In general, the whole process became clear and manageable.

Of course, we learned a lot from this situation. I think that in general the contribution of our clinic to the all-Russian understanding of patient treatment tactics was highly appreciated. It is no coincidence that three of our heads of departments: Natalya Kokina (the Head of the Pulmonology Department), Manana Skhirtladze (the Head of the Cardiology Department) and Olga Kiseleva (the Head of the Resuscitation and Intensive Care Department) were awarded the Order of Pirogov. And we are very proud of that!

The specialists who were initially categorically against hormones and discussed this matter with you a lot, probably later admitted that they were wrong?

There were many objections to the use of hormones, but the rationale for this was very primitive: why prescribe hormones, after all this can expand and deepen the infection. Of course, these

objections stemmed from misunderstanding of pathogenesis, the nature of the disease that we encountered.

When the doctors at our Clinic started getting sick in the first wave, and they were seriously ill, was there any fear for them? Or were you confident that our colleagues would cope and be able to help them?

Of course, there was, there was anxiety... (*thoughtfully*). But, on the other hand, they were not the very first people to get sick. Our Clinic already had experience, and, most importantly, it was clear that in the case of the most severe course, we could use in time everything that we had then. I didn't want to get sick either. It happened quite often that time — one dies, another dies, people my age, younger than me, a lot of people died. We are not talking about fear here... there was no fear, there was anxiety, and at the same time, hope that this would pass you by.

Did you feel that at that moment the whole Clinic and Department united?

I must say that our Clinic and the Department responded like the rest of medical community. Those who found themselves face to face with that difficult situation, of course, rallied. Both the Department and the Clinic really came out as one strong unit. They handled it well! I was very proud then and am proud now of all the awards that our employees received! The Clinic was celebrated, our successes did not go unnoticed. And we demonstrated our scientific achievements in publications. We have published about 30 articles on COVID-19 in leading Russian and foreign journals.

The wave of COVID-19 has passed, but new syndromes associated with this infection have emerged.

Yes, the story with the coronavirus infection is not over, and currently the next problem is clearly emerging — the so-called long, or protracted, COVID. Initially, long COVID was described as a complex of symptoms indicating involvement of the central nervous system, weakness, fatigue, decreased exercise tolerance, myalgia, and manifestations of peripheral neuropathy. But it is now becoming clear that long COVID is a much more serious problem. A number of diseases currently occur either with an altered clinical picture or maybe these are new syndromes that are caused mainly by the residual persistence of the virus or remnants of the virus, its spike proteins. This problem is probably becoming wider, and more and more publications appear on seemingly classic diseases that acquire an aberrant course.

And here I can refer to examples from our Clinic. A female patient with chronic liver disease, steatohepatitis, who, after suffering a new coronavirus infection, developed severe cholestatic syndrome, which had external signs of obstructive jaundice — high bilirubin, discoloration of stool, dark urine... Biopsy verified disappearing bile duct syndrome. This patient is being monitored. In our Clinic, we observed two cases of acute protein-losing diarrhea, in which patients suddenly became ill with severe diarrhea that was not relieved by any known means. Then pathomorphologists, in particular, Professor Evgenia Kogan, using histochemical analysis discovered coronavirus markers in their intestines. A patient with myocarditis was admitted to the Cardiology Department and died from severe cardiovascular failure, and spike protein was detected in his myocardium. The spike protein of the virus was detected in the lung tissue of a patient with an unusual, rather rare form of diffuse sarcoidosis, with the presence of multiple sarcoid granulomas occupying both lung fields. Thus, doctors now need to be prepared in cases of persistent, severe, intractable course of seemingly habitual diseases, not to forget about the possibility of the continuing antigenic effect of coronavirus proteins contributing to such a change in the form and severity of the disease.

The whole world was eagerly awaiting the arrival of a vaccine against COVID-19, and, at the same time, there were strong protests against vaccinations. What is your opinion about the created vaccines?

After the end of the acute phase of the pandemic and a significant reduction in incidence, the world breathed a sigh of relief. But then it became clear that vaccination, especially with RNA vaccines, did not pass without a trace. During the height of the pandemic and after, it became clear that RNA vaccines were causing side effects. Which ones exactly? In young people, these are mainly cardiovascular complications: carditis in various forms, pericarditis; also acute thrombotic thrombocytopenic syndrome, which occurred with widespread micro- and macrothrombosis and was complicated by cerebral hemorrhages.

As for the Sputnik vaccine, it has been studied in great detail, for example, in Argentina. And out of multimillion-dollar statistics, only two cases of the development of thrombotic thrombocytopenic purpura were noted. Cases of carditis after the introduction of Sputnik were not recorded anywhere at all, neither in Russia nor in more than 60 countries where this vaccine was used as the main one for immunization of the population.

Now the scandal in the West is flaring up more and more. The fact is that RNA, as a vaccine matrix,

is not capable of targeted transport to the desired cellular organelles. Some foreign researchers believe that administered RNA vaccines can cause various pathological reactions over many years.

Therefore, at present I cannot take a definite position for or against, but in the West the number of opponents of vaccination is growing sharply. True, there are no publications confirming the fear of such a vaccine, presented by biologists or researchers. Therefore, it is difficult to say whether this is reality or some kind of opposition based on other principles.

Your personal opinion: should people get vaccinated?

I get vaccinated! I administer the influenza vaccine every fall, and I also use the pneumococcal vaccine. I received Sputnik twice, with a two-week interval. After the first dose of the vaccine, I had a very low antibody titer; I am a weak reactant. But after the second titer rose. Of course, the vaccine provided some confidence.

In 2020, a new textbook on propaedeutics of internal diseases was published. The previous textbook, from which we all studied, turned 50 years old this year and it was clear that the rules of percussion, palpation and auscultation would not change in 50 years, but what was described in that textbook in terms of methods of laboratory and instrumental diagnostics and much more, outdated. And now its second edition has already been published. What do you think modern students need in general now? They are different from us; they cannot be interested by just a book.

I'm afraid I'll turn into a grump if I compare the modern student with the students we were. For as long as humanity has existed, older people say (*laughs*) "the grass was greener before", etc. But, nevertheless, the world goes on, lives, prospers, every generation has its own stories of Romeo and Juliet, every generation have their own Anna Karenina. The same thing happens in all generations. As always, students need to instill a love of work. Of course, this is a very difficult process. Love for work is formed in the family. But the teacher must also show by example that it is necessary to WORK.

What do students need? Students need knowledge, deep immersion in literature, in culture in general. Because a doctor must be immersed in culture. I don't know how to implement this... I am a regular visitor to the conservatory, the Tchaikovsky Concert Hall, opera houses, and I don't see young people there, or I see very little of them compared to middle-aged or older people. At first this annoyed me, and then I began to remember who, what kind of audience I saw at

the Covent Garden in London, at the Vienna and Milan Opera? And there, too, the middle-aged and older audience dominates. But there are a lot of young people at jazz concerts, they go crazy about jazz. In this regard, I conclude that everything has its time. Everyone has the same thing: they get married, have children, and when this happens, a person changes — they need to be an example for their children, and then they begin to understand that being an example for kids means demonstrating their own attitude to culture.

As for knowledge — I think that if a student or a doctor does not have a goal setting, if they do not formulate some tasks for themselves that will have to be solved in the future, then it is very difficult to make them work and study the subject deeply. I can give you this example: at the Military Medical Academy there were teachers who simply became an absolute example for me. My teacher Evgeniy Gubler, a pathophysiologicalist, literally infected me with a love of science. This was my goal setting.

In general, many things influenced me personally. In my youth I was fond of Remarque. There is a character in his novels — Doctor Ravik, who attracted my attention. This is a very interesting character who has always been with me. Or, for example, Archibald Cronin's novel "The Citadel", which is about an infectious disease doctor.

How to get a student to work? There is an endless change of different education systems presently. You, young teachers, have probably already felt this change. Does it evoke positive emotions in you or not? There was the general, in my opinion, very good, solid Soviet education system, where there was enough of everything. Then they decided to join the Bologna Convention, which is completely alien to us and does not have the necessary justification. And now they are trying to return traditional approaches to education. Our country, unfortunately, is going through the revolutionary path of development that began in 1917 in the educational system with a certain lag and brought innumerable, immeasurable suffering. I think that these rapid changes in the education system, in secondary and higher schools, are akin to these revolutionary motivations and movements and, in all likelihood, Russia will still need some time to find a stable middle ground position on these issues.

Returning to the question about the textbook. What role does a textbook play in a modern school? You know, I can refer to foreign experience in this regard. I think that no one will have any objections to the fact that European schools of higher education, in particular British, French, German, and American, certainly, with all their shortcomings, have enormous attractive power. They produce results. One could argue, of course, that the

effectiveness among graduates of these schools primarily belongs to talented migrants who come there and assimilate in that atmosphere, find a new homeland for themselves, etc. If we compare educational literature, then their textbooks are the best and most effective textbooks in the world. And they are used by millions of students, they are the basis for education. It seems to me that we don't need to "turn up our noses", we need to follow the example and create textbooks that provide the same amount of information and in the same form as these outstanding publications.

Therefore, when I created the textbook, I tried to take the best foreign manuals as an example. Of course, I used a lot from my experience, which I gained while studying at the Military Medical Academy, and during my forty years of work as a military doctor. And the clinical component of this textbook is its most important part, since regardless of the remarkable achievements, regardless of the fact that high hopes are now placed on artificial intelligence, physical diagnosis of diseases at the patient's bedside and, especially, in military field conditions was, still is and will be an integral part of serious doctors.

A year ago, your scientific school was recognized as the best in the competition of Innovative Schools of Sechenov University. What does a scientific school mean to you?

I never asked myself whether I created a scientific school or not, do I have one? Of course, under my leadership, an endless number of candidates and doctors of science defended themselves, some of my graduate students and employees achieved truly outstanding results. Among them are already heads of departments and laboratories, deans, vice-rectors, rectors of medical universities, directors of research institutes. During this time, many of those who studied under my leadership and worked with me went beyond the department and clinic. We have founded several scientific societies that are well known and popular. We have one of the most famous specialized gastroenterological journals. Indeed, we managed to do a lot. Is that a school or not? And in general, is it necessary to somehow combine all this into the concept of a scientific school?

A scientific school is sometimes like a kind of cap that is put on by a professor whose 3–4 graduate students have defended their PhD theses. Then, at the next anniversary, someone always says: "Professor, you created a scientific school". And that scientific school has only a few dissertation candidates. Then again, there was Hippocrates, he had many students, there was Aristotle, who also had many followers. The school of Hippocrates — does it exist? Or does

Aristotle's school? This question is impossible to answer.

My outstanding teacher was Academician Alexander Ugolev, the creator of the doctrine of parietal digestion, Nobel Prize nominee. He was the supervisor of countless candidate and doctoral dissertations. More than 30 years have passed since his death. Has his school survived or not? I don't know. Because there are practically no works devoted to parietal digestion at present.

When a person comes to a graduate school, they receive a topic and a supervisor. And this is the key point! What is a scientific supervisor like? This is a very serious question! (*nods meaningfully*). Because the image of a leader either destroys a graduate student, or, on the contrary, creates from them a person who further works independently, sees goals, tasks, etc.

Therefore, the concept of a scientific school must be treated very carefully, and there is no generally accepted definition of it. After all, the basis of what people want to call a scientific school is the methodology used by the founders of this entire circle. Methodology of the process of teaching students, methodology of the process of improving the quality of doctors, methodology of conducting scientific research and achieving the most significant results. And therefore, when we talk about a scientific school, we should ask ourselves, what methodology underlies the work of this leader? How clearly can it be formulated? And if these principles that guide him can be formulated and designated in the form of a certain code, then, probably, it will be possible to talk about a scientific school. And if this cannot be done, it is unlikely that such a scientific school exists. So, try to outline my methodology, formulate the scientific principle that guides me in my work with graduate students, doctors, and you (teachers). Will you be able to do this? If you can do that, it means that my school exists in some form. And if you cannot, then what kind of school is this...

In February of this year, we celebrated the 150th anniversary of the Clinic and the 160th anniversary of the Department. Of course, it is difficult to predict in advance what will happen. But still, what would you like to see the Department and Clinic like in many, many years?

I want to say that working at a department and clinic that has a history of 160 and 150 years is very attractive, it warms one's heart. You are not a neophyte at the Department, which arose 10 years ago, but you are a follower of a large galaxy of very talented professors who proved with their work and their results the need for the existence of both the Clinic and the Department. After all, they exist not because someone wants them, but because

they prove their necessity! Consequently, the task of every leader is to prove the necessity of this existence. This can be done in different ways. The worthiest and having the longest continuation is the principle of achieving results in teaching students, science, and treating patients. Another principle is to be a “social climber” and acquire new and new contacts with various higher and higher bosses, and benefit from this, but at the same time pay less attention to deep work. Some people can combine both. Vladimir Vasilenko was both a wonderful doctor and a scientist, and at the same time his experience, including the experience of the Chief Therapist of the fronts during the Great Patriotic War, made him attractive in terms of invitations to high positions.

The project “National College of Gastroenterology, Hepatology” created by you has existed for more than one decade. What are the prospects for its development?

Our Gastroenterology College is not a project invented by me. The first Workshop in the field of physiology and clinical gastroenterology was created by my teacher A. Ugolev. It was an amazing event for which he brought us together once every two years. The workshop lasted two weeks, all lectures took place in Kaluga, in one of the hotels on the banks of the Oka. It is difficult for me to understand why he, a native Leningrader, chose Kaluga. We all lived in this hotel and were completely immersed in this extraordinary atmosphere. It was a great honor to give lectures there, and by the way, they were two-hour lectures, academic ones. I myself was a lecturer at three such workshops.

And in fact, the idea of our College came to me from that workshop of A. Ugolev. And then, when trips to foreign congresses began, we saw two-day Schools that preceded the scientific session, they were also distinguished by their exceptional content and depth of material, and the skill of conveying this material to the audience. In addition, at the time when I moved to Moscow, there was no comprehensive methodology for immersion in the problems of gastroenterology in our country. And this served as the driving force for the creation of the College. I remember the first workshops of the College that were held here, they drew big audience, people came from all over the country. This enthusiasm of the participants, of course, created an understanding that the workshops were urgently needed. From that moment they commenced. What is the attractiveness of the workshops? The fact is that they are neutral; there is no desire on the part of the lecturer to highlight any aspects, individual achievements of certain laboratories or departments. Lecturers are instructed to talk about the most

recent, interesting and important achievements in the issue they are talking about. The history of the College makes participating in its work attractive and very honourable. This is the basis of the success of our National College of Gastroenterology and Hepatology.

We know that you are an expert and connoisseur of music, opera and ballet. What phenomena in these types of art have made the strongest impression on you over the past five years?

Once I watched the opera “Sadko” by Rimsky-Korsakov at the Bolshoi Theatre, where the role of Volkhova was performed by Aida Garifullina. I was amazed by her talent! In the Milan Opera’s production of Rigoletto, Olga Peretyatko performed the role of Gilda. I considered myself an absolute supporter of our opera diva Anna Netrebko, she remains my idol, but these singers made a very strong impression on me. Hibla Gerzmava continues to shine in the role of Norma at the Stanislavsky and Nemirovich-Danchenko Theatre. She is our best Norma!

All shows of the Bolshoi and Mariinsky theatres are outstanding achievements. And they, of course, are head and shoulders above all the ballet performances of the Paris Grand Opera or London’s Covent Garden. The advantage is absolute. The same applies to any opera performance — it is something outstanding.

I was a big fan of dramatic theatre when I lived in St. Petersburg. And when I moved to Moscow, I also began to actively go to theatres here. But after the Bolshoi Drama Theatre named after G.A. Tovstonogov, its absolutely fantastic troupe, Moscow theatres did not win my heart. And then, musical images, in my opinion, are much deeper than dramatic images.

I really like the programs to which talented children are invited — “The Blue Bird”, “The Nutcracker”. When I see these little ones playing Mozart absolutely brilliantly, it makes me truly delighted! How do we differ from the West? What do they do? They invite people from everywhere. There are 200 nationalities in Russia, they are all mixed. The Russian gene pool is one of the richest gene pools. And from this gene pool talents are born. All foreigners say how beautiful the women in St. Petersburg, Yekaterinburg, and Russia in general are. And it is indeed so.

As for literature, I read all books of Tana French. This is an Irish writer in the detective genre. Well, this is in my free time, to keep up with the modern world. You should also try reading Tana French — you will like her works!

But when something gnaws at me, I read the Old and New Testaments. Everything can be found there, the answer to any question.

What are your plans for the next 5 years?

You know, Leo Tolstoy ended each day's diary entry with these letters — "I.I.A." — if I'm alive. The first and most important thing is to stay alive! Secondly, I hope that I have enough strength to maintain contact with the Department and the Clinic. Although some may say that at my age I need to rest, I can't imagine rest without a team of doctors, without doing science, without deciphering diagnoses. People in our "trade" need flexibility of intellect, not just one or two memorized roles that can be automatically reproduced. We need flexible, voluminous memory, a lively mind capable of perceiving new things, because old age begins with fatigue from information. If a person wants to learn, and learn in different forms, reads, listens, teaches, then this is a productive mind, it provides the basis for the continuation of social life. Once I tried to count how many times I switched to different topics with different people during the day, it turned out that it was a lot of times. And the memory rushes about, it must extract something from one compartment, then from another, from a third... if this movement of memory persists, then you are alive, energetic, active, and then you are interested, and people are interested in you.

Therefore, the main task is to maintain flexibility, the ability of brain activity to switch from one section of knowledge to another and retrieve facts and data that are necessary from the depths of memory.

It is also very important to know that patients, students need you. We need you.

The person himself does not realize this, being wanted. I don't realize it.

We assure you that we need you!

To be honest, I don't perceive myself as an absolutely necessary person. If I perceived myself this way, then perhaps I would behave differently, maybe I would have more arrogance, more rigidity, more "showing off". I don't feel it. And I quite clearly feel the need for a team and for work. And if I go on vacation for a week, then I slowly become sour, I start thinking "why did I leave? "did I feel bad there?" This is not slavery to habit or to duty. This is the need for creativity!

*The interview was prepared for publication
by Natiya L. Dzhakhaya, Alla V. Sedova,
Oxana Yu. Zolnikova*

Information about the interviewers

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sedova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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

Сведения об интервьюерах

Джаха́я На́тия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: sedova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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



Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, В.В. Фомин¹, О.Н. Ткачева², О.С. Медведев^{3,4}, Е.А. Полуэктова¹, Д.И. Абдулганиева⁵, С.Р. Абдулхаков^{5,6}, О.П. Алексеева⁷, С.А. Алексеенко⁸, Д.Н. Андреев⁹, А.Ю. Барановский¹⁰, М.С. Жаркова¹, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, И.Л. Кляритская¹¹, Н.В. Корочанская¹², С.Н. Маммаев¹³, Р.В. Масленников¹, Р.Г. Мязин¹⁴, М.В. Перекалина¹⁵, А.В. Повторейко¹⁶, А.И. Ульянин^{1*}, М.В. Фадеева¹, И.Б. Хлынов¹⁷, В.В. Цуканов¹⁸, О.С. Шифрин¹

- ¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, 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 им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация
⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация
⁶ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 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 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
¹⁰ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
¹¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
¹² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация
¹³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация
¹⁴ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация
¹⁵ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация
¹⁶ ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница», Псков, Российская Федерация
¹⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация
¹⁸ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

Цель: рассмотреть современные представления о клинической значимости, возможностях диагностики и терапевтических подходах в лечении синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) как важного компонента оценки функционального состояния микробиоты кишечника, оценить осведомленность врачей и возможности диагностики и лечения данного заболевания у пациентов в федеральных округах РФ, а также представить материалы Экспертного совета, который состоялся 16 декабря 2023 г. в Москве.

Основные положения. СИБР является распространенным синдромом, который часто сочетается с синдромом раздраженного кишечника, циррозом печени, бронхиальной астмой и хронической сердечной недостаточностью, а также служит предиктором ранней смерти у пожилых людей. На сегодня во многих регионах Российской Федерации есть ограничения для инструментальной диагностики данного заболевания: недостаточная осведомленность врачей, недоступность газовых анализаторов для диагностики СИБР, отсутствие информации о необходимости диагностики СИБР в стандартах обязательного медицинского страхования. Терапией первой линии ввиду наибольшей лечебной эффективности служит рифаксимин. Одним из способов повышения эффективности терапии СИБР служит включение в схему лечения штаммоспецифичных

пробиотиков. Наиболее изученным и перспективным пробиотиком считается *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. В обзоре также представлены статистические данные о проблемах диагностики и лечения СИБР в регионах РФ.

Вывод. Оптимизация подходов к диагностике и лечению СИБР, разработка отечественных газовых анализаторов, повышение осведомленности врачей во всех регионах РФ, а также разработка и оптимизация клинических рекомендаций представляются необходимыми мерами повышения эффективности оказываемой медицинской помощи, увеличения продолжительности и качества жизни населения РФ. Данные цели могут быть достигнуты в рамках программ федерального значения под контролем специализированных референс-центров Минздрава РФ.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, микробиота кишечника, синдром раздраженного кишечника, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, старение, мальнутриция, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

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

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Жаркова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Повторейко А.В., Ульянин А.И., Фадеева М.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):14–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-954>

Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice (Literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Viktor V. Fomin¹, Olga N. Tkacheva², Oleg S. Medvedev^{3,4}, Elena A. Poluektova¹, Diana I. Abdulganieva⁵, Sayar R. Abdulkhakov^{5,6}, Olga P. Alexeeva⁷, Sergei A. Alekseenko⁸, Dmitry N. Andreev⁹, Andrey Yu. Baranovsky¹⁰, Maria S. Zharkova¹, Oxana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Irina L. Kliaritskaia¹¹, Natalia V. Korochanskaya¹², Suleiman N. Mammaev¹³, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹⁴, Marina V. Perekalina¹⁵, Anastasia V. Povtoreyko¹⁶, Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Maria V. Fadeeva¹, Igor B. Khlynov¹⁷, Vladislav V. Tsukanov¹⁸, Oleg S. Shifrin¹

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

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

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Cardiology names after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁷ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ V.I. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

¹⁴ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

¹⁵ Stavropol Territorial Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

¹⁶ Pskov Regional Infectious Disease Hospital, Pskov, Russian Federation

¹⁷ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to discuss current views on the clinical significance, diagnostic opportunities, and therapeutic approaches in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) as an important component in the gut microbiota function assessment, to assess the awareness of physicians and the opportunities in the diagnosis and treatment of this disease in patients in the Federal districts of the Russian Federation, as well as to present the proceedings of the Expert Council held on December 16, 2023 in Moscow.

Key points. SIBO is a common syndrome often associated with irritable bowel syndrome, liver cirrhosis, asthma, and congestive heart failure, being also a predictor of early death in the elderly. Today, in many regions of the Russian Federation, there are limitations for instrumental diagnosis of this disease — lack of awareness among doctors, unavailability of gas analyzers for diagnosing SIBO, lack of information about the need to diagnose SIBO in the standards of compulsory health insurance. Rifaximin is the first-line treatment due to the highest therapeutic efficacy.

One of the ways to increase the efficacy of SIBO treatment is to include strain-specific probiotics in the treatment regimen. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is thought to be the most studied, promising probiotic. The review also presents statistical data on the issues in the diagnosis and treatment of SIBO in the regions of the Russian Federation.

Conclusion. Optimization of approaches to the diagnosis and treatment of SIBO, the development of domestic gas analyzers, increasing the awareness of physicians in all regions of the Russian Federation, as well as the development and optimization of clinical recommendations appear to be necessary measures to increase the effectiveness of medical care, the duration and quality of life of the Russian population. These goals can be achieved within the framework of Federal programs under the supervision of specialized reference centers of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, gut microbiota, irritable bowel syndrome, liver cirrhosis, chronic heart failure, asthma, aging, malnutrition, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interests: The Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranovskiy A.Yu., Zharkova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Perekalina M.V., Povtoreyko A.V., Ulyanin A.I., Fadeeva M.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice (Literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):14–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-954>

16 декабря 2023 г. в Москве под председательством главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава РФ, академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению синдрома избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей. В работе экспертного совета также приняли участие главный внештатный специалист общей врачебной практики Минздрава России, проректор по инновационной и клинической деятельности Сеченовского университета, член-корреспондент РАН, профессор В.В. Фомин, главный внештатный гериатр Минздрава РФ, член-корреспондент РАН, профессор О.Н. Ткачева, главные внештатные гастроэнтерологи федеральных округов Российской Федерации, а также лидеры мнения и представители индустриально-промышленной сферы. Организаторами мероприятия выступили Сеченовский университет и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ).

В своем вступительном слове академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин обратил внимание на эволюцию понимания роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья и развития хронических неинфекционных заболеваний человека, а также на современные диагностические возможности изучения ее состава. Накопленные данные демонстрируют, что синдром избыточного бактериального роста (СИБР) оказывает негативное влияние на течение и прогноз ряда хронических неинфекционных заболеваний, что позволяет рассматривать своевременную диагностику и лечение СИБР как одну из важнейших мер оптимизации схем лечения различных заболеваний и продления здорового долголетия населения РФ.

В рамках Экспертного совета были представлены сообщения, дающие представление о проблемах и потенциальных возможностях оптимизации диагностики и лечения СИБР.

Доклад В.Т. Ивашкина был посвящен современным представлениям о распространенности, патогенезе и клинической картине СИБР.

СИБР представляет собой заболевание, которое характеризуется повышенным количеством и/или нарушением состава микробиоты в тонкой кишке, проявляющееся развитием системного воспаления, нарушением целостности кишечного эпителиального барьера и мальабсорбцией [1]. Распространенность СИБР среди населения в целом изучена недостаточно. Известно, что СИБР встречается преимущественно у женщин (66 %), и частота его выявления повышается с возрастом [2]. В недавнем систематическом обзоре была продемонстрирована высокая распространенность СИБР среди пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (табл. 1) [3].

В физиологических условиях плотность микроорганизмов в различных отделах тонкой кишки различается — в двенадцатиперстной кишке их количество составляет ≤ 1000 КОЕ/мл, а в тощей и подвздошной кишке — 10^3 – 10^7 КОЕ/мл. Такой градиент количества микробных представителей обусловлен рядом факторов. В проксимальных отделах к факторам, сдерживающим рост микроорганизмов, многие из которых являются анаэробами, относятся высокое парциальное давление кислорода, бактерицидная активность первичных желчных кислот, пищеварительных ферментов и соляной кислоты, пропульсивная перистальтика и низкое кислотно-основное соотношение (рН). В дистальных отделах тонкой кишки активность вышеуказанных сдерживающих факторов существенно снижается и клиренс микроорганизмов осуществляется за счет врожденных (иннатных) и приобретенных (адаптивных) иммунных механизмов, реализация которых препятствует развитию системного воспалительного ответа [4, 5].

Ключевые бактерии, формирующие избыточный бактериальный рост, на сегодня не установлены,

Таблица 1. Распространенность СИБР при хронических неинфекционных заболеваниях
Table 1. Prevalence of SIBO in chronic non-communicable diseases

Органические заболевания ЖКТ <i>Organic gastrointestinal diseases</i>		Заболевания печени <i>Liver diseases</i>	
Синдром короткой кишки <i>Short bowel syndrome</i>	50 %	Цирроз печени <i>Liver cirrhosis</i>	40,8 %
Хроническая псевдообструкция <i>Chronic pseudo-obstruction</i>	23,7–52,6 %	Гепатоцеллюлярная карцинома <i>Hepatocellular carcinoma</i>	71,8 %
Лактазная недостаточность <i>Lactase deficiency</i>	27,6 %	МАЖБП <i>MAFLD</i>	35,0 %
Непереносимость лактозы у пожилых <i>Lactose intolerance in the elderly</i>	90 %	Первичный билиарный холангит <i>Primary biliary cholangitis</i>	32,8 %
Дивертикулярная болезнь <i>Diverticular disease</i>	58,9 %	Эндокринные и метаболические заболевания <i>Endocrine and metabolic diseases</i>	
Целиакия / <i>Celiac disease</i>	18,3 %	Сахарный диабет / <i>Diabetes</i>	29 %
Неинфекционный энтерит <i>Non-infectious enteritis</i>	85,3 %	Гипотиреонизм <i>Hypothyroidism</i>	54 %
Болезнь Крона / <i>Crohn's disease</i>	25,4 %	Акромегалия / <i>Acromegaly</i>	43,9 %
Язвенный колит <i>Ulcerative colitis</i>	14,3 %	Гиперхолестеринемия <i>Hypercholesterolemia</i>	78,9 %
Эрозивный эзофагит <i>Erosive esophagitis</i>	65 %	Ревматоидные заболевания <i>Rheumatoid diseases</i>	
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> <i>Helicobacter pylori infection</i>	60,4 %	Системная склеродермия <i>Systemic sclerosis</i>	34 %
Гастропарез / <i>Gastroparesis</i>	60 %	Болезнь Бехчета / <i>Behçet's disease</i>	36 %
Хронический панкреатит <i>Chronic pancreatitis</i>	38,6 %	Спондилоартропатия <i>Spondyloarthropathy</i>	63 %
Острый панкреатит <i>Acute pancreatitis</i>	12,0–17,8 %	Фибромиалгия <i>Fibromyalgia</i>	100 %
Кисты поджелудочной железы <i>Pancreatic cysts</i>	31,6–40,0 %	Состояние после хирургического вмешательства <i>Condition after surgery</i>	
Желчнокаменная болезнь <i>Cholelithiasis</i>	14,8–40,5 %	Бариатрические вмешательства <i>Bariatric interventions</i>	37,0–73,4 %
Недержание стула <i>Stool incontinence</i>	42 %	Гастрэктомия <i>Gastrectomy</i>	61,6–77,6 %
Функциональные заболевания ЖКТ <i>Functional gastrointestinal diseases</i>		Колэктомия <i>Colectomy</i>	62–74 %
Функциональная диспепсия <i>Functional dyspepsia</i>	17,2–53,4 %	Холецистэктомия <i>Cholecystectomy</i>	24,6–46,8 %
Синдром раздраженного кишечника <i>Irritable bowel syndrome</i>	31,0–36,7 %	Злокачественные новообразования ЖКТ <i>Malignant neoplasms of the gastrointestinal tract</i>	
Функциональное вздутие <i>Functional abdominal bloating</i>	43–68 %	Рак поджелудочной железы <i>Pancreas cancer</i>	63,3 %
Функциональный запор <i>Functional constipation</i>	78 %	Холангиокарцинома <i>Cholangiocarcinoma</i>	46,7 %
Функциональная диарея <i>Functional diarrhea</i>	69 %	Другие заболевания <i>Other diseases</i>	
Неврологические заболевания <i>Neurological diseases</i>		Бронхиальная астма (аллергическая форма) <i>Bronchial asthma (allergic)</i>	67 %
Рассеянный склероз <i>Multiple sclerosis</i>	38,1 %	Бронхиальная астма (неаллергическая форма) <i>Bronchial asthma (non-allergic)</i>	43 %
Синдром беспокойных ног <i>Restless legs syndrome</i>	69 %	Хроническая сердечная недостаточность <i>Chronic heart failure</i>	41,7–45,0 %
Болезнь Альцгеймера <i>Alzheimer's disease</i>	49 %	Синдром обструктивного апноэ сна <i>Obstructive sleep apnea syndrome</i>	30,8 %
Аутизм / <i>Autism</i>	31,0 %	Пост-COVID-19 / <i>Post-COVID-19</i>	93,3 %
Травмы спинного мозга <i>Spinal cord injuries</i>	37,5–38,5 %	Тромбоз глубоких вен <i>Deep vein thrombosis</i>	69,8 %
Болезнь Паркинсона <i>Parkinson's disease</i>	46 %	Розацеа <i>Rosacea</i>	10–46 %

однако в большинстве исследований данные микроорганизмы представлены облигатными анаэробами [6, 7]. Анализ биопатов слизистой двенадцатиперстной, подвздошной и сигмовидной кишки (секвенирование 16S рибосомальной РНК) продемонстрировал достоверные различия в составе пристеночной микробиоты у пациентов с СИБР и здоровых лиц ($p = 0,039$, $p = 0,002$ и $p = 0,007$ соответственно). По сравнению со здоровыми испытуемыми во всех биоптатах пациентов с СИБР отмечено повышение уровня представителей родов *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Dialister* и *Ruminococcaceae* [8]. Также приводятся данные в пользу того, что в роли единственных микроорганизмов, формирующих избыточную микробную нагрузку, могут выступать метаногенные археи — *Methanospaera stadtmaniae* и *Methanobrevibacter smithii* [5]. Предположительно, от 15 до 30 % пациентов с СИБР и симптомами запора колонизированы именно *Methanobrevibacter* [2, 5].

Патогенез СИБР включает следующие этапы [2]:

- активный бактериальный метаболизм приводит к накоплению газов (например, H_2 , CH_4 , H_2S , CO_2), что в сочетании с развитием висцеральной гиперчувствительности лежит в основе развития болевых симптомов;

- повреждается щеточная кайма энтероцитов с последующим присоединением мальабсорбции;

- усиливается микробное расщепление аминокислот и пептидов в тонкой кишке, а также снижается всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (в результате избыточной деконъюгации солей желчных кислот), что усугубляет проявления мальабсорбции;

- нарастает конкуренция между организмом человека и микробиотой тонкой кишки за витамины B_1 , B_2 , B_3 , B_5 и B_{12} вследствие повышения количества утилизирующих эти витамины бактерий;

- возрастает доля токсических метаболитов бактериального происхождения (липополисахаридов (ЛПС), аммиака, D-лактата, пептидогликанов, литохоловой кислоты), нарушающих проницаемость слизисто-эпителиального барьера тонкой кишки;

- нарушенная проницаемость слизисто-эпителиального барьера сопровождается нарастанием бактериальной транслокации;

- вследствие формирования бактериальной транслокации нарастает напряженность локального и системного иммунного ответа (системное воспаление) за счет повышения пула провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α));

Клинические симптомы СИБР неспецифичны, однако чаще всего данное состояние проявляется полным или частичным парезом кишки, что сопровождается вздутием живота, абдоминальной болью, нарушением частоты стула (диареей или запором), симптомами мальабсорбции. При осмотре пациента заподозрить наличие СИБР возможно по наличию таких признаков, как выраженный тимпанит

при перкуссии живота, «молчащий» живот при аускультации, болезненность при пальпации живота в околопупочной области. Однако около трети больных СИБР не предъявляют характерных жалоб, что затрудняет диагностический поиск. Клиническими проявлениями мальабсорбции при СИБР являются стеаторея, похудание и слабость, неврологические расстройства (особенно при нарушении всасывания витаминов группы В), а также симптомы, ассоциированные с гиповитаминозом жирорастворимых витаминов А, D $_3$, Е [2].

В заключение Владимир Трофимович отметил, что возникающие при СИБР нарушения затрагивают практически все органы и системы человека, поэтому выявление данного состояния целесообразно при различных заболеваниях, вне зависимости от выраженности его клинических проявлений.

В сообщении **д.м.н., профессора О.С. Медведева** были представлены современные возможности и перспективы для оптимизации диагностики СИБР.

Специфическая инструментальная диагностика СИБР подразумевает проведение водородного дыхательного теста с углеводной нагрузкой (глюкозой или лактулозой) при помощи специальных газовых анализаторов. Принцип данного теста основан на том, что организм человека не способен производить водород (H_2), поэтому его наличие в выдыхаемом воздухе обусловлено исключительно микробной ферментацией углеводов, в результате чего образующийся H_2 всасывается в кровь и, после прохождения печени, выделяется легкими [9]. Еще в прошлом столетии результаты клинических исследований продемонстрировали, что у пациентов с СИБР повышен уровень H_2 в тонкой кишке вследствие избытка анаэробных бактерий, его синтезирующих. При этом повышение концентрации H_2 в тонкой кишке на фоне приема лактулозы прямо коррелировало с повышением его доли в выдыхаемом воздухе [10].

Данная взаимосвязь легла в основу современных дыхательных тестов, которые позволяют оценить микробную нагрузку тонкой кишки анаэробными бактериями при последовательном анализе уровня H_2 в выдыхаемом воздухе до и после приема углеводов. Основными преимуществами данного метода являются невысокая стоимость, неинвазивность, простота проведения теста и интерпретации результатов.

Одним из недостатков дыхательного теста является то, что выдыхаемый воздух лишь косвенно отражает уровень H_2 в тонкой кишке. Предположительно, большая его часть утилизируется печенью, что затрудняет анализ микробной активности в тонкой кишке при избыточной бактериальной нагрузке [11]. Существует несколько подходов для оценки H_2 непосредственно в тонкой кишке. Одним из таковых является применение эндоскопических капсул, способных анализировать уровень H_2 в различных отделах ЖКТ

и удаленно передавать данные на внешний анализатор. Однако данный метод не нашел клинического применения ввиду инвазивности процедуры и высоких экономических затрат [11, 12]. Другим методом является оценка индивидуального метаболизма H_2 печенью. Такой подход подразумевает проведение предварительного водородного дыхательного теста на фоне приема воды, насыщенной заданным количеством экзогенного H_2 , с последующим анализом его уровня в выдыхаемом воздухе. Согласно результатам отдельных исследований, около 40 % изначального количества H_2 не достигает альвеол легких за счет метаболизма в печени и других органах [13]. Несмотря на простоту и эффективность такого подхода, данный метод требует дальнейшего изучения.

Другим существенным ограничением для интерпретации результатов анализа выдыхаемого H_2 является его утилизация археями в тонкой кишке, которые метаболизируют продуцируемый бактериями H_2 в метан (CH_4) [9, 11]. К таким метаногенным археям в организме человека относятся *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*, штаммы *Methanomassiliicoccus*, а также *Methanobrevibacter oralis* (ареалом которого является ротовая полость) [14]. Данные микроорганизмы обладают высокой способностью утилизировать продуцируемый бактериями H_2 , метаболизируя его в CH_4 . [15]. Поскольку оба газа имеют строгое микробное происхождение и способны выделяться легкими, более корректная интерпретация результатов дыхательного теста на СИБР возможна при одновременной оценке концентрации H_2 и CH_4 в выдыхаемом воздухе [16].

В заключение Олег Стефанович подчеркнул, что наиболее существенным ограничением для диагностики СИБР с помощью водородного дыхательного теста является низкая доступность газовых анализаторов в РФ. На сегодня территории РФ зарегистрировано лишь два газовых анализатора зарубежного производства (Германия и Великобритания), при этом их применение весьма ограничено из-за трудностей технического обслуживания. С учетом данной проблемы в Сеченовском Университете совместно с МГУ им. М.В. Ломоносова и индустриальным партнером (Ижевский радиозавод) разрабатывается отечественный газовый анализатор для проведения водородного дыхательного теста, регистрация которого запланирована на 2024 г.

Доклад **А.И. Ульянина** был посвящен актуальным подходам к терапии СИБР, а также возможностям оптимизации результатов лечения.

В современной клинической практике подходы к эрадикации избыточного бактериального роста в тонкой кишке подразумевают прямую элиминацию микроорганизмов (за счет антибиотиков) и создание условий, препятствующих избыточному размножению бактерий в тонкой кишке. Предпочтительной тактикой лечения СИБР

является проведение антибактериальной терапии рифаксимин или антибиотиками системного действия (норфлоксацином, ципрофлоксацином или метронидазолом) [2]. Рифаксимин является наиболее изученным препаратом для лечения СИБР. Систематический обзор и метаанализ 32 исследований рифаксимины при СИБР показал его эффективность у 72,9 % пациентов с данным состоянием (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 65,5–79,8) [17]. Рифаксимин рекомендован для лечения СИБР в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 7–14 дней, норфлоксацин назначается в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней, метронидазол — в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 10 дней, ципрофлоксацин — в дозе 500 мг 2 раза в день на 5–10 дней [2]. С позиции зарубежных руководств, а также практических рекомендаций НСОИМ и РГА по диагностике и лечению СИБР рифаксимин является препаратом первой линии в терапии данного заболевания, а применение системных антибиотиков следует рассматривать в качестве альтернативного лечения [2].

Эмпирическое назначение антибиотиков пациентам без подтвержденного диагноза СИБР не оправдано, поскольку подвергает их необоснованному риску развития антибиотикорезистентности, антибиотик-ассоциированной диареи и *C. difficile*-ассоциированной болезни. Для профилактики данных осложнений на весь период приема антибиотиков рекомендуется назначение пробиотиков. Устойчивым ко всем группам антибиотиков и наиболее изученным является *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, рекомендованный к применению в дозе 250 мг 2 раза в день [18]. В метаанализе 21 РКИ было показано, что назначение *S. boulardii* снижает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у получавших антибиотиков пациентов с 18,7 до 8,5 % (относительный риск (ОР) — 0,47; 95 % ДИ: 0,38–0,57) в сравнении с группой контроля [19]. Результаты метаанализа 9 РКИ подтвердили положительный эффект *Saccharomyces boulardii* в профилактике первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни [20].

Включение *S. boulardii* CNCM I-745 в схему терапии СИБР может быть обосновано не только профилактикой осложнений антибактериальной терапии, но и в качестве меры, улучшающей исходы лечения. Данное предположение основано на результатах недавнего рандомизированного исследования с участием 40 пациентов с системной склеродермией и СИБР. Испытуемые были рандомизированы в три группы в соответствии с назначенной схемой лечения: применение метронидазола в течение 7 дней и *S. boulardii* на протяжении 14 дней ($n = 13$), монотерапия *S. boulardii* в течение 7 дней ($n = 14$) или монотерапия метронидазолом на протяжении 7 дней ($n = 13$). Через 2 месяца после лечения пациентам был проведен повторный водородный дыхательный тест с лактулозой, который показал отсутствие СИБР у 55, 33 и 25 %

испытуемых в вышеуказанных группах соответственно [21]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности исходов лечения с применением других антибиотиков.

В заключение было отмечено, что в терапии СИБР сохраняется ряд открытых вопросов, требующих дальнейшего изучения. Среди таковых — необходимость разработки четких критериев, разделяющих неэффективность терапии и рецидив заболевания, а также создание схем повторной диагностики и лечения СИБР. Отдельного внимания заслуживает изучение возможностей лекарственных препаратов других фармакологических групп, целесообразность применения которых обусловлена их влиянием на патогенетические механизмы развития СИБР (например, прокинетики и других препаратов, улучшающих целостность кишечного слизисто-эпителиального барьера).

В докладе **д.м.н. Е.А. Полуэктовой** было подробно изложено влияние СИБР на патогенез и клинические проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК).

По данным различных исследований, распространенность СИБР среди пациентов с СРК колеблется от 9 до 70 %. В недавно опубликованном метаанализе 13 клинических исследований ($n = 2494$) было показано, что СИБР значительно чаще встречается у пациентов с СРК в сравнении с группой здоровых лиц (30 % vs. 9 %, $p < 0,0001$) [5]. В исследовании с участием 247 пациентов с СРК распространенность СИБР, согласно данным водородного и метанового дыхательных тестов, составила 36,4 % (9,7 % для H_2 и 26,7 % для CH_4). При анализе взаимосвязи между вариантом течения заболевания и уровнем данных газов в выдыхаемом воздухе оказалось, что у пациентов с диарейным вариантом СРК чаще регистрировался прирост H_2 ($p = 0,013$), а при преобладании симптомов запора преимущественно CH_4 ($p = 0,003$). Эти данные подчеркивают взаимосвязь вышеупомянутых метагенных микроорганизмов и замедления моторики толстой кишки [22].

Основными звеньями патогенеза СРК являются развитие эмоциональных расстройств, нарушение слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, а также изменение состава микробиоты толстой кишки, которые формируются у генетически предрасположенных лиц под влиянием факторов окружающей среды. Данные факторы приводят к развитию клинической картины заболевания за счет нарушения моторики толстой кишки, изменения центральной и периферической сенситизации, а также за счет индукции воспаления кишечной стенки в исходе бактериальной транслокации [23].

Влияние СИБР на эмоциональные расстройства было продемонстрировано в исследовании с участием 26 пациентов с СИБР и 24 здоровых лиц. По сравнению с группой контроля пациенты с СИБР характеризовались более высокой

эмоциональной неустойчивостью ($p < 0,001$), меньшей склонностью к коммуникабельности и общительности ($p < 0,001$) и более высоким уровнем тревоги ($p < 0,001$). У данной группы испытуемых была отмечена достоверно более высокая общая приверженность к стрессу ($p < 0,001$), а также повышение уровня эмоционального напряжения ($p < 0,001$) и чувствительности к стрессу, связанному с внешними переживаниями ($p < 0,041$) и внутренними ощущениями ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля [24].

Вероятной причиной данных эмоциональных нарушений у пациентов с СРК может служить нарушение метаболизма триптофана. В физиологических условиях около 5 % поступающего с пищей триптофана метаболизируется в серотонин, остальная его часть метаболизируется в кинуренин [25]. Превращение триптофана в серотонин осуществляется преимущественно в толстой кишке с помощью фермента триптофанагидроксилазы-1, на активность которого влияет синтезируемые кишечной микробиотой короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат и бутират [26, 27]. Превращение триптофана в кинуренин происходит в кишечнике, печени и головном мозге с помощью ферментов триптофанадиоксигеназы (ТДО) и индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО). Активность ТДО повышается в ответ на увеличение уровня циркулирующего в крови кортизола, в то время как активность ИДО стимулируется провоспалительными цитокинами (например, интерфероном-гамма ($IFN-\gamma$), $IL-6$, $TNF-\alpha$) [25]. Дальнейший метаболизм кинуренина происходит по двум путям — с образованием хинолиновой или кинурениновой кислот, которые оказывают разнонаправленные эффекты в отношении ЦНС. Повышение уровня хинолиновой кислоты предрасполагает к развитию нейродегенеративных изменений головного мозга и психоэмоциональных нарушений (тревоги и депрессии) [28]. Кинурениновая кислота, напротив, обладает нейропротекторными свойствами и предупреждает нейротоксические эффекты хинолиновой кислоты [29].

У пациентов с СИБР отмечены достоверно более высокие уровни кинуренина ($p < 0,05$) и хинолиновой кислоты ($p < 0,001$) в моче, а также повышенное соотношение кинуренина к триптофану ($p < 0,001$) и хинолиновой кислоты к кинурениновой ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми испытуемыми без СИБР. После эрадикации СИБР (с помощью рифаксимина) у пациентов наблюдалось достоверное повышение уровня триптофана ($p < 0,001$), а вместе с этим — снижение уровня кинуренина ($p < 0,001$) и хинолиновой кислоты ($p < 0,001$) [30]. В отдельном исследовании было показано, что достоверно более высокий уровень кинуренина в моче был выявлен у пациентов с СРК-З ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с СРК-Д и здоровыми испытуемыми. Эти данные позволяют предположить, что изменение

метаболизма триптофана в пользу кинуренина у пациентов с СРК-З следует рассматривать в качестве предиктора угнетения пропульсивной моторики толстой кишки за счет снижения пула образующего серотонина [31].

Изменение цитокинового профиля при СИБР нарушает целостность слизисто-эпителиального барьера ЖКТ у пациентов с СРК и предрасполагает к бактериальной транслокации; формируется порочный круг нарушения кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки, что ведет к развитию локального воспаления [32]. Сохраняющееся воспаление стенки кишки приводит к избыточной дегрануляции тучных клеток с высвобождением гистамина, который активирует висцеральные сенсорные нейроны, что приводит к повышению их возбудимости и формирует висцеральную гиперчувствительность [33].

Елена Александровна отметила, что нарушение состава микробиоты толстой кишки при СРК отмечено во множестве клинических исследований, однако влияние СИБР на состав толстокишечной микробиоты у таких больных изучено недостаточно. Также весьма ограничены данные, которые описывают специфические изменения микробиоты тонкой кишки при СИБР у пациентов с СРК и роль отдельных ее представителей в патогенезе заболевания [5].

Таким образом, СИБР оказывает негативное влияние на ключевые звенья патогенеза СРК и отягощает клиническую картину заболевания (рис. 1).

Актуальной проблемой здравоохранения является недостаточная эффективность лечения пациентов с СРК: большинство симптомов заболевания сохраняются в ответ на лечение, но не усиливаются, а вероятность их купирования составляет лишь 38 % при наблюдении в течение 12–20 месяцев [34]. Возможность оптимизации исходов лечения СРК за счет эрадикации избыточного бактериального роста была продемонстрирована в исследовании с участием 127 пациентов с СРК в сочетании с СИБР — успешная эрадикация избыточного бактериального роста приводит к достоверно более выраженной динамике симптомов заболевания ($p < 0,001$) [35].

Таким образом, своевременная диагностика и лечение СИБР является эффективной мерой повышения эффективности качества оказываемой медицинской помощи больным СРК.

В своем выступлении **к.м.н. М.С. Жаркова** подробно представила влияние СИБР на прогноз пациентов с циррозом печени.

Декомпенсированный цирроз печени (ЦП) характеризуется высокой смертностью и представляется существенным финансовым бременем на амбулаторном и стационарном этапе лечения пациентов [36].

СИБР следует рассматривать в качестве триггера декомпенсации цирроза, служащего причиной повторной госпитализации больных. Согласно данным метаанализа 21 клинического исследования

с участием 1264 пациентов с ЦП и 306 здоровых испытуемых распространенность СИБР у пациентов с ЦП в 6,83 раза превышает таковую в группе контроля (95% ДИ: 4,16–11,21; $p < 0,001$), что составляет 40,8 % vs. 10,7 % (95% ДИ: 34,8–47,1 и 5,7–19,0 соответственно). Распространенность СИБР при декомпенсированном ЦП была достоверно выше, чем при компенсированном ЦП (50,5 % vs. 31,2 %; $p < 0,001$). Кроме этого, СИБР при ЦП достоверно ассоциирован с наличием асцита ($p < 0,001$), минимальной печеночной энцефалопатии ($p = 0,001$), бактериальной транслокации ($p = 0,026$) и спонтанного бактериального перитонита ($p = 0,008$) [37].

СИБР при циррозе печени ассоциирован не только с риском развития осложнений заболевания, но и с высокой смертностью больных с ЦП. Оценка выживаемости больных за период наблюдения 12 месяцев продемонстрировала достоверно более высокую летальность больных ЦП с СИБР (51,7 % vs. 15,4 %; $p = 0,042$), при этом наименьшая выживаемость наблюдалась в первые 3 месяца [38]. Согласно данным отдельного исследования с участием 50 пациентов с ЦП, СИБР был выявлен у 26 (52,0 %) больных (у 10 (52,6 %) больных с компенсированным ЦП и у 16 (51,6 %) с декомпенсированным ЦП). Наличие СИБР (ОР = 4,2; 95% ДИ: 1,2–14,9; $p = 0,028$) и низкий уровень сывороточного альбумина ($p = 0,027$) были достоверными значимыми независимыми факторами риска смерти при ЦП. При этом СИБР достоверно повышал смертность больных в первый год наблюдения при декомпенсированном ЦП и в последующие годы при компенсированном ЦП [39].

СИБР повышает проницаемость слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, что приводит к развитию бактериальной транслокации, которая, в свою очередь, инициирует воспаление кишечной стенки. Развитие воспаления в кишке сопровождается выбросом вазоактивных медиаторов (например, оксида азота (NO) и простагландинов), что последовательно приводит к спланхнической вазодилатации, системной циркуляторной дисфункции, гиперсекреции антидиуретического гормона (АДГ), стимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС). Данные реакции усугубляют кишечную бактериальную транслокацию, а также являются предикторами к декомпенсации ЦП с развитием полиорганной недостаточности. Вместе с этим нарастает выраженность хронического системного воспаления за счет повышения пула провоспалительных цитокинов в ответ на появление бактериальных ЛПС в системном кровотоке. Провоспалительный иммунный ответ приводит к развитию системного оксидативного стресса, что также усугубляет бактериальную транслокацию и ведет к декомпенсации ЦП с развитием полиорганной дисфункции (рис. 2) [40, 41].

Для больных с ЦП и СИБР, в отличие от пациентов с ЦП без СИБР и здоровых лиц, характерна

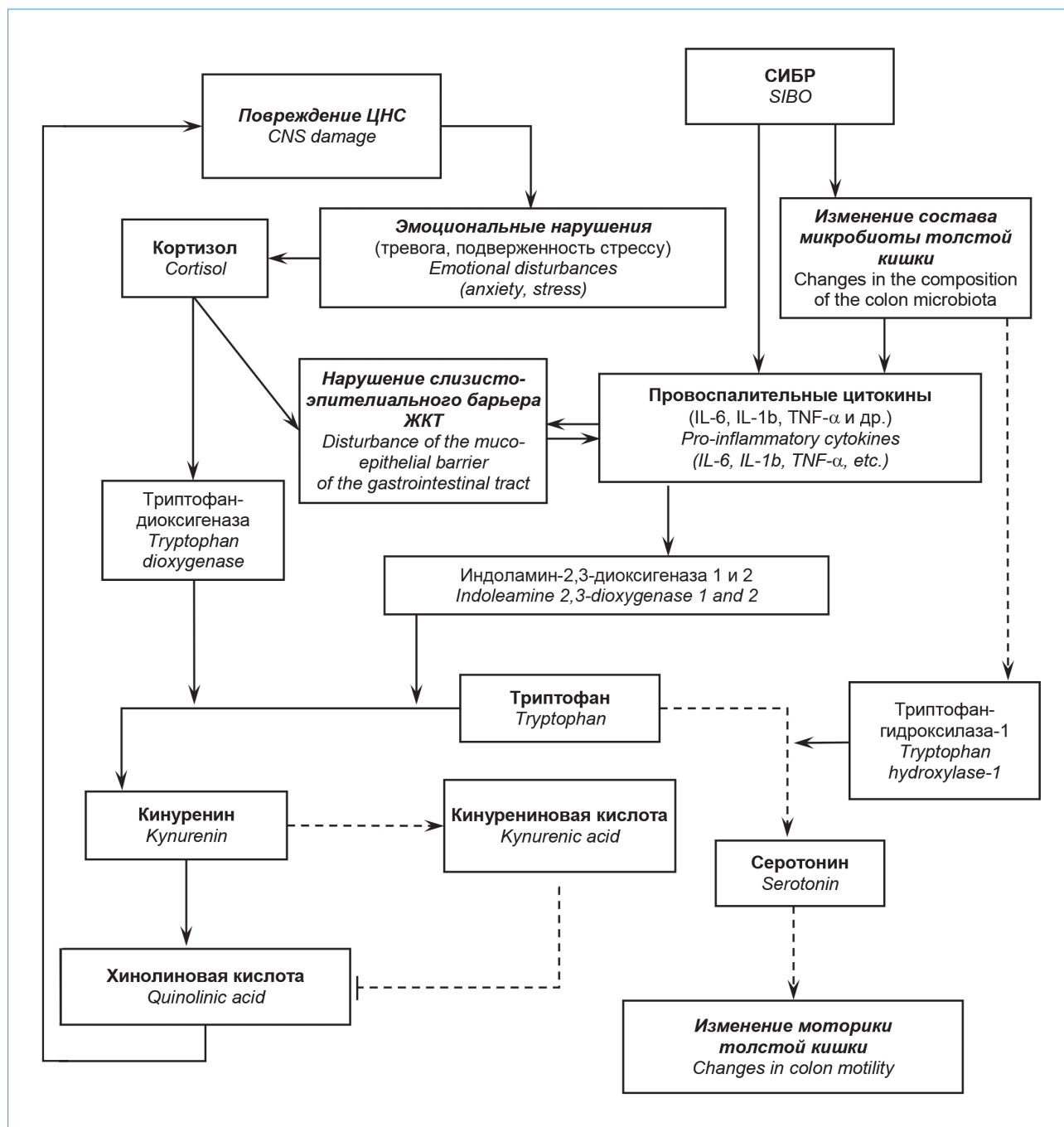


Рисунок 1. Влияние СИБР на патогенез синдрома раздраженного кишечника (по [23–31] с изменениями). Непрерывные стрелки отображают стимулирующее влияние СИБР на физиологические пути, пунктирные стрелки — угнетающее. При СИБР изменяется состав кишечной микробиоты, развиваются эмоциональные расстройства (ввиду повышения уровня кинуренина и хинолиновой кислоты), нарушается слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ (из-за повышения уровня провоспалительных цитокинов и кортизола), угнетаются нейропротекторные эффекты в ЦНС (за счет снижения уровня кинурениновой кислоты) и изменяется моторика толстой кишки (на фоне снижения уровня серотонина)

Figure 1. Effect of SIBO on the pathogenesis of irritable bowel syndrome (modified from [23–31]). Continuous arrows represent the stimulating effect of SIBO on physiological pathways, while dotted arrows represent the inhibitory effect. With SIBO, the composition of the intestinal microbiota changes, emotional disorders develop (due to increased levels of kynurenine and quinolinic acid), the muco-epithelial barrier of the gastrointestinal tract is disrupted (due to increased levels of pro-inflammatory cytokines and cortisol), neuroprotective effects in the central nervous system are inhibited (due to decreased levels of kynurenic acid) and changes in colon motility (against the background of decreased serotonin levels)

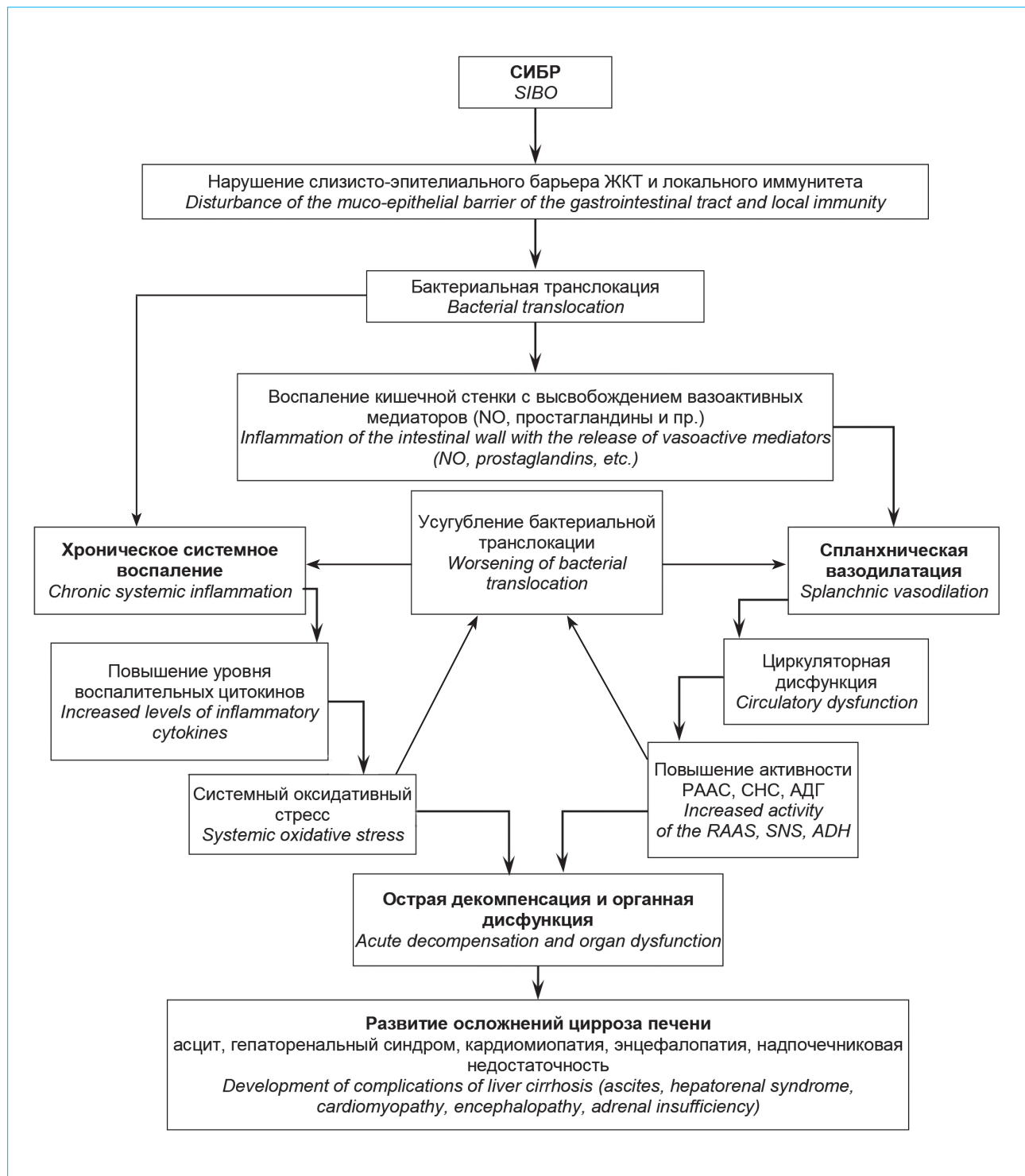


Рисунок 2. Роль СИБР в патогенезе декомпенсации цирроза печени и развития его осложнений (по [40, 41] с изменениями). СИБР является предиктором к бактериальной транслокации, которая приводит к развитию хронического системного воспаления и спланхической вазодилатации. Данные процессы усугубляют бактериальную транслокацию, формируя порочный круг, на фоне которого развиваются декомпенсация цирроза печени и органная дисфункция

Figure 2. The role of SIBO in the pathogenesis of decompensation of liver cirrhosis and the development of its complications (according to [40, 41] with modifications). SIBO is a predictor of bacterial translocation, which leads to the development of chronic systemic inflammation and splanchnic vasodilation. These processes aggravate bacterial translocation, forming a vicious circle against which decompensation of liver cirrhosis and organ dysfunction develop

более выраженная циркуляторная дисфункция за счет снижения систолического артериального давления ($p = 0,005$ и $p = 0,011$ соответственно) и системного сосудистого сопротивления ($p = 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно), а также более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с больными ЦП без СИБР ($p = 0,028$). СИБР сочетается с вазодилатацией и гипердинамическим кровообращением при декомпенсированном циррозе ($p = 0,002$; $p = 0,012$), но не при компенсированном ЦП ($p = 1,000$; $p = 0,474$) [42].

В настоящее время появились первые данные о высокой эффективности пробиотика *S. boulardii* CNCM I-745 в дозе 250 мг 2 раза в день на протяжении 3 месяцев для лечения СИБР при циррозе печени, что подчеркивает значимость пробиотической поддержки и коррекции состава и функционального потенциала микробиоты толстой кишки при данном заболевании [43].

С учетом вышеизложенного, представляется необходимым дальнейшее изучение взаимосвязи СИБР и микробиоты толстой кишки в патогенезе ЦП для оптимизации врачебной тактики и улучшения качества медицинской помощи, оказываемой таким больным.

Доклад **д.м.н. О.Ю. Зольниковой** был посвящен влиянию СИБР на клиническую картину и прогноз пациентов с бронхиальной астмой (БА).

На протяжении длительного времени вклад СИБР в течение БА оставался неочевидным, поэтому клинические исследования данной взаимосвязи весьма ограничены. Тем не менее опубликованные собственные данные убедительно демонстрируют, что СИБР негативно влияет на клиническую картину БА и ухудшает прогноз таких больных. Наличие СИБР у пациентов с БА характеризовалось более высоким уровнем IgE в крови пациентов ($p < 0,01$) и эозинофилов в мокроте ($p < 0,001$), что сочеталось с достоверно ($p < 0,01$) более выраженным снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), по сравнению с больными БА без СИБР. Отмечено, что распространенность СИБР была достоверно выше у пациентов с атопической формой заболевания (67 % vs. 43 %; $p = 0,028$), при этом у 40 % пациентов СИБР протекал бессимптомно [44].

Отмечено, что наличие СИБР у пациентов с БА характеризуется специфическими изменениями состава и функционального потенциала кишечной микробиоты. У пациентов с аллергической формой БА и СИБР, по сравнению с пациентами без СИБР, отмечено снижение относительного количества бактерий, относящихся к классам *Negativicutes* ($p = 0,0008$), *Erysipelotrichia* ($p = 0,01$), *Bacteroidia* ($p = 0,05$) и семействам *Erysipelotrichaceae* ($p = 0,01$), *Pseudomonadaceae* ($p = 0,02$), *Rhodospirillaceae* ($p = 0,04$), *Bacillaceae* ($p = 0,02$), а также увеличение представителей семейства *Porphyromonadaceae* ($p = 0,02$) и родов *Barnesiella*, *Paraprevotella*, *Pyrolobus*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, *Coprobacter*

и Bacillus ($p < 0,05$). У больных неаллергической формой БА и СИБР наблюдалось повышение относительного количества бактерий, относящихся к семейству *Bacteroidaceae* ($p = 0,04$) и родам *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Bacteroides*, *Butyricicoccus* и *Parasutterella* ($p < 0,05$) по сравнению с данной подгруппой больных без СИБР. Были выявлены различные корреляционные зависимости между изменениями таксономического профиля бактерий на уровне типов и клинико-лабораторными проявлениями БА. При аллергической БА отмечалась прямая корреляция уровня *Anaerostipes* с уровнем иммуноглобулина Е в крови и ОФВ1, а также обратная корреляционная связь с количеством эозинофилов в крови и мокроте. Была продемонстрирована обратная корреляция уровня *Faecalibacterium* с уровнем иммуноглобулина Е в крови, а также количеством эозинофилов в мокроте и крови. Количество *Proteobacteria* прямо коррелировало с показателем ОФВ1. У пациентов с неаллергической БА значение ОФВ1 демонстрировало обратную зависимость от уровня *Proteobacteria* [45]. При анализе пула КЦЖК в образцах кала у всех пациентов с БА независимо от фенотипа заболевания выявлено достоверное снижение общего количества жирных кислот ($p < 0,001$), ацетата, пропионата и бутирата ($p < 0,001$), в отличие от здоровых лиц [46].

Таким образом, негативное влияние СИБР на течение БА обусловлено снижением пула синтезируемых КЦЖК, изменением состава микробиоты толстой кишки, усилением системного воспалительного иммунного ответа. Данная взаимосвязь между кишечной микробиотой и БА легла в основу концепции функциональной оси «микробиота — кишечник — легкие», которая рассматривается в роли патогенетического звена ряда заболеваний бронхолегочной системы [47].

Пробиотическая поддержка при эрадикации СИБР у пациентов с БА позволяет улучшить исходы терапии. Включение мультиштаммового пробиотика в дополнение к лечению (рифаксимин 800 мг в день на протяжении 7 дней) приводит к достоверно более выраженному уменьшению уровня IgE в крови ($p < 0,05$) [48]. Отдельно было показано, что прием пробиотиков при эрадикации СИБР у таких больных увеличивает длительность ремиссии БА и снижает частоту госпитализации в течение следующего года ($p < 0,05$) [49]. Наконец, прием пробиотиков при эрадикации СИБР с помощью рифаксимины у пациентов с аллергической формой БА приводит к достоверно более выраженному повышению пула КЦЖК, по сравнению с пациентами, получавшими только рифаксимин ($p < 0,05$) [50]. Эти данные подчеркивают не только важность диагностики СИБР среди пациентов с БА, но и необходимость пробиотической поддержки в терапии СИБР.

В докладе **к.м.н. М.В. Фадеевой** было продемонстрировано влияние СИБР на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).

По данным ряда исследований, СИБР является распространенным состоянием среди пациентов с ХСН. Согласно собственным полученным данным, распространенность СИБР среди 60 пациентов с ХСН составила 42 % ($n = 25$), что достоверно ($p = 0,0034$) превышало его распространенность в контрольной группе 22 здоровых лиц ($n = 2$; 9 %). Примечательно, что 60 % больных с СИБР не предъявляли характерных жалоб на боль в животе, вздутие, нарушение частоты и консистенции стула [51]. Согласно результатам исследования с участием 102 пациентов с ХСН, СИБР выявлен у 38,2 % испытуемых при проведении водородного дыхательного теста и у 47,1 % больных при проведении метанового дыхательного теста [52]. В более позднем исследовании с участием 287 больных ХСН было показано, что у пациентов с сохранной фракцией выброса СИБР был выявлен у 37 % больных при помощи водородного дыхательного теста и у 28 % — метанового дыхательного теста, а у больных с низкой фракцией выброса — у 25 и 23 % соответственно [53].

Ведущая роль в патогенезе ХСН отводится нейроэндокринным нарушениям: дисбалансу систем РААС, СНС и натрийуретических пептидов. Современные взгляды на патогенез ХСН предполагают роль факторов воспаления в качестве предикторов к нарушению постоянства вышеуказанных систем [54]. Как и при циррозе печени, гемодинамические нарушения при ХСН способствуют отеку и гипоксии кишечной стенки с нарушением слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, что predisposes к бактериальной транслокации, поддерживающей порочный круг системного воспаления и повышенной кишечной проницаемости. У пациентов с ХСН и периферическими отеками отмечено достоверное повышение концентрации бактериальных ЛПС и TNF- α ($p < 0,04$) в плазме крови по сравнению с пациентами без отеочного синдрома. Примечательно, что на фоне диуретической терапии уровень ЛПС достоверно уменьшался ($p = 0,004$), что подчеркивает роль нарушенной кишечной проницаемости и бактериальной транслокации в индукции системного воспалительного ответа при ХСН [55].

Отмечено, что выраженность системного воспаления при ХСН, определяемая уровнем IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α и СРБ в плазме, напрямую коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью пациентов. Это обусловлено повышением активности РААС и СНС и подавлением системы натрийуретических пептидов провоспалительными цитокинами [56]. Система натрийуретических пептидов оказывает противовоспалительный эффект за счет предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP), который угнетает активацию транскрипционного фактора NF- κ B и высвобождение интерлейкина-1 β макрофагами. Поэтому подавление ее активности дополнительно усиливает выраженность системного воспаления при ХСН [57].

Отдельно отмечено, что повышение уровня интерлейкина-6 достоверно ($p < 0,001$) ассоциировано с повышением уровня ангиотензина-II, что также ведет к прогрессированию ХСН [58].

За счет повышения выраженности системного воспаления при СИБР у пациентов с ХСН значительно чаще развивается желудочковая тахикардия по сравнению с больными ХСН без СИБР (45 % vs. 10,71 %; $p = 0,01557$). Риск возникновения ЖТ у пациентов с ХСН и СИБР в большей степени коррелирует с уровнем СРБ ($R = 0,454$; $p = 0,044$), нежели с тяжестью ХСН, оцениваемой по уровню NT-proBNP ($R = 0,148$; $p = 0,533$) [51].

Наличие СИБР у пациентов с ХСН также ассоциировано с более высокими рисками повторной госпитализации по поводу любых причин (ОР = 1,31; 95% ДИ: 1,14–1,51; $p < 0,001$), повторной госпитализации по поводу ХСН (ОР = 1,41; 95% ДИ: 1,15–1,72; $p = 0,001$), а также смерти по поводу ХСН (ОР = 1,20; 95% ДИ: 1,03–1,40; $p = 0,021$) и других причин (ОР = 1,21; 95% ДИ: 1,04–1,40; $p = 0,012$) [52]. Анализ выживаемости среди больных ХСН с сохранной фракцией выброса и низкой фракцией выброса показал, что СИБР увеличивает риск повторной госпитализации по поводу ХСН у пациентов с низкой фракцией выброса ($p < 0,001$) и риск сердечно-сосудистой смерти — у пациентов с сохранной фракцией выброса ($p = 0,011$), являясь независимым фактором риска данных событий среди всех пациентов с ХСН (ОР = 2,13; 95% ДИ: 1,26–3,58; $p = 0,005$) [53].

Приводятся данные об эффективности содержащего *Saccharomyces boulardii* пробиотика в плацебо-контролируемом исследовании с участием 20 пациентов с ХСН (II–III функциональный класс по классификации NYHA с фракцией выброса менее 50 %), которые в дополнение к проводимому лечению принимали *Saccharomyces boulardii* в дозе 1000 мг в день ($n = 10$) или плацебо ($n = 10$) в течение 3 месяцев. По завершении периода наблюдения в испытуемой группе отмечено достоверное уменьшение диаметра левого предсердия (–0,27 см vs. +0,22 см; $p = 0,007$) и СРБ (–0,23 пг/мл vs. +0,44 пг/мл; $p = 0,031$) по сравнению с группой плацебо [59].

В заключение доклада было отмечено, что своевременная диагностика и лечение СИБР являются необходимой мерой для улучшения качества оказываемой медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью.

В докладе главного внештатного специалиста гериатра члена-корреспондента РАН, д.м.н. **О.Н. Ткачевой** была представлена актуальность диагностики и лечения СИБР среди пожилых людей.

Помимо усиления системного воспалительного ответа, негативное влияние СИБР на течение хронических неинфекционных заболеваний и прогноз среди пожилых пациентов обусловлены развитием мальабсорбции. Возникающая на фоне СИБР мальабсорбция является предиктором к развитию

у людей пожилого и старческого возраста синдрома недостаточности питания (мальнутриции) — патологического состояния, обусловленного несоответствием поступления и расхода питательных веществ, что приводит к снижению массы тела и изменению компонентного состава организма. Данное состояние приводит к изменению состава тела (уменьшение сухой/тощей массы) и массы клеток тела, уменьшению физического и умственного функционирования, а также к ухудшению общего прогноза жизни пожилых людей [60].

Своевременная профилактика мальнутриции является актуальной задачей в гериатрии, поскольку данное состояние у пожилых снижает качество жизни, увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, сроки выздоровления после острого заболевания, риски развития системных инфекций, повторных госпитализаций, перелома проксимального отдела бедренной кости, а также смертности [60]. Основным методом скрининга недостаточности питания у пациентов пожилого и старческого возраста является опросник «Краткая шкала оценки питания» (Mini Nutritional assessment, MNA), результаты заполнения которого представлены в баллах. Максимальное количество баллов — 30, при этом набор 24 и более баллов характерен для нормального пищевого статуса, диапазон 17–23,5 балла свидетельствует о риске развития мальнутриции, а набор менее 17 баллов указывает на ее наличие [61]. Данные, полученные в исследованиях российской популяции, показали высокий риск развития мальнутриции среди пожилых пациентов амбулаторного звена. В исследовании с участием 365 испытуемых (средний возраст — $74,9 \pm 6,1$ года) мальабсорбция выявлена у 0,3 % испытуемых, а риск развития данного состояния — у 25,8 % [62]. В другом отечественном исследовании проводилась оценка риска мальнутриции с помощью опросника MNA среди 611 проживающих дома пожилых пациентов в группе от 65 до 74 лет (100 (32,8 %) мужчин и 205 (67,2 %) женщин) и в группе 75 лет и старше (73 (23,9 %) мужчины и 233 (76,1 %) женщины). Риск развития мальнутриции был выявлен у 17,3 % (106 человек) испытуемых в первой группе (у 60,4 % женщин и 39,6 % мужчин), а среди людей 75 лет и старше — у 55,7 % [63].

Заболеемость СИБР в популяции повышается с возрастом и тесно ассоциирована с наличием хронических неинфекционных заболеваний, что предполагает широкое распространение СИБР среди коморбидных лиц пожилого возраста. Диагностику и лечение СИБР следует рассматривать в качестве необходимой меры для предупреждения развития мальнутриции и повышения выживаемости данной группы населения РФ.

В рамках Экспертного совета сообщения о распространенности, возможности диагностики и подходах к лечению СИБР в регионах РФ представили главные внештатные гастроэнтерологи федеральных

округов РФ: д.м.н. Н.В. Корочанская (Южный ФО), д.м.н. А.Ю. Барановский (Северо-Западный ФО), д.м.н. О.П. Алексеева (Приволжский ФО), д.м.н. И.Б. Хлынов (Уральский ФО), д.м.н. О.Ю. Зольникова (Центральный ФО), д.м.н. В.В. Цуканов (Сибирский ФО), д.м.н. С.А. Алексеенко (Дальневосточный ФО), д.м.н. С.Н. Маммаев (Северо-Кавказский ФО).

Специалисты отметили, что сбор статистических данных о распространенности, диагностике и лечении СИБР в регионах существенно затруднен ввиду отсутствия обязательств регистрации информации в плановых годовых отчетах главных внешних гастроэнтерологов ФО. Однако, согласно представленной статистике по Краснодарскому краю за 2022 г., наличие СИБР диагностировано в 24,9 % всех зарегистрированных случаев заболеваний гастроэнтерологического профиля. Диагноз СИБР в большинстве регионов ФО устанавливается по клинической картине заболевания ввиду отсутствия газовых анализаторов для проведения дыхательного теста. Инструментальная диагностика СИБР проводится лишь в рамках добровольного медицинского страхования (ДМС) или платных медицинских услуг (ПМУ) с помощью газовых анализаторов зарубежного производства, что ограничивает возможность получения оптимальной медицинской помощи населению. Отдельной актуальной проблемой в регионах РФ является низкая осведомленность врачей о подходах к диагностике и лечению СИБР. Главными гастроэнтерологами отмечена необходимость широкого внедрения возможности проведения дыхательного теста для своевременной диагностики заболевания и улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам гастроэнтерологического профиля пациентам в регионах ФО.

В своем заключительном слове председатель Экспертного совета В.Т. Ивашкин отметил, что оптимизация подходов к диагностике и лечению СИБР в клинической практике врачей различных специальностей представляется высокоэффективной мерой по улучшению качества оказываемой медицинской помощи населению Российской Федерации. Однако это сопряжено с рядом трудностей, решение которых требует организационных мер в рамках программ федерального значения под контролем специализированных референс-центров Минздрава России.

В 2023 г. в Сеченовском университете создан референс-центр по микробиоте Минздрава России (руководитель центра — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета Е.А. Полуэктова). Среди задач центра — совершенствование методов исследования микробиоты, разработка стандартов и методик контроля качества диагностики, повышение квалификации клиницистов, а также внедрение инновационных подходов в практическое здравоохранение. Таким

образом, оптимизация медицинской помощи населению во всех регионах РФ за счет повышения осведомленности врачей и внедрения в клиническую практику своевременной диагностики и лечения СИБР может быть достигнута усилиями референс-центра Сеченовского университета при поддержке Минздрава России на федеральном уровне.

После обсуждения представленных докладов была принята резолюция.

Резолюция Экспертного совета

1. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) является распространенным состоянием, которое отягощает течение хронических неинфекционных заболеваний (включая синдром раздраженного кишечника, цирроз печени, бронхиальную астму и хроническую сердечную недостаточность), а также является предиктором к ухудшению прогноза и развития ранней смерти у пожилых людей.

2. Возникающие при СИБР нарушения затрагивают практически все органы и системы человека, поэтому, вне зависимости от выраженности его клинических проявлений, своевременная диагностика СИБР целесообразна при широком спектре хронических неинфекционных заболеваний для улучшения исходов лечения.

3. Проведение водородного и метанового дыхательного теста с углеводной нагрузкой является неинвазивным, недорогим и наиболее удобным методом диагностики СИБР. Существенными ограничениями для проведения дыхательного теста является низкая доступность газовых анализаторов в федеральных

округах РФ, отсутствие данного подхода в стандартах оказания медицинской помощи в рамках ОМС, невысокая осведомленность врачей.

4. Необходима разработка газовых анализаторов отечественного производства для последующего их внедрения в регионы федеральных округов РФ.

5. Целесообразно включить водородный дыхательный тест с углеводной нагрузкой в стандарты ОМС для диагностики СИБР среди пациентов амбулаторного и стационарного звена медицинской помощи.

6. Для улучшения осведомленности врачей и улучшения качества оказываемой медицинской помощи необходимо создать клинические рекомендации по диагностике и лечению СИБР, а также внедрить информацию о диагностике и лечении данного состояния в актуальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических неинфекционных заболеваний.

7. Необходимо инициировать федеральную программу по изучению влияния своевременной диагностики и лечения СИБР для повышения эффективности качества оказываемой медицинской помощи в регионах РФ.

8. С целью повышения качества и эффективности лечения СИБР необходима оптимизация существующих терапевтических схем, а также разработка новых подходов в лечении СИБР.

9. Эффективной мерой по улучшению исходов лечения СИБР является включение в схему терапии пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в дозе 5×10^9 КОЕ (250 мг) 2 раза в день на весь период лечения антибиотиками.

Литература / References

1. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(3):68–85. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Zolnikova O.Yu., et al. Practical Recommendation of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on small intestinal bacterial overgrowth in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(3):68–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85
3. Efremova I., Maslennikov R., Poluektova E., Vasilieva E., Zharikov Y., Suslov A., et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol.* 2023;29(22):3400–21. DOI: 10.3748/wjg.v29.i22.3400
4. Leite G., Morales W., Weitsman S., Celly S., Parodi G., Mathur R., et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS One.* 2020;15(7):e0234906. DOI: 10.1371/journal.pone.0234906
5. Takakura W., Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome — An update. *Front Psychiatry.* 2020;11:664. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00664
6. Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: Pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223–31. DOI: 10.1177/2040622313496126
7. Pyleris E., Tzivras D., Barbatzas C., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas V., Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: Relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1321–9. DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7
8. Li J., Zhang R., Ma J., Tang S., Li Y., Li Y., et al. Mucosa-associated microbial profile is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *Front Microbiol.* 2021;12:710940. DOI: 10.3389/fmicb.2021.710940
9. Benoit S.L., Maier R.J., Sawers R.G., Greening C. Molecular hydrogen metabolism: A widespread trait of pathogenic bacteria and protists. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020;84(1):e00092-19. DOI: 10.1128/MMBR.00092-19
10. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969;281(3):122–7. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303
11. Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Burgell R.E., Muir J.G., Gibson P.R. Intestinal gases: Influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):733–47. DOI: 10.1038/s41575-019-0193-z
12. Min J., Yang Y., Wu Z., Gao W. Robotics in the gut. *Adv Ther.* 2020;3(4):1900125. DOI: 10.1002/adtp.201900125

13. Shimouchi A., Nose K., Shirai M., Kondo T. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. *Adv Exp Med Biol.* 2012;737:245–50. DOI: 10.1007/978-1-4614-1566-4_36
14. Mahnert A., Blohs M., Pausan M.R., Moissl-Eichinger C. The human archaeome: Methodological pitfalls and knowledge gaps. *Emerg Top Life Sci.* 2018;2(4):469–82. DOI: 10.1042/ETLS20180037
15. Ruaud A., Esquivel-Elizondo S., de la Cuesta-Zuluaga J., Waters J.L., Angenent L.T., Youngblut N.D., et al. Syntrophy via interspecies H_2 transfer between *Christensenella* and *Methanobrevibacter* underlies their global cooccurrence in the human gut. *mBio.* 2020;11(1):e03235–19. DOI: 10.1128/mBio.03235-19
16. Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.П., Карчевская А.Е. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):19–34. [Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Bakhtogorimov I.P., Karchevskaya A.E. Direct and indirect methods for studying human gut microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):19–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
17. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604–16. DOI: 10.1111/apt.13928
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко 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., Maev 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
19. Szajewska H., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):793–801. DOI: 10.1111/apt.13344
20. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. 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.pub4
21. Garcia-Collinot G., Madrigal-Santillán E.O., Martínez-Bencomo M.A., Carranza-Muleiro R.A., Jara L.J., Vera-Las-tra O. et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole for small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(4):1134–43. DOI: 10.1007/s10620-019-05830-0
22. Onana Ndong P., Boutallaka H., Marine-Barjoan E., Ouizeman D., Mroue R., Anty R., et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS): Correlating H_2 or CH_4 production with severity of IBS. *JGH Open.* 2023;7(4):311–20. DOI: 10.1002/jgh3.12899
23. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
24. Kossewska J., Bierlit K., Trajkovski V. Personality, anxiety, and stress in patients with small intestine bacterial overgrowth syndrome. The Polish Preliminary Study. *Int J Environ Res Publ Health.* 2022;20(1):93. DOI: 10.3390/ijerph20010093
25. Haq S., Grondin J.A., Khan W.I. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *FASEB J.* 2021;35(10):e21888. DOI: 10.1096/fj.202100702R
26. Vincent A.D., Wang X.Y., Parsons S.P., Khan W.I., Huizinga J.D. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(5):G896–907. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017
27. Cao H., Liu X., An Y., Zhou G., Liu Y., Xu M., et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep.* 2017;7(1):10322. DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8
28. Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J.* 2012;279(8):1356–65. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x
29. Zakrocka I., Targowska-Duda K.M., Wnorowski A., Kocki T., Józwiak K., Turski W.A. Influence of cyclooxygenase-2 inhibitors on kynurenic acid production in rat brain in vitro. *Neurotox Res.* 2019;35(1):244–54. DOI: 10.1007/s12640-018-9952-9
30. Chojnacki C., Konrad P., Błońska A., Medrek-Socha M., Przybyłowska-Sygut K., Chojnacki J., et al. Altered tryptophan metabolism on the kynurenine pathway in depressive patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutrients.* 2022;14(15):3217. DOI: 10.3390/nu14153217
31. Chojnacki C., Błońska A., Konrad P., Chojnacki M., Podogrocki M., Poplawski T. Changes in tryptophan metabolism on serotonin and kynurenine pathways in patients with irritable bowel syndrome. *Nutrients.* 2023;15(5):1262. DOI: 10.3390/nu15051262
32. Kovaleva A., Poluektova E., Maslennikov R., Karchevskaya A., Shifrin O., Kiryukhin A., et al. Effect of rebamipide on the intestinal barrier, gut microbiota structure and function, and symptom severity associated with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: A randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2023;12(18):6064. DOI: 10.3390/jcm12186064
33. Alam M.J., Chen J.D.Z. Non-invasive neuromodulation: An emerging intervention for visceral pain in gastrointestinal disorders. *Bioelectron Med.* 2023;9(1):27. DOI: 10.1186/s42234-023-00130-5
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
35. Yu X., Li Y., Xiang F., Feng J. Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome and the prognosis of treatment. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):3364–70. DOI: 10.21037/apm-21-427
36. Volk M.L., Tocco R.S., Bazick J., Rakoski M.O., Lok A.S. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):247–52. DOI: 10.1038/ajg.2011.314
37. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: Systematic review

- and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;12(6):567–76. DOI: 10.1007/s12072-018-9898-2
38. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(5):56–63. [Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):56–63. (In Russ.)].
 39. Efremova I., Maslennikov R., Alieva A., Poluektova E., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with poor prognosis in cirrhosis. *Microorganisms*. 2023;11(4):1017. DOI: 10.3390/microorganisms11041017
 40. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004
 41. Arroyo V., Garcia-Martinez R., Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(2):396–407. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.012
 42. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Is small intestinal bacterial overgrowth a cause of hyperdynamic circulation in cirrhosis? *Turk J gastroenterol*. 2019;30(11):964–75. DOI: 10.5152/tjg.2019.18551
 43. Cui B., Lin L., Wang B., Liu W., Sun C. Therapeutic potential of *Saccharomyces boulardii* in liver diseases: From passive bystander to protective performer? *Pharmacol Res*. 2022;175:106022. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106022
 44. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Коккина Н.И., Джахия Н.Л., Седова А.В., Буеверова Е.Л. и др. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):47–54. [Potshkverashvili N.D., Zolnikova O.Yu., Kokina N.I., Dzakhkaya N.L., Sedova A.V., Bueverova E.L., et al. Small bowel bacterial overgrowth syndrome in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):47–54. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54
 45. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Гуватова З.Г., Трухманов А.С. и др. Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):56–60. [Zolnikova O.Yu., Potshkverashvili N.D., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Guvatova Z.G., Trukhmanov A.S., et al. Changes in gut microbiota with bronchial asthma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(3):56–60. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554
 46. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Коккина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):53–9. [Zolnikova O.Yu., Potshkverashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intestinal short-chain fatty acids in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):53–9. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59
 47. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E., Beaufils F., Wieërs G., Guery B., et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009
 48. Ivashkin V., Zolnikova O., Potshkverashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzakhkaya N. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. *Italian Journal of Medicine*. 2018;12(4):260–4. DOI: 10.4081/itjm.2018.1040
 49. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Коккина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение бронхиальной астмы. *Молекулярная медицина*. 2020;18(1):48–52. [Zolnikova O.Yu., Potshkverashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Effect of small intestine bacterial overgrowth syndrome on the course of bronchial asthma. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine)*. 2020;18(1):48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/24999490-2020-01-08
 50. Ozimek M., Ivashkin V., Zolnikova O., Potshkverashvili N., Ivashkin K., Dzakhkaya N., et al. A metabolic activity recovery of the intestinal microbiota in the patients with bronchial asthma. *Pulm Med*. 2022;2022:9902438. DOI: 10.1155/2022/9902438
 51. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):38–48. [Fadееva M.V., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome as a risk factor for ventricular tachycardia in chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(3):38–48. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48
 52. Mollar A., Villanueva M.P., Núñez E., Carratal Á., Mora F., Bayés-Genís A., et al. Hydrogen- and methane-based breath testing and outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2019;25(5):319–27. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.10.004
 53. Song Y., Liu Y., Qi B., Cui X., Dong X., Wang Y., et al. Association of small intestinal bacterial overgrowth with heart failure and its prediction for short-term outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e015292. DOI: 10.1161/JAHA.119.015292
 54. Matsiras D., Bezati S., Ventoulis I., Verras C., Parisi J., Polyzogopoulou E. Gut failure: A review of the pathophysiology and therapeutic potentials in the gut-heart axis. *J Clin Med*. 2023;12(7):2567. DOI: 10.3390/jcm12072567
 55. Sandek A., Bjarnason I., Volk H.D., Crane R., Meddings J.B., Niebauer J., et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):80–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016
 56. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15(4):331–41. DOI: 10.1007/s10741-009-9140-3
 57. Mezzasoma L., Antognelli C., Talesa V.N. Atrial natriuretic peptide down-regulates LPS/ATP-mediated IL-1 β release by inhibiting NF- κ B, NLRP3 inflammasome and caspase-1 activation in THP-1 cells. *Immunol Res*. 2016;64(1):303–12. DOI: 10.1007/s12026-015-8751-0
 58. Chamarthi B., Williams G.H., Ricchiuti V., Srikumar N., Hopkins P.N., Luther J.M., et al. Inflammation and hypertension: The interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011;24(10):1143–8. DOI: 10.1038/ajh.2011.113
 59. Costanza A.C., Moscovitch S.D., Faria Neto H.C., Mesquita E.T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015;179:348–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.034
 60. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., Стародубова А.В., Погожева А.В. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):15–34. [Tkacheva O.N., Tutelyan V.A., Shestopalov A.E., Kotovskaya Yu.V., Starodubova A.V., Pogozheva A.V., et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):15–34. (In Russ.)]. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-15-34

61. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C., Uter W., Guigoz Y., Cederholm T., et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(9):782–8. DOI: 10.1007/s12603-009-0214-7
62. Tkacheva O.N., Rumikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarjan E.A., Onuchina J.S., et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging*. 2018;13:251–9. DOI: 10.2147/CIA.S153389
63. Гурина Н.А., Фролова Е.В., Дегриз Я. Изучение состояния здоровья пожилых людей в одном из районов Санкт-Петербурга: результаты проекта «Хрусталь». *Успехи геронтологии*. 2011;24(1):114–20. [Gurina N.A., Frolova E.V., Degrys Y. The health status of the elderly in a St. Petersburg district: Results of Crystal project. *Advances in Gerontology*. 2011;24(1):114–20. (In Russ.).

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава России.

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

Фомин Виктор Викторович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист общей врачебной практики Минздрава России.

Контактная информация: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Медведев Олег Стефанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; руководитель лаборатории экспериментальной фармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: medvedev@fbm.msu.ru;
119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director of V. Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Viktor V. Fomin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Clinical Activities and Additional Professional Education, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Specialist in General Medical of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Separate Subdivision “Russian Research and Clinical Center for Gerontology”, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: tkacheva@rgnkc.ru;
129226, Moscow, Pervaya Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Oleg S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, National Medical Research Center of Cardiology names after Academician E.I. Chazov.

Contact information: medvedev@fbm.msu.ru;
119991, Moscow, Lomonosovskiy ave., 27, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru; 420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: al_op@mail.ru; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа.
Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Internal Medicine Specialist of the Republic of Tatarstan.
Contact information: diana_s@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.
Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; Chief Gastroenterologist of the Volga Federal district.
Contact information: al_op@mail.ru; 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Far-Eastern Federal district.
Contact information: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа.
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

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

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutritional Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Gastroenterologist of the North-Western Federal district.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, St. Petersburg, Korablestroiteley str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimea Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Simferopol, Lenina blvd., 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Kuban State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Маммаев Сулейман Нурагитович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Кавказского федерального округа.

Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: naclo@mail.ru;
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГБУ СК «Ставропольская клиническая больница»; главный внештатный гастроэнтеролог Ставропольского края.

Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru;
355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, 208.

Повторейко Анастасия Викторовна — главный врач, ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница»; главный пульмонолог Псковской области.

Контактная информация: povtoreiko07@gmail.com;
180016, г. Псков, ул. Майора Доставалова, 14.

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

Фадеева Мария Вадимовна — кандидат медицинских наук, врач отделения кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: fadeeva_m_v@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>

Suleiman N. Mammaev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Dagestan State Medical University; Chief Gastroenterologist of the North Caucasian Federal district.

Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

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

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University.

Contact information: naclo@mail.ru;
400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Stavropol Clinical Hospital; Chief Gastroenterologist of the Stavropol Territory.

Contact information: marina-perekalina@yandex.ru;
355002, Stavropol, Lermontova str., 208.

Anastasia V. Povtoreyko — Chief Physician, Pskov Regional Infectious Disease Hospital; Chief Pulmonologist of the Pskov Region.

Contact information: povtoreiko07@gmail.com;
180016, Pskov, Mayora Dostavalova str., 14.

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

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

Maria V. Fadeeva — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Department of Cardiology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: fadeeva_m_v@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ural Federal district.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Yekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal district.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 22.01.2024 Принята: 18.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 22.01.2024 Accepted: 18.02.2024 Published: 30.04.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-954>
UDC 616.341-008.87



Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice (Literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Viktor V. Fomin¹, Olga N. Tkacheva², Oleg S. Medvedev^{3,4}, Elena A. Poluektova¹, Diana I. Abdulganieva⁵, Sayar R. Abdulkhakov^{5,6}, Olga P. Alexeeva⁷, Sergei A. Alekseenko⁸, Dmitry N. Andreev⁹, Andrey Yu. Baranovsky¹⁰, Maria S. Zharkova¹, Oxana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Irina L. Kliaritskaia¹¹, Natalia V. Korochanskaya¹², Suleiman N. Mammaev¹³, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹⁴, Marina V. Perekalina¹⁵, Anastasia V. Povtoreyko¹⁶, Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Maria V. Fadeeva¹, Igor B. Khlynov¹⁷, Vladislav V. Tsukanov¹⁸, Oleg S. Shifrin¹

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

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

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Cardiology names after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁷ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁸ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ V.I. Vernadsky Crimea Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹³ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

¹⁴ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

¹⁵ Stavropol Territorial Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

¹⁶ Pskov Regional Infectious Disease Hospital, Pskov, Russian Federation

¹⁷ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to discuss current views on the clinical significance, diagnostic opportunities, and therapeutic approaches in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) as an important component in the gut microbiota function assessment, to assess the awareness of physicians and the opportunities in the diagnosis and treatment of this disease in patients in the Federal districts of the Russian Federation, as well as to present the proceedings of the Expert Council held on December 16, 2023 in Moscow.

Key points. SIBO is a common syndrome often associated with irritable bowel syndrome, liver cirrhosis, asthma, and congestive heart failure, being also a predictor of early death in the elderly. Today, in many regions of the Russian Federation, there are limitations for instrumental diagnosis of this disease — lack of awareness among doctors, unavailability of gas analyzers for diagnosing SIBO, lack of information about the need to diagnose SIBO in the standards of compulsory health insurance. Rifaximin is the first-line treatment due to the highest therapeutic efficacy. One of the ways to increase the efficacy of SIBO treatment is to include strain-specific probiotics in the treatment regimen. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is thought to be the most studied, promising probiotic. The review also presents statistical data on the issues in the diagnosis and treatment of SIBO in the regions of the Russian Federation.

Conclusion. Optimization of approaches to the diagnosis and treatment of SIBO, the development of domestic gas analyzers, increasing the awareness of physicians in all regions of the Russian Federation, as well as the development and optimization of clinical recommendations appear to be necessary measures to increase the effectiveness of medical care, the duration and quality of life of the Russian population. These goals can be achieved within the framework of Federal programs under the supervision of specialized reference centers of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, gut microbiota, irritable bowel syndrome, liver cirrhosis, chronic heart failure, asthma, aging, malnutrition, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interests: The Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranovskiy A.Yu., Zharkova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Perekalina M.V., Povtoreyko A.V., Ulyanin A.I., Fadeeva M.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice (Literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):14–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-954>

Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, В.В. Фомин¹, О.Н. Ткачева², О.С. Медведев^{3,4}, Е.А. Полуэктова¹, Д.И. Абдуганиева⁵, С.Р. Абдулхаков^{5,6}, О.П. Алексеева⁷, С.А. Алексеенко⁸, Д.Н. Андреев⁹, А.Ю. Барановский¹⁰, М.С. Жаркова¹, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, И.Л. Кляритская¹¹, Н.В. Корочанская¹², С.Н. Маммаев¹³, Р.В. Масленников¹, Р.Г. Мязин¹⁴, М.В. Перекалина¹⁵, А.В. Повторейко¹⁶, А.И. Ульянин^{1*}, М.В. Фадеева¹, И.Б. Хлынов¹⁷, В.В. Цуканов¹⁸, О.С. Шифрин¹

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

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 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 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

¹⁵ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

¹⁶ ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница», Псков, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁸ НИИ медицинских проблем Севера, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», Красноярск, Российская Федерация

Цель: рассмотреть современные представления о клинической значимости, возможностях диагностики и терапевтических подходах в лечении синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) как важного компонента оценки функционального состояния микробиоты кишечника, оценить осведомленность врачей и возможности диагностики и лечения данного заболевания у пациентов в федеральных округах РФ, а также представить материалы Экспертного совета, который состоялся 16 декабря 2023 г. в Москве.

Основные положения. СИБР является распространенным синдромом, который часто сочетается с синдромом раздраженного кишечника, циррозом печени, бронхиальной астмой и хронической сердечной недостаточностью, а также служит предиктором ранней смерти у пожилых людей. На сегодня во многих регионах Российской Федерации есть ограничения для инструментальной диагностики данного заболевания: недостаточная осведомленность врачей, недоступность газовых анализаторов для диагностики СИБР, отсутствие информации о необходимости диагностики СИБР в стандартах обязательного медицинского страхования. Терапией первой линии ввиду наибольшей лечебной эффективности служит рифаксимин. Одним из способов повышения эффективности терапии СИБР служит включение в схему лечения штаммоспецифичных пробиотиков. Наиболее изученным и перспективным пробиотиком считается *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. В обзоре также представлены статистические данные о проблемах диагностики и лечения СИБР в регионах РФ.

Вывод. Оптимизация подходов к диагностике и лечению СИБР, разработка отечественных газовых анализаторов, повышение осведомленности врачей во всех регионах РФ, а также разработка и оптимизация клинических рекомендаций представляются необходимыми мерами повышения эффективности оказываемой медицинской помощи, увеличения продолжительности и качества жизни населения РФ. Данные цели могут быть достигнуты в рамках программ федерального значения под контролем специализированных референс-центров Минздрава РФ.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, микробиота кишечника, синдром раздраженного кишечника, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, старение, мальнутриция, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

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

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Жаркова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Клярритская И.Л., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Перекалина М.В., Повторейко А.В., Ульянов А.И., Фадеева М.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):14–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-954>

On December 16, 2023, a meeting of the Expert Council was held in Moscow under the chairmanship of Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Academy of Sciences (RAS) Academician, Professor, V.T. Ivashkin, discussing intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice. The Expert Council was also attended by Chief Specialist in General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities of Sechenov University, RAS Corresponding Member, Professor, V.V. Fomin; Chief Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation, RAS Corresponding Member, Professor O.N. Tkacheva; Chief Gastroenterologists of the Federal districts of the Russian Federation; opinion leaders and industry representatives. The event was organized by the Sechenov University and the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR).

In his opening remarks, V.T. Ivashkin, spoke about the changing understanding of the role of gut microbiota in maintaining health and the development of chronic non-infectious human diseases, as well as about modern diagnostic opportunities to study its composition. The accumulated data demonstrate that small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) has a negative impact on the course and prognosis of several chronic non-infectious diseases, meaning that timely diagnosis and treatment of SIBO is one of the most important measures to optimize treatment regimens for various diseases and promote the healthy longevity in the population of the Russian Federation.

The Expert Council reports listed below provided insight on the issues and potential opportunities for optimizing the diagnosis and treatment of SIBO.

Academician of RAS, Professor V.T. Ivashkin's report was devoted to the current views on the prevalence, pathogenesis, and clinical manifestations of SIBO.

SIBO is a disease characterized by an increased amount and/or disruption of the microbiota composition in the small intestine, manifested by systemic inflammation, impaired integrity of the intestinal epithelial barrier, and malabsorption [1]. The prevalence of SIBO in the general population is not well known. SIBO is known to occur mainly in women (66 %), and its incidence increases with age [2]. A recent systematic review showed a high prevalence of SIBO among patients with chronic non-communicable diseases (Table 1) [3].

Microbiota density normally varies in different parts of the small intestine, being ≤ 1000 CFU/mL in the duodenum and 10^3 – 10^7 CFU/mL in the jejunum and ileum. The gradient in the quantitative composition of microorganisms is due to several factors. Factors that inhibit the growth of microorganisms, many of which are anaerobes, in the proximal portions include high partial pressure of oxygen; bactericidal activity of primary bile acids, digestive enzymes and hydrochloric acid; propulsive peristalsis; low pH. In the distal parts of the small intestine, the activity of these inhibitory factors is significantly reduced, and microorganisms are cleared from the body due to innate and acquired (adaptive) immune mechanisms interfering with the development of a systemic inflammatory response [4, 5].

Key bacteria responsible for intestinal bacterial overgrowth have not been identified to date; however, most studies indicate obligate anaerobes [6, 7]. An analysis of biopsies of the duodenal, iliac, and sigmoid colon mucosa (16S ribosomal RNA sequencing) showed significant differences

Table 1. Prevalence of SIBO in chronic non-communicable diseases

Таблица 1. Распространенность СИБР при хронических неинфекционных заболеваниях

Organic gastrointestinal diseases Органические заболевания ЖКТ		Liver diseases Заболевания печени	
Short bowel syndrome Синдром короткой кишки	50 %	Liver cirrhosis Цирроз печени	40.8 %
Chronic pseudo-obstruction Хроническая псевдообструкция	23.7–52.6 %	Hepatocellular carcinoma Гепатоцеллюлярная карцинома	71.8 %
Lactase deficiency Лактазная недостаточность	27.6 %	MAFLD МАЖБП	35.0 %
Lactose intolerance in the elderly Непереносимость лактозы у пожилых	90 %	Primary biliary cholangitis Первичный билиарный холангит	32.8 %
Diverticular disease Дивертикулярная болезнь	58.9 %	Endocrine and metabolic diseases Эндокринные и метаболические заболевания	
Celiac disease / Целиакия	18.3 %	Diabetes / Сахарный диабет	29 %
Non-infectious enteritis Неинфекционный энтерит	85.3 %	Hypothyroidism Гипотиреоз	54 %
Crohn's disease / Болезнь Крона	25.4 %	Acromegaly / Акромегалия	43.9 %
Ulcerative colitis Язвенный колит	14.3 %	Hypercholesterolemia Гиперхолестеринемия	78.9 %
Erosive esophagitis Эрозивный эзофагит	65 %	Rheumatoid diseases Ревматоидные заболевания	
<i>Helicobacter pylori</i> infection Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	60.4 %	Systemic scleroderma Системная склеродермия	34 %
Gastroparesis / Гастропарез	60 %	Behçet's disease / Болезнь Бехчета	36 %
Chronic pancreatitis Хронический панкреатит	38.6 %	Spondyloarthropathy Спондилоартропатия	63 %
Acute pancreatitis Острый панкреатит	12.0–17.8 %	Fibromyalgia Фибромиалгия	100 %
Pancreatic cysts Кисты поджелудочной железы	31.6–40.0 %	Condition after surgery Состояние после хирургического вмешательства	
Cholelithiasis Желчнокаменная болезнь	14.8–40.5 %	Bariatric interventions Бариатрические вмешательства	37.0–73.4 %
Stool incontinence Недержание стула	42 %	Gastrectomy Гастрэктомия	61.6–77.6 %
Functional gastrointestinal diseases Функциональные заболевания ЖКТ		Colectomy Колэктомия	62–74 %
Functional dyspepsia Функциональная диспепсия	17.2–53.4 %	Cholecystectomy Холецистэктомия	24.6–46.8 %
Irritable bowel syndrome Синдром раздраженного кишечника	31.0–36.7 %	Malignant neoplasms of the gastrointestinal tract Злокачественные новообразования ЖКТ	
Functional abdominal bloating Функциональное вздутие	43–68 %	Pancreas cancer Рак поджелудочной железы	63.3 %
Functional constipation Функциональный запор	78 %	Cholangiocarcinoma Холангиокарцинома	46.7 %
Functional diarrhea Функциональная диарея	69 %	Other diseases Другие заболевания	
Neurological diseases Неврологические заболевания		Bronchial asthma (allergic) Бронхиальная астма (аллергическая форма)	67 %
Multiple sclerosis Рассеянный склероз	38.1 %	Bronchial asthma (non-allergic) Бронхиальная астма (неаллергическая форма)	43 %
Restless legs syndrome Синдром беспокойных ног	69 %	Chronic heart failure Хроническая сердечная недостаточность	41.7–45.0 %
Alzheimer's disease Болезнь Альцгеймера	49 %	Obstructive sleep apnea syndrome Синдром обструктивного апноэ сна	30.8 %
Autism / Аутизм	31.0 %	Post-COVID-19 / Пост-COVID-19	93.3 %
Spinal cord injuries Травмы спинного мозга	37.5–38.5 %	Deep vein thrombosis Тромбоз глубоких вен	69.8 %
Parkinson's disease Болезнь Паркинсона	46 %	Rosacea Розацеа	10–46 %

in the composition of mucosal microbiota between patients with SIBO and healthy subjects ($p = 0.039$, $p = 0.002$, and $p = 0.007$, respectively). All biopsies of patients with SIBO had increased levels of representatives of the genera *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Dialister* and *Ruminococcaceae*, as compared with healthy subjects [8]. There have also been reports that the methanogenic archaea *Methanosphaera stadtmanae* and *Methanobrevibacter smithii* may be the only microorganisms responsible for microbial overload [5]. According to various estimates, 15 to 30 % of patients with SIBO and constipation symptoms are colonized specifically by *Methanobrevibacter* [2, 5].

The pathogenesis of SIBO includes the following stages [2]:

- active bacterial metabolism leads to the accumulation of gases (e.g., H_2 , CH_4 , H_2S , CO_2), which, in combination with the development of visceral hypersensitivity, causes pain;
- the brush border of enterocytes is damaged, leading to malabsorption;
- microbial cleavage of amino acids and peptides in the small intestine increases, and the absorption of fat and fat-soluble vitamins decreases (as a result of excessive deconjugation of bile acid salts), which exacerbates the manifestations of malabsorption;
- competition between the human body and the small intestinal microbiota for vitamins B_1 , B_2 , B_3 , B_5 and B_{12} increases due to the growing number of bacteria that utilize these vitamins;
- the proportion of toxic metabolites of bacterial origin (lipopolysaccharides (LPSs), ammonia, D-lactate, peptidoglycans, and lipoteichoic acid) increases, disrupting the permeability of the mucosal epithelial barrier of the small intestine;
- impaired permeability of the mucosal epithelial barrier is associated with increased bacterial translocation;
- due to the bacterial translocation, the local and systemic immune response (systemic inflammation) intensifies due to an increase in the pool of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α)).

Clinical symptoms of SIBO are non-specific, but most often this condition manifests as complete or partial intestinal paresis associated with abdominal bloating and pain, impaired stool frequency (diarrhea or constipation), and symptoms of malabsorption. Signs suggestive of SIBO during a physical examination include a clear tympanic sound on abdominal percussion, “silent” abdomen on auscultation, and periumbilical tenderness on palpation. However, about a third of SIBO patients have no typical complaints, which

complicates the diagnosis. Clinical manifestations of malabsorption in SIBO include steatorrhea, weight loss and weakness, neurological disorders (especially in case of impaired absorption of B vitamins), as well as symptoms associated with deficiencies of the fat-soluble vitamins A, D $_3$, E [2].

In conclusion, V.T. Ivashkin noted that the disorders observed in SIBO affect almost all human organs and systems, therefore, testing for this condition is valuable in patients with various diseases, regardless of the severity of its clinical manifestations.

Professor O.S. Medvedev discussed the current opportunities and prospects for optimizing the diagnosis of SIBO.

Specific SIBO tests are hydrogen breath tests with a carbohydrate (glucose or lactulose) using special gas analyzers. The test is based on the fact that the human body is unable to produce hydrogen (H_2), therefore, its presence in the exhaled air is due solely to microbial fermentation of carbohydrates; as a result, the produced H_2 enters the bloodstream and, after passing through the liver, is eliminated by the lungs [9]. As far back as the last century, clinical studies showed that patients with SIBO have elevated small intestinal H_2 levels due to an excess of anaerobic bacteria that synthesize it. The increase in small intestinal H_2 after the administration of lactulose directly correlated with the increase of its proportion in the exhaled air [10].

This correlation forms the basis of modern respiratory tests that allows evaluating the content of anaerobic bacteria in the small intestine by consecutively analyzing the H_2 level in the exhaled air before and after carbohydrate intake. The main advantages of this method are low cost, noninvasiveness, ease of conducting the test and interpretation of the results.

One of the drawbacks of the breath test is that the exhaled air only indirectly reflects the H_2 level in the small intestine. Presumably most of it is taken up by the liver, which complicates the analysis of microbial activity in the small intestine under excessive bacterial load [11]. There are several approaches to measuring H_2 levels directly in the small intestine. One of these is the use of endoscopic capsules capable of analyzing the H_2 level in various parts of the gastrointestinal tract and remotely transmitting data to an external analyzer. However, this method is not used in clinical practice due to the invasive nature of the procedure and its high cost [11, 12]. Another method is the assessment of the individual hepatic metabolism of H_2 . The patient undergoes a hydrogen breath test while drinking water saturated with a given amount of exogenous H_2 , and its

level in the exhaled air is subsequently analyzed. According to some studies, about 40 % of the original amount of H_2 does not reach the alveoli in the lungs due to metabolism in the liver and other organs [13]. Despite the simplicity and effectiveness of this method, it requires further study.

Another significant limitation for interpretation of levels of exhaled H_2 is its utilization by small intestinal archaea, which metabolize the H_2 produced by bacteria to methane (CH_4) [9, 11]. Such methanogenic archaea of the human body include *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*, *Methanomassiliicoccus strains*, as well as *Methanobrevibacter oralis* (living in the mouth) [14]. These microorganisms demonstrate high utilization of H_2 produced by bacteria and metabolize it to CH_4 [15]. Since both gases are only produced by microorganisms and can be eliminated by the lungs, more correct interpretation of SIBO breath test results would be achieved with simultaneous assessment of the concentrations of H_2 and CH_4 in the exhaled air [16].

In conclusion, O.S. Medvedev stressed that the most significant limitation for the diagnosis of SIBO using a hydrogen breath test is the low availability of gas analyzers in the Russian Federation. To date, only two foreign-made gas analyzers have been authorized in the Russian Federation (from Germany and the United Kingdom), and their use is very limited due to maintenance difficulties. This problem has led the Sechenov University to partner with the Lomonosov Moscow State University and an enterprise (Izhevsk Radio Plant) to develop a Russian hydrogen breath test analyzer, which is expected to be authorized in 2024.

A.I. Ulyanin's report was dedicated to current approaches to SIBO therapy, as well as potential optimization of treatment outcomes.

In modern clinical practice, approaches to the eradication of small intestinal bacterial overgrowth involve direct elimination of microorganisms (using antibiotics) and the creation of conditions that prevent excessive reproduction of bacteria in the small intestine. The preferred treatment strategy for SIBO is antibacterial therapy with rifaximin or systemic antibiotics (norfloxacin, ciprofloxacin, or metronidazole) [2]. Rifaximin is the most studied drug for the treatment of SIBO. A systematic review and meta-analysis of 32 studies of rifaximin in SIBO showed its efficacy in 72.9 % of patients with this condition (95 % CI 65.5–79.8) [17]. Rifaximin is recommended for the treatment of SIBO at a dose of 400 mg 3 times a day for 7–14 days, norfloxacin is used at a dose of 400 mg 2 times a day for 7–10 days, metronidazole at 250 mg 3 times a day for 10 days, while

the dosage of ciprofloxacin is 500 mg 2 times a day for 5–10 days [2]. In the foreign guidelines and the CHMR (Scientific Community for Human Microbiome Research) and RGA (Russian Gastroenterological Association) recommendations for the diagnosis and treatment of SIBO, rifaximin is the first-line drug for the treatment of this disease, while the use of systemic antibiotics should be considered as an alternative treatment [2].

Empiric antibiotic therapy in patients without a confirmed diagnosis of SIBO is not justified, as it exposes them to an unreasonable risk of antibiotic resistance, antibiotic-associated diarrhea, and *C. difficile*-associated disease. The use of probiotics for the entire period of antibiotic therapy is recommended to prevent these complications. The most studied organism, which is resistant to all groups of antibiotics, is *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 given at 250 mg twice daily [18]. A meta-analysis of 21 RCTs showed that *S. boulardii* reduces the risk of AAD in patients treated with antibiotics from 18.7 to 8.5 % (HR = 0.47; 95% CI: 0.38–0.57), as compared with controls [19]. The results of a meta-analysis of 9 RCTs confirmed the positive effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of the first episode of *C. difficile*-associated disease [20].

S. boulardii CNCM I-745 may be beneficial in the treatment of SIBO not only in terms of preventing complications of antibacterial therapy, but also to improve treatment outcomes. This assumption is based on the results of a recent randomized study involving 40 patients with systemic scleroderma and SIBO. Subjects were randomized into three groups according to the treatment regimen: metronidazole for 7 days and *S. boulardii* for 14 days ($n = 13$), *S. boulardii* only for 7 days ($n = 14$), monotherapy only for 7 days ($n = 13$). Two months after treatment, patients underwent a repeated hydrogen breath test with lactulose, which showed the absence of SIBO in 55 %, 33 % and 25 % of subjects in these groups, respectively [21]. Further studies are needed to evaluate the efficacy of treatment with other antibiotics.

The authors concluded that several issues in the treatment of SIBO remained and required further investigation. These include the need for clear criteria distinguishing between treatment failure and disease recurrence and for diagnostic re-evaluation and SIBO treatment recommendations. Special attention should be paid to studying the potential use of drugs from other pharmacological groups, which may be beneficial due to their effect on the pathogenesis of SIBO (for example, prucalopride and other prokinetics, as well as drugs that

improve the integrity of the intestinal mucosal epithelial barrier).

Professor E.A. Poluektova detailed the effect of SIBO on the pathogenesis and clinical manifestations of irritable bowel syndrome (IBS).

According to various studies, the prevalence of SIBO among IBS patients ranges from 9 to 70 %. In a recently published meta-analysis of 13 clinical trials ($n = 2494$), SIBO was found to be significantly more common in IBS patients than in healthy subjects (30 % vs. 9 %; $p < 0.0001$) [5]. In a study involving 247 patients with IBS, the prevalence of SIBO, according to hydrogen and methane breath tests, was 36.4 % (9.7 % for H_2 and 26.7 % for CH_4). An analysis of the relationship between the disease course and the level of these gases in the exhaled air revealed that patients with IBS diarrhea were more likely to have an increase in H_2 ($p = 0.013$), while patients with constipation typically had an increase in CH_4 ($p = 0.003$). These data highlight the relationship between the methanogenic microorganisms and the inhibition of colonic motility [22].

The main components of the IBS pathogenesis are the developing emotional disorders, impairment of the gastrointestinal mucosal epithelial barrier, and changes in the composition of the colonic microbiota, which are observed in genetically predisposed individuals under the influence of environmental factors. These factors lead to the clinical manifestations of the disease through impaired colonic motility, changes in central and peripheral sensitization, and induction of intestinal wall inflammation as the outcome of bacterial translocation [23].

The effect of SIBO on emotional disorders was demonstrated in a study involving 26 patients with SIBO and 24 healthy individuals. Compared with the control group, patients with SIBO had a higher emotional instability ($p < 0.001$), were less communicative and sociable ($p < 0.001$) and had a higher anxiety level ($p < 0.001$). This group of subjects had significantly higher overall stress levels ($p < 0.001$), as well as an increase in the level of emotional stress ($p < 0.001$) and susceptibility to stress related to external experiences ($p < 0.041$) and internal sensations ($p < 0.001$), as compared with the control group [24].

These emotional disorders in patients with IBS may be caused by impaired tryptophan metabolism. Normally, about 5 % of tryptophan from food is metabolized to serotonin, and the rest is metabolized to kynurenine [25]. Tryptophan is converted to serotonin, mainly in the colon, by the enzyme tryptophan hydroxylase-1, whose activity is influenced by the short-chain fatty acids (SCFA) synthesized by the gut microbiota: acetate,

propionate, and butyrate [26, 27]. Tryptophan is converted to kynurenine in the intestine, liver, and brain by tryptophan dioxygenase (TDO) and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). TDO activity increases in response to an increase in the level of circulating blood cortisol, while IDO activity is stimulated by proinflammatory cytokines (e.g., interferon-gamma ($IFN-\gamma$), IL-6, TNF- α) [25]. Further metabolism of kynurenine occurs in two ways, with the formation of quinolinic or kynurenic acids, which have opposite effects on the central nervous system. Increased levels of quinolinic acid predispose to the development of neurodegenerative changes in the brain and psychoemotional disorders (anxiety and depression) [28]. Kynurenic acid, on the contrary, has neuroprotective properties and prevents the neurotoxic effects of quinolinic acid [29].

Significantly higher urine levels of kynurenine ($p < 0.05$) and quinolinic acid ($p < 0.001$), as well as an increased ratio of kynurenine to tryptophan ($p < 0.001$) and quinolinic acid to kynurenic acid ($p < 0.001$), were observed in patients with SIBO compared with healthy subjects without SIBO. A significant increase in tryptophan levels ($p < 0.001$) and a decrease in the levels of kynurenine ($p < 0.001$) and quinolinic acid ($p < 0.001$) were observed after radical treatment of SIBO using rifaximin [30]. A separate study demonstrated significantly higher levels of kynurenine in the urine in patients with IBS-C ($p < 0.001$) compared to IBS-D patients and healthy subjects. These data suggest that a change in tryptophan metabolism towards kynurenine in IBS-C patients should be viewed as a predictor of inhibited propulsive colonic motility due to a decrease in the pool of produced serotonin [31].

Cytokine profile changes associated with SIBO disrupt the integrity of the gastrointestinal mucosal epithelial barrier in patients with IBS and predispose to bacterial translocation; the resulting vicious circle of impaired intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall leads to local inflammation [32]. Persistent inflammation of the intestinal wall leads to excessive degranulation of mast cells with the release of histamine, which activates visceral sensory neurons; their hyperexcitability results in visceral hypersensitivity [33].

Professor E.A. Poluektova noted that impaired colonic microbiota in IBS was reported in many clinical studies; however, the effect of SIBO on the composition of the colonic microbiota in such patients has not been sufficiently studied. There are also very limited data on the specific changes in the small intestinal microbiota associated with SIBO in patients with IBS and the role of individual microorganisms in the pathogenesis of the disease [5].

Thus, SIBO has a negative impact on key elements of the IBS pathogenesis and complicates the course of the disease (Fig. 1).

The lack of effective treatment for patients with IBS is an urgent healthcare problem, as most disease symptoms persist with treatment without worsening, while the probability of their resolution is only 38 % with observation periods of 12–20 months [34]. The possibility of optimizing the outcomes of IBS treatment by eliminating intestinal bacterial overgrowth was demonstrated in a study involving 127 patients with IBS in combination with SIBO; successful elimination of intestinal bacterial overgrowth leads to significantly greater changes in disease symptoms ($p < 0.001$) [35].

Thus, timely diagnosis and treatment of IBS is an effective measure to increase the quality of care for IBS patients.

M.S. Zharkova presented in detail the impact of SIBO on the prognosis in patients with liver cirrhosis.

Decompensated liver cirrhosis (LC) is characterized by high mortality and appears to be a significant financial burden in outpatient and inpatient settings [36].

SIBO should be considered as a trigger for decompensation of cirrhosis, which causes re-hospitalization of patients. According to a meta-analysis of 21 clinical studies involving 1264 patients with LC and 306 healthy subjects, the prevalence of SIBO in patients with LC is 6.83 times higher than in the control group (95% CI: 4.16–11.21; $p < 0.001$), specifically 40.8 % vs. 10.7 % (95% CI: 34.8–47.1 and 5.7–19.0, respectively). The prevalence of SIBO in decompensated LC was significantly higher than in compensated LC (50.5 % vs. 31.2 %; $p < 0.001$). In addition, SIBO in LC is reliably associated with ascites ($p < 0.001$), minimal hepatic encephalopathy ($p = 0.001$), bacterial translocation ($p = 0.026$), and spontaneous bacterial peritonitis ($p = 0.008$) [37].

SIBO is associated not only with a risk of disease complications, but also with high mortality in patients with CP. A survival analysis over the 12-month follow-up period showed a significantly higher death rate in LC patients with SIBO (51.7 % vs. 15.4 %; $p = 0.042$), with the lowest survival observed in the first 3 months [38]. According to the data of a separate study involving 50 patients with LC (SIBO was detected in 26 (52.0 %) patients: 10 (52.6 %) patients with compensated LC and 16 (51.6 %) with decompensated CP), SIBO (HR = 4.2; 95% CI: 1.2–14.9; $p = 0.028$) and low serum albumin ($p = 0.027$) were significant independent risk factors for death in LC patients. At the same time, SIBO significantly increased the

death rate during the first year of follow-up in patients with decompensated LC and in subsequent years in patients with compensated LC [39].

SIBO increases the permeability of the gastrointestinal mucosal epithelial barrier, which leads to bacterial translocation initiating inflammation of the intestinal wall. The development of intestinal inflammation is associated with the release of vasoactive mediators (e.g., nitric oxide (NO) and prostaglandins), which consistently leads to splanchnic vasodilatation, systemic circulatory dysfunction, hypersecretion of antidiuretic hormone (ADH), stimulation of the renin-angiotensin system (RAAS) and the sympathetic nervous system (SNS). These reactions exacerbate intestinal bacterial translocation and are also predictors of LC decompensation leading to multiple organ failure. At the same time, the chronic systemic inflammation worsens due to an increase of proinflammatory cytokines in response to bacterial LPSs entering the systemic circulation. The proinflammatory immune response leads to a systemic oxidative stress, which also exacerbates bacterial translocation and leads to decompensation of LC with the development of multiple organ dysfunction (Fig. 2) [40, 41].

Patients with LC and SIBO, in contrast to LC patients without SIBO and healthy individuals, are more likely to suffer from circulatory dysfunction due to decreased systolic blood pressure ($p = 0.005$ and $p = 0.011$, respectively) and systemic vascular resistance ($p = 0.001$ and $p = 0.006$, respectively), as well as a higher level of C-reactive protein (CRP) compared with LC patients without SIBO ($p = 0.028$). SIBO is combined with vasodilatation and hyperdynamic circulation in decompensated cirrhosis ($p = 0.002$; $p = 0.012$), but not in compensated LC ($p = 1.000$; $p = 0.474$) [42].

Initial data are now available on the high efficacy of the probiotic *S. boulardii* CNCM I-745 given at 250 mg twice daily for 3 months for the treatment of SIBO in patients with liver cirrhosis, which emphasizes the importance of probiotic support and correction of the composition and functional potential of the colonic microbiota in this disease [43].

Taking into account the above, it seems necessary to further study the relationship between SIBO and colon microbiota in the pathogenesis of cirrhosis to optimize medical tactics and improve the quality of medical care provided to such patients.

Professor O.Y. Zolnikova spoke about the impact of SIBO on the clinical presentation and prognosis in patients with asthma.

For a long time, the contribution of SIBO to asthma remained unclear, so clinical studies

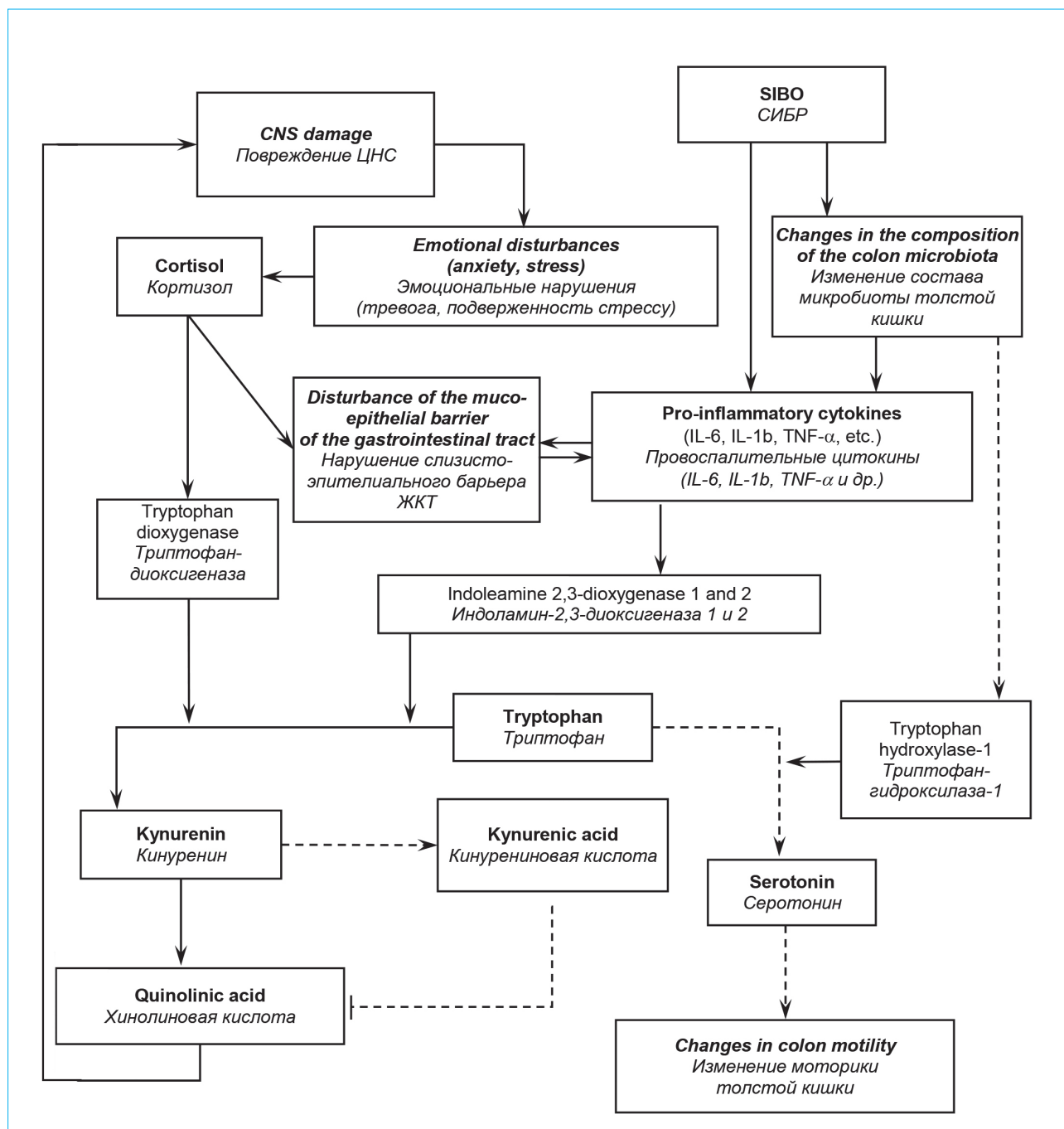


Figure 1. Effect of SIBO on the pathogenesis of irritable bowel syndrome (modified from [23–31]). Continuous arrows represent the stimulating effect of SIBO on physiological pathways, while dotted arrows represent the inhibitory effect. With SIBO, the composition of the intestinal microbiota changes, emotional disorders develop (due to increased levels of kynurenine and quinolinic acid), the muco-epithelial barrier of the gastrointestinal tract is disrupted (due to increased levels of pro-inflammatory cytokines and cortisol), neuroprotective effects in the central nervous system are inhibited (due to decreased levels of kynurenic acid) and changes in colon motility (against the background of decreased serotonin levels)

Рисунок 1. Влияние СИБР на патогенез синдрома раздраженного кишечника (по [23–31] с изменениями). Непрерывные стрелки отображают стимулирующее влияние СИБР на физиологические пути, пунктирные стрелки — угнетающее. При СИБР изменяется состав кишечной микробиоты, развиваются эмоциональные расстройства (ввиду повышения уровня кинуренина и хинолиновой кислоты), нарушается слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ (из-за повышения уровня провоспалительных цитокинов и кортизола), угнетаются нейрорепроторекторные эффекты в ЦНС (за счет снижения уровня кинурениновой кислоты) и изменяется моторика толстой кишки (на фоне снижения уровня серотонина)

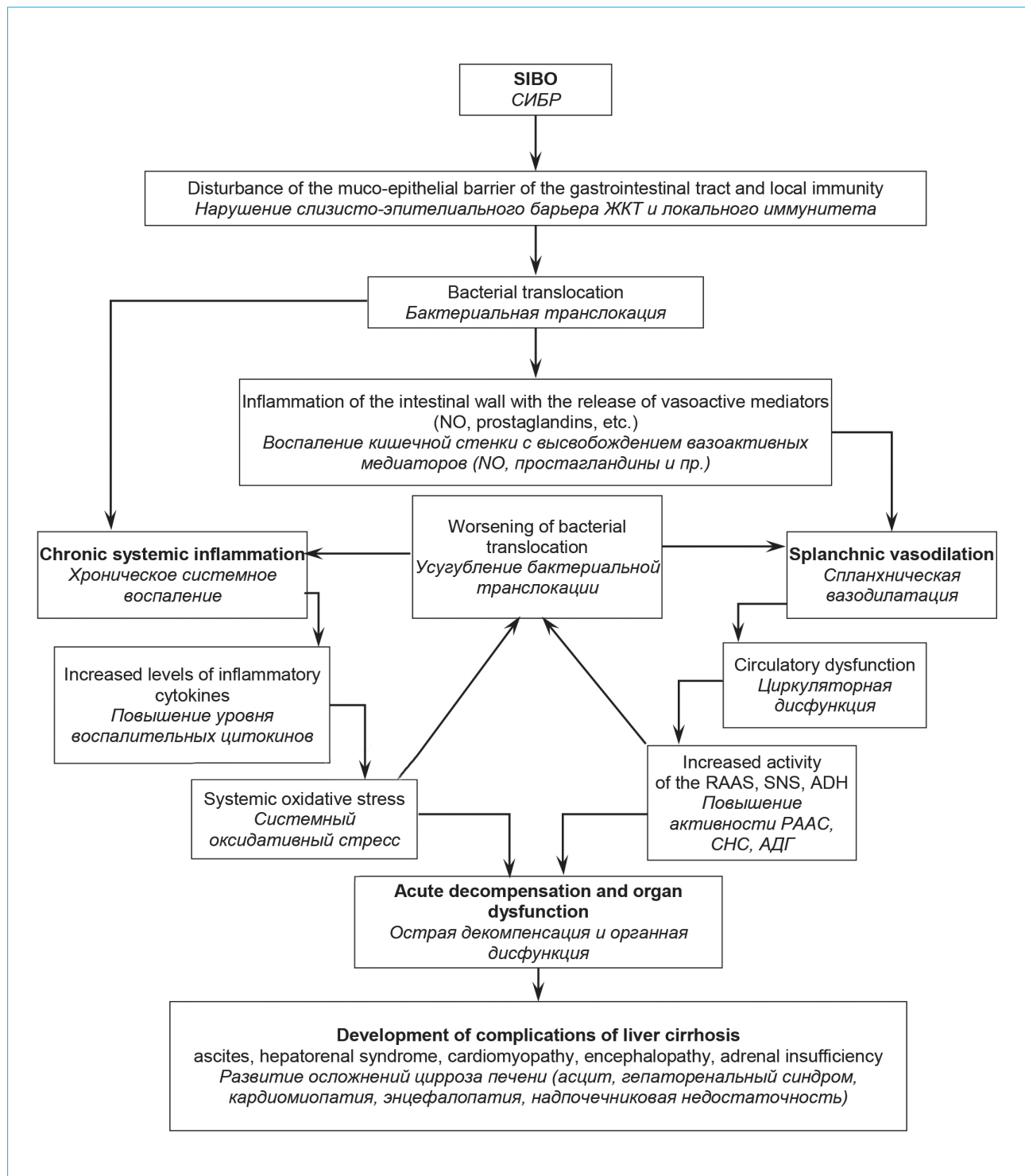


Figure 2. The role of SIBO in the pathogenesis of decompensation of liver cirrhosis and the development of its complications (according to [40, 41] with modifications). SIBO is a predictor of bacterial translocation, which leads to the development of chronic systemic inflammation and splanchnic vasodilation. These processes aggravate bacterial translocation, forming a vicious circle against which decompensation of liver cirrhosis and organ dysfunction develop

Рисунок 2. Роль СИБР в патогенезе декомпенсации цирроза печени и развития его осложнений (по [40, 41] с изменениями). СИБР является предиктором к бактериальной транслокации, которая приводит к развитию хронического системного воспаления и спланхической вазодилатации. Данные процессы усугубляют бактериальную транслокацию, формируя порочный круг, на фоне которого развиваются декомпенсация цирроза печени и органная дисфункция

of this relationship are very limited. Nevertheless, Professor O.Y. Zolnikova's publications clearly demonstrate that SIBO adversely affects the clinical manifestations of asthma and worsens the prognosis in such patients.

SIBO in patients with asthma was characterized by higher blood IgE levels ($p < 0.01$) and sputum eosinophil counts ($p < 0.001$), which was associated with a significantly ($p < 0.01$) more pronounced decrease in the forced expiratory volume in the first second (FEV1), as compared with asthma patients without SIBO. It was noted that the prevalence of SIBO was significantly higher in patients with atopic disease (67 % vs. 43 %; $p = 0.028$), while 40 % of patients had asymptomatic SIBO [44].

It was also noted that SIBO in patients with asthma is associated with specific changes in the composition and functional potential of the gut microbiota. Patients with allergic asthma and SIBO were found to have decreased proportions of bacteria from the classes *Negativicutes* ($p = 0.0008$), *Erysipelotrichia* ($p = 0.01$), *Bacteroidia* ($p = 0.05$) and the families *Erysipelotrichaceae* ($p = 0.01$), *Pseudomonadaceae* ($p = 0.02$), *Rhodospirillaceae* ($p = 0.04$), *Bacillaceae* ($p = 0.02$), as well as increased amounts of organisms from the family *Porphyromonadaceae* ($p = 0.02$) and the genera *Barnesiella*, *Paraprevotella*, *Pyrolobus*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, *Coproacter* and *Bacillus* ($p < 0.05$). Patients with non-allergic asthma and SIBO had increased proportions of bacteria from the family *Bacteroidaceae* ($p = 0.04$) and the genera *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Bacteroides*, *Butyricicoccus* and *Parasutterella* ($p < 0.05$), as compared with such patients without SIBO. Various correlations between changes in the taxonomic profile of bacteria at the phylum level and clinical and laboratory manifestations of asthma have been identified. In allergic asthma, a direct correlation of the level of *Anaerostipes* with the blood immunoglobulin E concentration and FEV1, as well as an inverse correlation with blood and sputum eosinophil counts, has been reported. An inverse correlation of *Faecalibacterium* levels with the blood immunoglobulin E concentration, as well as sputum and blood eosinophil counts, has been demonstrated. *Proteobacteria* levels are directly correlated with FEV1. In patients with non-allergic asthma, the FEV1 value showed an inverse relationship with *Proteobacteria* levels [45]. An SCFA pool analysis of fecal samples revealed a significant decrease in the total amount of fatty acids ($p < 0.001$), acetate, propionate, and butyrate ($p < 0.001$) in all patients with asthma regardless of the disease phenotype, in contrast to healthy individuals [46].

Thus, the negative impact of SIBO on the course of asthma may be due to a decrease in the pool of synthesized SCFAs, an altered composition of the colonic microbiota, and intensified systemic inflammatory immune response. This relationship between the gut microbiota and asthma formed the basis for the concept of the “microbiota – gut – lungs” functional axis, which is considered to play a role in the pathogenesis of a number of bronchopulmonary diseases [47].

In her report, O.Yu. Zolnikova underlined that probiotic support for the eradication of SIBO in patients with asthma allows to improve treatment outcomes. The addition of a multi-strain probiotic to the treatment (rifaximin 800 mg daily for 7 days) results in a significantly greater decrease in blood IgE levels ($p < 0.05$) [48]. Another study demonstrated that the use of probiotics for the eradication of SIBO in such patients increases the duration of remission of asthma and reduces the frequency of hospitalization during the next year ($p < 0.05$) [49]. Finally, the use of probiotics during rifaximin eradication of SIBO in patients with allergic asthma leads to a significantly greater increase in the SCFA pool, as compared with patients receiving only rifaximin ($p < 0.05$) [50]. These data highlight both the importance of diagnosing SIBO in patients with asthma and the need for probiotic support in the treatment of SIBO.

M.V. Fadeeva demonstrated the effect of SIBO on the course of congestive heart failure (CHF).

According to studies, SIBO is a common condition among patients with CHF. According to the author's own data, the prevalence of SIBO among 60 patients with CHF was 42 % ($n = 25$), which was significantly higher ($p = 0.0034$) than its prevalence in a control group of 22 healthy subjects ($n = 2$; 9 %). Interestingly, 60 % of patients with SIBO had no typical complaints of abdominal pain, bloating, impaired frequency, and consistency of stools [51]. In a study involving 102 patients with CHF, SIBO was detected in 38.2 % of subjects by the hydrogen breath test and 47.1 % of patients by the methane breath test [52]. In a later study involving 287 patients with CHF, the hydrogen breath test and methane breath test revealed SIBO in 37 and 28 %, respectively, of patients with preserved ejection fraction (HFpEF) and 25 and 23 %, respectively, of patients with reduced ejection fraction (HFrEF) [53].

A key role in the pathogenesis of CHF is played by neuroendocrine disorders: imbalance of the RAAS, SNS and natriuretic peptides. Current views on the pathogenesis of CHF suggest a role of inflammatory factors as predictors of impairment of these systems [54]. As in liver cirrhosis, hemodynamic disorders in CHF contribute

to edema and hypoxia of the intestinal wall leading to impairment of the gastrointestinal mucosal epithelial barrier, which predisposes to bacterial translocation, maintaining the vicious cycle of systemic inflammation and increased intestinal permeability. Patients with CHF and peripheral edema were found to have a significant increase in plasma concentrations of bacterial LPSs and TNF- α ($p < 0.04$) compared with patients without edema. Interestingly, the LPS level significantly decreased during diuretic therapy ($p = 0.004$), which underscores the role of impaired intestinal permeability and bacterial translocation in the induction of systemic inflammatory response in CHF [55].

It was noted that the severity of systemic inflammation in CHF, as assessed by the plasma levels of IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α and CRP, directly correlates with the severity of the disease and mortality. This is due to increased activity of the RAAS and SNS and inhibition of the natriuretic peptide system by proinflammatory cytokines [56]. The natriuretic peptide system exerts an anti-inflammatory effect due to the atrial natriuretic peptide (NT-proBNP), which inhibits the activation of the NF- κ B transcription factor and the release of interleukin-1 β by macrophages. Therefore, inhibition of its activity additionally increases the severity of systemic inflammation in CHF [57]. Another study revealed that an increase in the level of interleukin-6 was significantly ($p < 0.001$) associated with an increase in angiotensin-II levels, which also leads to progression of CHF [58].

Due to the increased severity of systemic inflammation in patients with CHF, ventricular tachycardia is significantly more common in patients with CHF without SIBO (45 % vs. 10.71 %; $p = 0.01557$). The risk of ventricular tachycardia in patients with CHF and SIBO shows a higher correlation with the CRP level ($R = 0.454$; $p = 0.044$) than with CHF severity assessed by the NT-proBNP level ($R = 0.148$; $p = 0.533$) [59].

SIBO in patients with CHF is also associated with higher risks of re-hospitalization for any cause (HR = 1.31; 95% CI: 1.14–1.51; $p < 0.001$), re-hospitalization due to CHF (HR = 1.41; 95% CI: 1.15–1.72; $p = 0.001$), as well as death due to CHF (HR = 1.20; 95% CI: 1.03–1.40; $p = 0.021$) and other causes (HR = 1.21; 95% CI: 1.04–1.40; $p = 0.012$) [52]. A survival analysis in HFpEF and HFrEF patients showed that SIBO increases the risk of re-hospitalization due to CHF in HFpEF patients ($p < 0.001$) and the risk of cardiovascular death in HFrEF patients ($p = 0.011$), being an independent risk factor for these events among all patients with CHF (HR = 2.13; 95% CI: 1.26–3.58; $p = 0.005$) [53].

Data on the effectiveness of a *Saccharomyces boulardii* probiotic are available from a placebo-controlled study involving 20 patients with CHF (NYHA functional class II–III, ejection fraction less than 50 %), whose treatment was combined with *Saccharomyces boulardii* at a dose of 1000 mg per day ($n = 10$) or placebo ($n = 10$) for 3 months. At the end of the follow-up period, the test group demonstrated significant decreases in the left atrial diameter (–0.27 cm vs. +0.22 cm; $p = 0.007$) and CRP (–0.23 pg/mL vs. +0.44 pg/mL; $p = 0.031$), as compared with the placebo group [60].

Concluding, the speaker noted that the timely diagnosis and treatment of SIBO is a necessary measure to improve the quality of medical care for patients with CHF.

RAS Corresponding Member, Professor O.N. Tkacheva spoke about the importance of the diagnosis and treatment of SIBO in the elderly.

In addition to intensified systemic inflammatory response, the negative impact of SIBO on the course of chronic non-infectious diseases and the prognosis in older patients is due to the development of malabsorption. Malabsorption occurring in SIBO is a predictor of malnutrition of the elderly and very old – a disorder due to an imbalance in the intake and consumption of nutrients, which leads to weight loss and a change in body composition. This condition leads to changes in body composition (decrease in lean weight) and body cell mass, impaired physical and mental functioning, and worse overall prognosis for life in the elderly [61].

Timely prevention of malnutrition is an urgent task in geriatrics, since this condition reduces the quality of life of the elderly and increases the duration of inpatient stay, recovery time after acute disease, risks of systemic infections, re-hospitalization, proximal femoral fracture, and death [61]. The main screening tool for malnutrition in the elderly and senile patients is the Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire scores. The maximum score is 30; a score of 24 or more is typical for normal nutrition and scores in the range of 17–23.5 indicate a risk of malnutrition, while a score of less than 17 means malnutrition [62]. Data obtained in studies of the Russian population showed a high risk of malnutrition among elderly outpatient patients. In a study involving 365 people (mean age – 74.9 ± 6.1 years), malabsorption was detected in 0.3 % of subjects, and a risk of this condition – in 25.8 % of them [63]. Another Russian study assessed the risk of malnutrition using the MNA questionnaire in 611 elderly patients living at home who were aged 65 to 74 years (100 (32.8 %) males and 205 (67.2 %) females)

or 75 years or older (73 (23.9 %) males and 233 (76.1 %) females). The risk of malnutrition was revealed in 17.3 % (106 subjects) of the former group (60.4 % of women and 39.6 % of men), and in 55.7 % of people aged 75 years or older [64].

As O.N. Tkacheva noted, the incidence of SIBO in the population increases with age and is closely associated with chronic non-infectious diseases, which suggests a high prevalence of SIBO among elderly patients with comorbidities. Diagnosis and treatment of SIBO should be regarded as a necessary measure to prevent the development of malnutrition and increase the survival in this group of the Russian population.

During the Expert Council, reports on the prevalence, diagnostic opportunities, and approaches to the treatment of SIBO in Russian regions were presented by the Chief Gastroenterologists of the Federal districts of the Russian Federation: **N.V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.)** (Southern Federal district); **A.Yu. Baranovsky, Dr. Sci. (Med.)** (North-Western Federal district); **O.P. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.)** (Volga Federal district); **I.B. Khlynov, Dr. Sci. (Med.)** (Ural Federal district); **O.Y. Zolnikova, Dr. Sci. (Med.)** (Central Federal district); **V.V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.)** (Siberian Federal district); **S.A. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.)** (Far Eastern Federal district); **S.N. Mammaev, Dr. Sci. (Med.)** (North Caucasian Federal district).

The specialists noted that the collection of statistical data on the prevalence, diagnosis, and treatment of SIBO in the regions is associated with significant difficulties due to the absence of obligations to register data in the annual reports of the Chief Gastroenterologists of the Federal districts. However, according to the presented statistics from the Krasnodar Territory for 2022, SIBO was diagnosed in 24.9 % of all registered cases of gastrointestinal diseases. A diagnosis of SIBO is made in most regions based on the clinical manifestations of the disease, due to the absence of gas analyzers for a breath test. Instrumental SIBO tests are carried out only within the framework of voluntary health insurance or paid medical services using gas analyzers of foreign manufacture, which limits the availability of optimal medical care to the population. Another urgent problem in the regions of the Russian Federation is the low awareness of physicians about the approaches to the diagnosis and treatment of SIBO. The Chief Gastroenterologists noted the need for a wide introduction of breath tests for timely diagnosis of the disease and improving the quality of care for patients with gastrointestinal diseases in the Russian regions.

In his final speech, Expert Council Chairperson V.T. Ivashkin noted that the optimization of approaches to the diagnosis and treatment of SIBO in various specialties of medical practice seems to be a highly effective measure to improve the quality of public healthcare in the Russian Federation. However, this is associated with several difficulties requiring organizational measures within the framework of Federal programs under the supervision of specialized reference centers of the Ministry of Health of the Russian Federation.

In 2023, the Sechenov University launched a reference microbiota center of the Ministry of Health of the Russian Federation (headed by Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology E.A. Poluektova). The center's objectives include improving microbiota research methods, developing standards and methods for quality control in diagnostics, improving the qualifications of clinicians, as well as implementing innovative approaches in healthcare practice. Thus, the optimization of public healthcare in all regions of the Russian Federation through increased awareness of physicians and the introduction of timely diagnosis and treatment of SIBO into clinical practice can be achieved with the efforts of the Sechenov University reference center with the support of the Ministry of Health of the Russian Federation at the Federal level.

After a discussion of the reports, a resolution was adopted.

Expert Council Resolution

1. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is a common condition that complicates chronic non-infectious diseases (including irritable bowel syndrome, liver cirrhosis, asthma, and congestive heart failure), and is also a predictor of worse prognosis and early death in the elderly.

2. Disorders due to SIBO affect almost all human organs and systems; therefore, regardless of the severity of its clinical manifestations, timely diagnosis of SIBO is essential for improving treatment outcomes in a wide range of chronic non-infectious diseases.

3. The hydrogen and methane breath tests with a carbohydrate are a non-invasive, low-cost, and most convenient tool for SIBO diagnosis. Significant limitations associated with the breath tests are the low availability of gas analyzers in the Federal districts of the Russian Federation, the absence of this approach in the Compulsory Health Insurance (CHI) care standards, and low awareness of physicians.

4. Domestic gas analyzers must be developed and subsequently introduced in the regions of the Federal districts of the Russian Federation.

5. The hydrogen breath test with a carbohydrate must be included in the CHI standards for the diagnosis of SIBO in outpatient and inpatient settings.

6. For better awareness of physicians and improved quality of medical care, clinical guidelines for the diagnosis and treatment of SIBO must be developed and information about the diagnosis and treatment of this condition should be added to the current clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic non-infectious diseases.

7. A Federal program should be initiated to study the impact of timely diagnosis and treatment of SIBO in terms of increasing the quality of medical care in the regions of the Russian Federation.

8. Optimization of the current treatment regimens and development of new SIBO treatment approaches are required to increase the quality and efficacy of SIBO treatment.

9. The therapeutic use of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 at a dose of 5×10^9 CFU (250 mg) twice daily for the entire period of antibiotic therapy is an effective measure improving SIBO treatment outcomes.

References / Литература

1. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(3):68–85. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Zolnikova O.Yu., et al. Practical Recommendation of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on small intestinal bacterial overgrowth in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(3):68–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85
3. Efremova I., Maslemikov R., Poluektova E., Vasilieva E., Zharikov Y., Suslov A., et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol.* 2023;29(22):3400–21. DOI: 10.3748/wjg.v29.i22.3400
4. Leite G., Morales W., Weitsman S., Celly S., Parodi G., Mathur R., et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS One.* 2020;15(7):e0234906. DOI: 10.1371/journal.pone.0234906
5. Takakura W., Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – An update. *Front Psychiatry.* 2020;11:664. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00664
6. Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: Pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(5):223–31. DOI: 10.1177/2040622313496126
7. Pyleris E., Tzivras D., Barbatzas C., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas V., Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: Relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1321–9. DOI: 10.1007/s10620-012-2033-7
8. Li J., Zhang R., Ma J., Tang S., Li Y., Li Y., et al. Mucosa-associated microbial profile is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *Front Microbiol.* 2021;12:710940. DOI: 10.3389/fmicb.2021.710940
9. Benoit S.L., Maier R.J., Savers R.G., Greening C. Molecular hydrogen metabolism: A widespread trait of pathogenic bacteria and protists. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020;84(1):e00092-19. DOI: 10.1128/MMBR.00092-19
10. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969;281(3):122–7. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303
11. Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Burgell R.E., Muir J.G., Gibson P.R. Intestinal gases: Influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):733–47. DOI: 10.1038/s41575-019-0193-z
12. Min J., Yang Y., Wu Z., Gao W. Robotics in the gut. *Adv Ther.* 2020;3(4):1900125. DOI: 10.1002/adtp.201900125
13. Shimouchi A., Nose K., Shirai M., Kondo T. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. *Adv Exp Med Biol.* 2012;737:245–50. DOI: 10.1007/978-1-4614-1566-4_36
14. Mahnert A., Blohs M., Pausan M.R., Moissl-Eichinger C. The human archaeome: Methodological pitfalls and knowledge gaps. *Emerg Top Life Sci.* 2018;2(4):469–82. DOI: 10.1042/ETLS20180037
15. Ruaud A., Esquivel-Elizondo S., de la Cuesta-Zuluaga J., Waters J.L., Angenent L.T., Youngblut N.D., et al. Syntrophy via interspecies H_2 transfer between *Christensenella* and *Methanobrevibacter* underlies their global co-occurrence in the human gut. *mBio.* 2020;11(1):e03235–19. DOI: 10.1128/mBio.03235-19
16. Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.Р., Карчевская А.Е. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):19–34. [Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Bakhtogarmov I.R., Karchevskaya A.E. Direct and indirect methods for studying human gut microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):19–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34
17. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604–16. DOI: 10.1111/apt.13928
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко 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., Maev I.V., Abdulganieva 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
19. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793–801. DOI: 10.1111/apt.13344
 20. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. 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.pub4
 21. Garcia-Collinot G., Madrigal-Santillán E.O., Martínez-Bencomo M.A., Carranza-Muleiro R.A., Jara L.J., Vera-Las-tra O. et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole for small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(4):1134–43. DOI: 10.1007/s10620-019-05830-0
 22. Onana Ndong P., Boutallaka H., Marine-Barjoan E., Ouizeman D., Mroue R., Anty R., et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS): Correlating H₂ or CH₄ production with severity of IBS. *JGH Open*. 2023;7(4):311–20. DOI: 10.1002/jgh3.12899
 23. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1187. DOI: 10.21037/atm-21-2779
 24. Kossewska J., Bierlit K., Trajkovski V. Personality, anxiety, and stress in patients with small intestine bacterial overgrowth syndrome. The Polish Preliminary Study. *Int J Environ Res Publ Health*. 2022;20(1):93. DOI: 10.3390/ijerph20010093
 25. Haq S., Grondin J.A., Khan W.I. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *FASEB J*. 2021;35(10):e21888. DOI: 10.1096/fj.202100702R
 26. Vincent A.D., Wang X.Y., Parsons S.P., Khan W.I., Huizinga J.D. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G896–907. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017
 27. Cao H., Liu X., An Y., Zhou G., Liu Y., Xu M., et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017;7(1):10322. DOI: 10.1038/s41598-017-10835-8
 28. Guillemain G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*. 2012;279(8):1356–65. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x
 29. Zakrocka I., Targowska-Duda K.M., Wnorowski A., Kocki T., Jóźwiak K., Turski W.A. Influence of cyclooxygenase-2 inhibitors on kynurenine acid production in rat brain in vitro. *Neurotox Res*. 2019;35(1):244–54. DOI: 10.1007/s12640-018-9952-9
 30. Chojnacki C., Konrad P., Błońska A., Medrek-Socha M., Przybyłowska-Sygut K., Chojnacki J., et al. Altered tryptophan metabolism on the kynurenine pathway in depressive patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutrients*. 2022;14(15):3217. DOI: 10.3390/nu14153217
 31. Chojnacki C., Błońska A., Konrad P., Chojnacki M., Podogrocki M., Poplawski T. Changes in tryptophan metabolism on serotonin and kynurenine pathways in patients with irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2023;15(5):1262. DOI: 10.3390/nu15051262
 32. Kovaleva A., Poluektova E., Maslennikov R., Karchevskaya A., Shifrin O., Kiryukhin A., et al. Effect of rebamipide on the intestinal barrier, gut microbiota structure and function, and symptom severity associated with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: A randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2023;12(18):6064. DOI: 10.3390/jcm12186064
 33. Alam M.J., Chen J.D.Z. Non-invasive neuromodulation: An emerging intervention for visceral pain in gastrointestinal disorders. *Bioelectron Med*. 2023;9(1):27. DOI: 10.1186/s42234-023-00130-5
 34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
 35. Yu X., Li Y., Xiang F., Feng J. Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome and the prognosis of treatment. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):3364–70. DOI: 10.21037/apm-21-427
 36. Volk M.L., Tocco R.S., Bazick J., Rakoski M.O., Lok A.S. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):247–52. DOI: 10.1038/ajg.2011.314
 37. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2018;12(6):567–76. DOI: 10.1007/s12072-018-9898-2
 38. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозами печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(5):56–63. [Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):56–63. (In Russ.)].
 39. Efremova I., Maslennikov R., Alieva A., Poluektova E., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with poor prognosis in cirrhosis. *Microorganisms*. 2023;11(4):1017. DOI: 10.3390/microorganisms11041017
 40. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004
 41. Arroyo V., Garcia-Martinez R., Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(2):396–407. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.012
 42. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Is small intestinal bacterial overgrowth a cause of hyperdynamic circulation in cirrhosis? *Turk J gastroenterol*. 2019;30(11):964–75. DOI: 10.5152/tjg.2019.18551
 43. Cui B., Lin L., Wang B., Liu W., Sun C. Therapeutic potential of *Saccharomyces boulardii* in liver diseases: From passive bystander to protective performer? *Pharmacol Res*. 2022;175:106022. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106022
 44. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Кокина Н.И., Джахия Н.Л., Седова А.В., Бувеева Е.Л. и др. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):47–54. [Potkhverashvili N.D., Zolnikova O.Yu., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Bueverova E.L., et al. Small bowel bacterial overgrowth syndrome in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):47–54. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-47-54

45. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Гуватова З.Г., Трухманов А.С. и др. Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):56–60. [Zolnikova O.Yu., Potskherashvili N.D., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Guvatova Z.G., Trukhmanov A.S., et al. Changes in gut microbiota with bronchial asthma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(3):56–60. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554
46. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):53–9. [Zolnikova O.Yu., Potskherashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intestinal short-chain fatty acids in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):53–9. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59
47. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E., Beaufils F., Wieërs G., Guery B., et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009
48. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Trukhmanov A., Kokina N., Dzhakhaya N. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. *Italian Journal of Medicine*. 2018;12(4):260–4. DOI: 10.4081/itjm.2018.1040
49. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение бронхиальной астмы. *Молекулярная медицина*. 2020;18(1):48–52. [Zolnikova O.Yu., Potskherashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Effect of small intestine bacterial overgrowth syndrome on the course of bronchial asthma. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular Medicine)*. 2020;18(1):48–52. (In Russ.)]. DOI: 10.29296/24999490-2020-01-08
50. Ozimek M., Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N., Ivashkin K., Dzhakhaya N., et al. A metabolic activity recovery of the intestinal microbiota in the patients with bronchial asthma. *Pulm Med*. 2022;2022:9902438. DOI: 10.1155/2022/9902438
51. Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):38–48. [Fadeeva M.V., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome as a risk factor for ventricular tachycardia in chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(3):38–48. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48
52. Mollar A., Villanueva M.P., Núñez E., Carratal Á., Mora F., Bayés-Genis A., et al. Hydrogen- and methane-based breath testing and outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2019;25(5):319–27. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.10.004
53. Song Y., Liu Y., Qi B., Cui X., Dong X., Wang Y., et al. Association of small intestinal bacterial overgrowth with heart failure and its prediction for short-term outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e015292. DOI: 10.1161/JAHA.119.015292
54. Matsiras D., Bezati S., Ventoulis I., Verras C., Parisi J., Polyzogopoulou E. Gut failure: A review of the pathophysiology and therapeutic potentials in the gut-heart axis. *J Clin Med*. 2023;12(7):2567. DOI: 10.3390/jcm12072567
55. Sandek A., Bjarnason I., Volk H.D., Crane R., Meddings J.B., Niebauer J., et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):80–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016
56. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15(4):331–41. DOI: 10.1007/s10741-009-9140-3
57. Mezzasoma L., Antognelli C., Tatesa V.N. Atrial natriuretic peptide down-regulates LPS/ATP-mediated IL-1 β release by inhibiting NF- κ B, NLRP3 inflammasome and cas-pase-1 activation in THP-1 cells. *Immunol Res*. 2016;64(1):303–12. DOI: 10.1007/s12026-015-8751-0
58. Chamarthi B., Williams G.H., Ricchiuti V., Srikanth N., Hopkins P.N., Luther J.M., et al. Inflammation and hypertension: The interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011;24(10):1143–8. DOI: 10.1038/ajh.2011.113
59. Costanza A.C., Moscovitch S.D., Faria Neto H.C., Mesquita E.T. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol*. 2015;179:348–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.034
60. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., Стародубова А.В., Погожева А.В. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(1):15–34. [Tkacheva O.N., Tutelyan V.A., Shestopalov A.E., Kotovskaya Yu.V., Starodubova A.V., Pogozheva A.V., et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(1):15–34. (In Russ.)]. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-15-34
61. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C., Uter W., Guigoz Y., Cederholm T., et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(9):782–8. DOI: 10.1007/s12603-009-0214-7
62. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitaranyan E.A., Onuchina J.S., et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging*. 2018;13:251–9. DOI: 10.2147/CIA.S153389
63. Гурина Н.А., Фролова Е.В., Дегриз Я. Изучение состояния здоровья пожилых людей в одном из районов Санкт-Петербурга: результаты проекта «Хрусталь». *Успехи геронтологии*. 2011;24(1):114–20. [Gurina N.A., Frolova E.V., Degrys Y. The health status of the elderly in a St. Petersburg district: Results of Crystal project. *Advances in Gerontology*. 2011;24(1):114–20. (In Russ.)].

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Director of V. Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Viktor V. Fomin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Clinical Activities and Additional Professional Education, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Specialist in General Medical of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Separate Subdivision “Russian Research and Clinical Center for Gerontology”, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: tkacheva@rgnkc.ru;
129226, Moscow, Pervaya Leonova str., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Oleg S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov.

Contact information: medvedev@fbm.msu.ru;
119991, Moscow, Lomonosovskiy ave., 27, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава России.

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

Фомин Виктор Викторович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист общей врачебной практики Минздрава России.

Контактная информация: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гериатр Минздрава России.

Контактная информация: tkacheva@rgnkc.ru;
129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Медведев Олег Стефанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; руководитель лаборатории экспериментальной фармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: medvedev@fbm.msu.ru;
119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Internal Medicine Specialist of the Republic of Tatarstan.

Contact information: diana_s@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49.

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

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

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;

420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.

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

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; Chief Gastroenterologist of the Volga Federal district.

Contact information: al_op@mail.ru;

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

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

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Far-Eastern Federal district.

Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;

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

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

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutritional Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Gastroenterologist of the North-Western Federal district.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;

199226, St. Petersburg, Korablestroiteley str., 20, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Абдуганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный терапевт Республики Татарстан.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

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

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

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;

420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

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

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

Контактная информация: al_op@mail.ru;

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

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

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа.

Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;

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

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

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;

199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Irina L. Kiliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimea Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Simferopol, Lenina blvd., 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Kuban State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Suleiman N. Mammaev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Dagestan State Medical University; Chief Gastroenterologist of the North Caucasian Federal district.
Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Roman V. Maslennikov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

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

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Клярская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, г. Симферополь, 6-й Ленин, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

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

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Кавказского федерального округа.
Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University.

Contact information: naclo@mail.ru;

400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Stavropol Clinical Hospital; Chief Gastroenterologist of the Stavropol Territory.

Contact information: marina-perekalina@yandex.ru;

355002, Stavropol, Lermontova str., 208.

Anastasia V. Povtoreyko — Chief Physician, Pskov Regional Infectious Disease Hospital; Chief Pulmonologist of the Pskov Region.

Contact information: povtoreiko07@gmail.com;

180016, Pskov, Mayora Dostavalova str., 14.

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

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

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

Maria V. Fadeeva — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Department of Cardiology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: fadeeva_m_v@staff.sechenov.ru;

119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ural Federal district.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;

620028, Yekaterinburg, Repina str., 3.

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal district.

Contact information: gastro@impn.ru;

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

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

Мязин Роман Геннадиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: naclo@mail.ru;

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГБУ СК «Ставропольская клиническая больница»; главный внештатный гастроэнтеролог Ставропольского края.

Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru;

355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, 208.

Повторейко Анастасия Викторовна — главный врач, ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница»; главный пульмонолог Псковской области.

Контактная информация: povtoreiko07@gmail.com;

180016, г. Псков, ул. Майора Доставалова, 14.

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;

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

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

Фадеева Мария Вадимовна — кандидат медицинских наук, врач отделения кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: fadeeva_m_v@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;

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

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

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"»; главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

Контактная информация: gastro@impn.ru;

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

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Submitted: 22.01.2024 Accepted: 18.02.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 22.01.2024 Принята: 18.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024



Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации

К.Л. Райхельсон^{1*}, М.В. Маевская², М.С. Жаркова², В.Р. Гречишникова²,
С.В. Оковитый^{1,3}, Т.А. Деева², Н.В. Марченко^{1,4}, М.К. Прашнова¹, В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: адаптация новой номенклатуры жировой болезни печени к российской клинической практике.

Основные положения. В 2023 г. международным консенсусом принято решение о введении новой номенклатуры жировой болезни печени. В статье обсуждаются причины изменения номенклатуры и принятые новые термины: жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя, жировая болезнь печени специфической этиологии. Определенную проблему представляет адаптация новых терминов к российскому здравоохранению. Приведены результаты голосования российских врачей, посвященного внедрению новых терминов и их оптимальному переводу на русский язык. Проведено сопоставление действующих классификаторов с новыми терминами и обсуждены формулировки диагнозов с учетом новой номенклатуры.

Выводы. Адаптация и внедрение в клиническую практику новой номенклатуры являются важной и сложной задачей, при выполнении которой необходимо соблюсти баланс между прогрессивной концепцией и интересами практического здравоохранения.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированный стеатогепатит, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Прашнова М.К., Ивашкин В.Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>

Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation

Karina L. Raikhelson^{1*}, Marina V. Maevskaya², Maria S. Zharkova², Vasilisa R. Grechishnikova², Sergey V. Okovityi^{1,3},
Tatiana A. Deeva², Natalia V. Marchenko^{1,4}, Mariya K. Prashnova¹, Vladimir T. Ivashkin²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: localization of the new nomenclature of steatotic liver disease in Russian clinical practice.

Key points. In 2023, international consensus decided to introduce a new nomenclature for steatotic liver disease. The article discusses the reasons for the change in nomenclature and the new terms adopted: steatotic liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease. Adapting new terms to Russian healthcare poses a certain problem. The results of voting by Russian doctors on the introduction of new terms and their optimal translation are presented. A comparison of existing classifiers with new terms was carried out and the formulation of diagnoses was discussed taking into account the new nomenclature.

Conclusions. Adaptation and implementation of new nomenclature into clinical practice is an important and complex task, in which it is necessary to maintain a balance between a progressive concept and the interests of practical healthcare.

Keywords: steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease

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

For citation: Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., Marchenko N.V., Prashnova M.K., Ivashkin V.T. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>

История вопроса

Понятие номенклатуры болезней представляет собой обширный перечень их общепринятых наименований, используемых врачами для правильного и единообразного обозначения патологических состояний. По мере развития медицинской науки номенклатура болезней и состояний расширяется за счет включения новых терминов. Весь их перечень подвергается пересмотру в связи с регулярными пересмотрами международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ). В 2023 г. международным консенсусом принято решение о введении новой номенклатуры жировой болезни печени (ЖБП) [1]. Для этого существуют вполне определенные предпосылки.

Начать следует с понятия о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — хроническом заболевании, при котором выявляется накопление липидов более чем в 5 % гепатоцитов (стеатоз) в отсутствие другой легко определяемой причины стеатоза (злоупотребление алкоголем, прием некоторых лекарственных средств, голодание, моногенные заболевания и другие) [2]. НАЖБП охватывает патологический спектр от простого стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени [3]. Стеатоз (простой стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляют собой два различных патологических состояния (фенотипа) с различным прогнозом [3, 4].

Термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ, non-alcoholic steatohepatitis) был впервые предложен J. Ludwig et al. в 1980 г. в статье, называвшейся «Неалкогольный стеатогепатит: опыт клиники Мэйо с до сих пор неназванным заболеванием», чтобы подчеркнуть, что это, не имевшее до того времени названия, заболевание похоже на алкогольную болезнь печени (АБП), однако возникает без воздействия алкоголя [5]. В дальнейшем заболевание приобрело название «неалкогольная жировая болезнь печени» (nonalcoholic fatty liver disease), а НАСГ стал рассматриваться как ее прогрессирующий вариант. Также для обозначения стеатоза без воспаления использовался термин «жировая дистрофия печени».

Несмотря на свое несовершенство, термины «НАСГ/НАЖБП» просуществовали около 40 лет.

Критерии диагноза НАСГ/НАЖБП подразумевали строгое исключение алкогольного фактора в генезе заболеваний [5].

В дальнейшем стало ясно, что стеатоз и стеатогепатит гетерогенны, в подавляющем большинстве случаев связаны с метаболической дисфункцией, но могут развиваться также вследствие иных и дополнительных причин (избыточное употребление алкоголя, лекарственные поражения печени и прочие), что не учитывала текущая номенклатура. Сами по себе термины «неалкогольная жировая болезнь печени» и «неалкогольный стеатогепатит» основаны на исключающих, а не утвердительных определениях. Появилось понимание о возможности существования сочетанного генеза стеатоза и стеатогепатита [1, 6, 7]. Все это привело к необходимости пересмотра номенклатуры ЖБП. Основные цели новой номенклатуры заключаются в четком определении ЖБП и ее форм (в том числе — нозологических единиц), повышении осведомленности населения, стимулировании изменений в политике здравоохранения, выявлении лиц из групп риска, диагностике заболеваний и обеспечения доступа к медицинской помощи [1].

В 2020 г. было предложено понятие «metabolic dysfunction associated fatty liver disease» (MAFLD), то есть жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией, а также разработаны ее критерии, к которым были отнесены сахарный диабет 2-го типа, ожирение и кардиометаболические факторы риска [6].

Но международное врачебное сообщество не удовлетворяло отсутствие единого взгляда на болезни, протекающие со стеатозом и стеатогепатитом. Был необходим консенсус в области номенклатуры и диагностических критериев.

Новая номенклатура жировой болезни печени

Работа над номенклатурой проводилась под эгидой Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) в сотрудничестве с Латиноамериканской ассоциацией по изучению заболеваний печени (Latin American Association for the Study of the Liver, ALEN) с привлечением

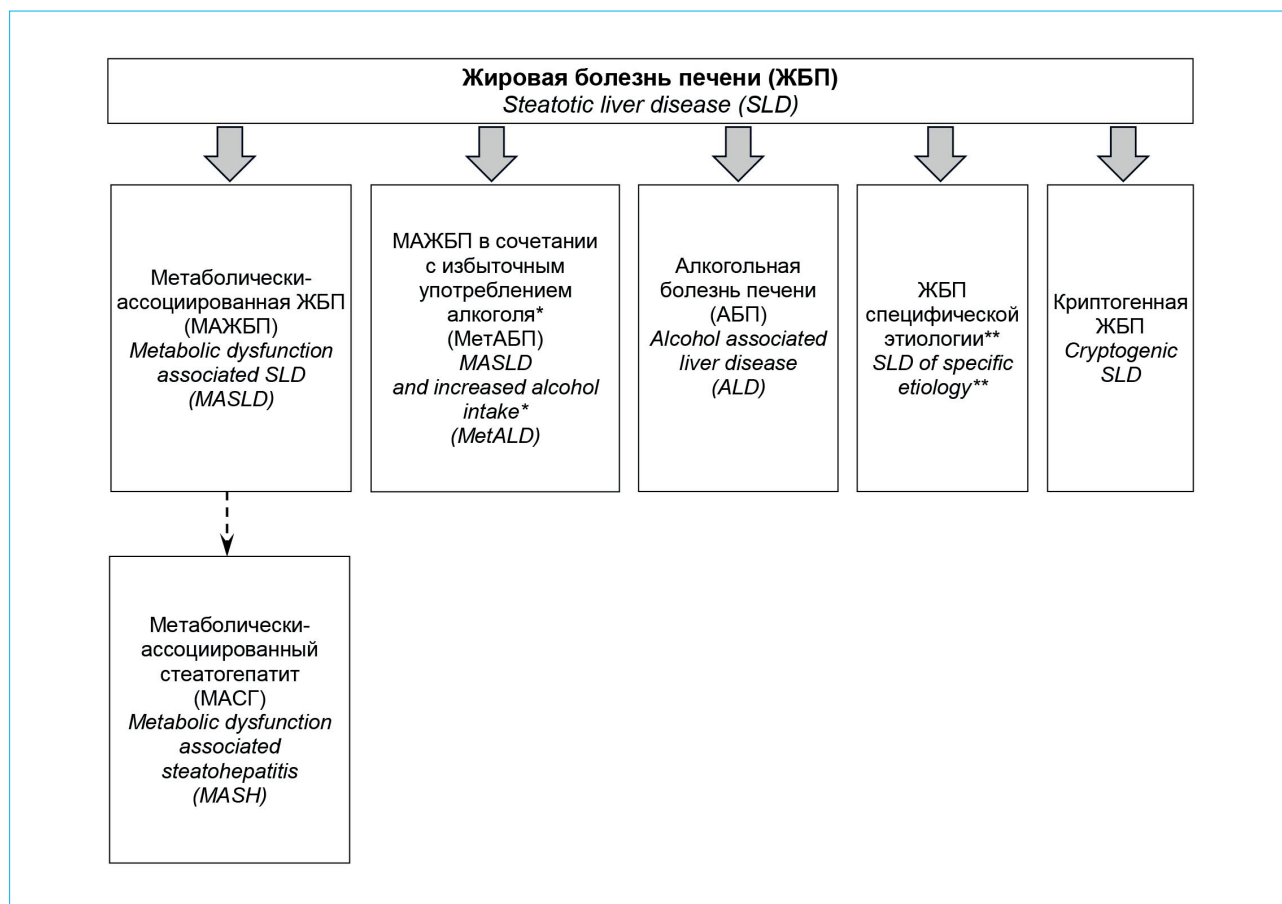


Рисунок 1. Новая номенклатура жировой болезни печени и ее субклассификация (по М.Е. Rinella et al., с изменениями) [1]. * Избыточный прием алкоголя: 140–350 г в неделю этанола для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин, 20–50 г в день этанола для женщин и 30–60 г в день этанола для мужчин; ** ЖБП специфической этиологии включает: моногенные болезни (дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, врожденные ошибки метаболизма липидов и прочее), отдельные фенотипы лекарственного поражения печени, другие заболевания

Figure 1. New nomenclature for steatotic liver disease and its subclassification (Rinella M.E. et al., with modifications) [1]. * Excessive alcohol intake: 140–350 g per week of ethanol for women and 210–420 g per week for men, 20–50 g per day of ethanol for women and 30–60 g per day of ethanol for men; ** SLD of specific etiology includes: monogenic diseases (lysosomal acid lipase deficiency, Wilson's disease, inborn errors of lipid metabolism, etc.), certain phenotypes of drug-induced liver damage, other diseases

специалистов со всего мира, включая гепатологов, гастроэнтерологов, педиатров, эндокринологов, патологов и экспертов в области общественного здравоохранения и ожирения, а также представителей промышленности, регулирующих органов и организаций по защите интересов пациентов. В общей сложности 236 экспертов из 56 стран приняли участие в работе над этой проблемой с использованием Дельфийского метода для создания консенсуса, который был опубликован в 2023 г.: «A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature» [1].

Было утверждено применение объединяющего, «зонтичного» термина — «жировая болезнь печени» (ЖБП, steatotic liver disease), внутри которого выделяются отдельные заболевания и группы заболеваний (рис. 1).

К ЖБП отнесены:

- метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD);
- алкогольная болезнь печени (АБП, alcohol associated steatotic liver disease);
- метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя (МетАБП, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease, MetALD);
- жировая болезнь печени специфической этиологии;
- криптогенная жировая болезнь печени [1].

Подвляющее большинство международных экспертов определило, что включение в название «метаболической дисфункции» поможет как пациентам,

так и медицинским работникам лучше понимать природу заболевания. Большинство респондентов (95 %) посчитали, что следует продолжать выделять метаболически-ассоциированный стеатогепатит (МАСГ, metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH), поскольку он имеет прогностическое значение, а его разрешение является важнейшей целью клинической практики и служит основным критерием эффективности результатов клинических исследований [1]. Введено новое понятие — МетАБП [1]. Предложены новые критерии МАЖБП [1], которые мы обсудим ниже.

Адаптация новой номенклатуры в России

Определенную проблему представляет адаптация и интеграция новой номенклатуры в российскую медицинскую среду, корректный перевод английских терминов на русский язык. Так, авторы новой номенклатуры заменили термин «fatty» на «steatotic» с целью устранения стигматизации пациентов. В английском языке слово «fatty» может иметь немедицинский обидный для человека смысл, аналогичный русскому слову «жирный» в применении к лицу с избыточной массой тела. Это особенно актуально для подростков. В русскоязычной медицинской литературе и клинической практике в течение многих лет используется термин «жировая» печень, который по смыслу совпадает с английским термином греческого происхождения «steatotic», но не имеет второго бытового обидного смысла. Другой пример: при разработке новой международной номенклатуры была отвергнута аббревиатура MAASLD для поражения печени вследствие метаболической дисфункции и избыточного употребления алкоголя, поскольку она созвучна аббревиатуре Американской ассоциации по изучению печени — AASLD, но в русском языке такое восприятие не возникает [1].

При переводе терминов на русский язык необходимо помнить о Федеральном законе № 52 от 28 февраля 2023 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном языке Российской Федерации», согласно которому недопустимым является употребление слов и выражений, не соответствующих нормам современного русского литературного языка [8].

Перевод новой номенклатуры на русский язык широко обсуждался в медицинском сообществе. По инициативе Российского общества по изучению печени (РОПИП) в 2023 г. был проведен онлайн опрос врачей-специалистов терапевтов и гастроэнтерологов по выбору оптимального перевода английских терминов новой номенклатуры на русский язык. В голосовании приняло участие более 300 врачей. Варианты перевода английских терминов были предложены главным внештатным гастроэнтерологом МЗ РФ, президентом РОПИП, академиком В.Т. Ивашкиным. В этой статье мы используем только те термины, за которые отдали свои голоса большинство участников опроса.

Более 75 % проголосовавших высказались за использование объединяющего термина «Жировая болезнь печени» (ЖБП). При переводе новой номенклатуры ЖБП и ее субклассификации почти 75 % проголосовавших российских врачей высказались в пользу термина «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» с аббревиатурой МАЖБП, что соответствует в подавляющем большинстве случаев используемому в настоящее время термину «неалкогольная жировая болезнь печени» с аббревиатурой НАЖБП (рис. 2А). Аналогичная точка зрения высказана относительно термина «метаболически-ассоциированный стеатогепатит» с аббревиатурой МАСГ, что соответствует применяемому ныне термину «неалкогольный стеатогепатит» с аббревиатурой НАСГ (рис. 2Б).

При опросе российских врачей около 90 % из них согласны с выделением других вариантов ЖБП (рис. 1) и такими русскоязычными терминами, как: алкогольная болезнь печени (АБП); ЖБП специфической этиологии (с раскрытием причины повреждения печени в диагнозе); криптогенная ЖБП (когда при полноценном обследовании пациента причину ЖБП установить не удалось).

Критерии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП)

Врачебное сообщество сочло рациональным (95 % голосов) применение в российской практике новых оптимизированных диагностических критериев МАЖБП (текущий термин НАЖБП):

1. Стеатоз печени, выявленный методами визуальной диагностики (ультразвуковое или другие исследования) либо гистологически при выполнении биопсии печени, в сочетании с одним или более из нижеперечисленных факторов кардиометаболического риска.

2. Факторы кардиометаболического риска / риска развития МАЖБП (согласно текущей терминологии — НАЖБП):

— индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ (европеоиды) или 23 кг/м^2 (азиаты), или окружность талии $> 94 \text{ см}$ (муж.), 80 см (жен.), или другие этнические эквивалентные показатели;

— глюкоза натощак $> 5,6 \text{ ммоль/л}$, или постпрандиальная глюкоза $> 7,8 \text{ ммоль/л}$, или $\text{HbA1c} > 5,7 \%$, или сахарный диабет 2-го типа, или лечение сахарного диабета 2-го типа;

— артериальное давление $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ или гипотензивное лекарственное лечение;

— триглицериды в плазме $\geq 1,70 \text{ ммоль/л}$ или липидснижающее лечение;

— холестерин ЛПВП в плазме $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ (муж.) и $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ (жен.) или липидснижающее лечение [1].

Если врач при обследовании пациента не выявил ни одного из представленных факторов кардиометаболического риска, но его диагностическая концепция предполагает МАЖБП (по текущей терминологии — НАЖБП), то он может расширить

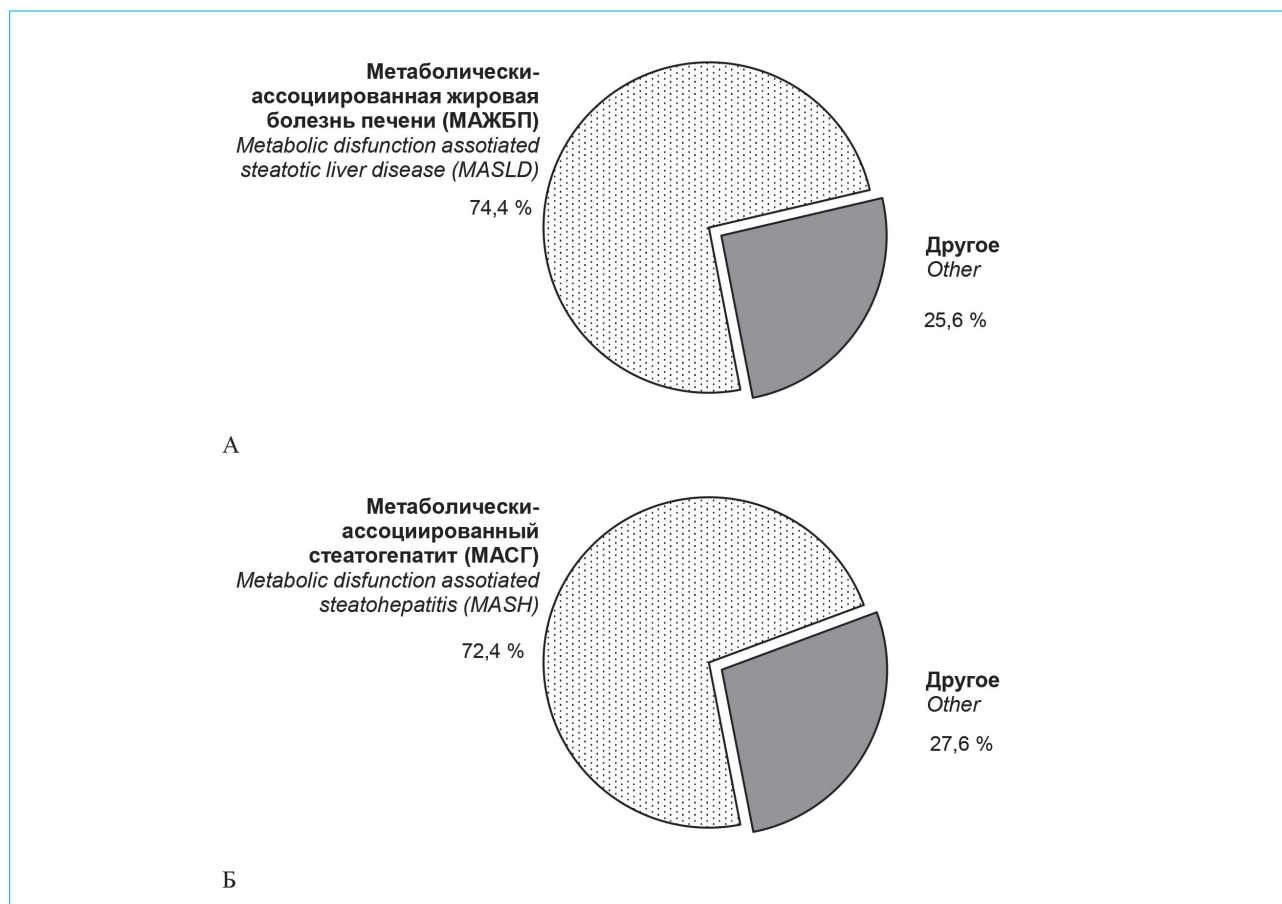


Рисунок 2. Результаты опроса российских врачей по переводу и внедрению новой номенклатуры жировой болезни печени и ее субклассификации

Figure 2. Results of voting by Russian doctors on the translation and implementation of the new nomenclature of steatotic liver disease

круг обследования пациента и дополнительно выполнить, например, тест НОМА-IR (оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности) и пероральные тесты для оценки толерантности к глюкозе [1]. Положительные результаты подтверждают диагноз врача.

При принятии новой номенклатуры ЖБП международные эксперты активно обсуждали вопрос, не повлияет ли ее внедрение на разработку диагностических и лечебных методов. Был выполнен анализ данных когорты пациентов, участвующих в европейском проекте Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis (LITMUS), который продемонстрировал, что 98 % пациентов с НАЖБП из регистра соответствуют критериям МАЗБП. Таким образом, почти все пациенты, которым ранее выставлялся диагноз НАЖБП, по новым представлениям имеют МАЗБП. Кроме того, сохранение термина и клинического определения стеатогепатита обеспечивает преемственность и достоверность предшествующих данных клинических исследований у пациентов с НАСГ, которые можно

будет распространить на лиц, классифицированных как МАЗБП или МАСГ по новой номенклатуре [1].

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП)

Большой интерес представляет выделение такой новой формы ЖБП, как сочетание метаболической дисфункции с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП). Следует обратить внимание на дозы алкоголя, которые предлагаются для этой формы повреждения печени: они должны быть ниже 60 г этанола в день для мужчины и 50 г этанола в день для женщины. Доза принимаемого пациентом алкоголя в данной ситуации имеет принципиальное значение (рис. 3).

По мнению более 90 % международных экспертов, создававших новую номенклатуру, ежедневное употребление от 30 до 60 г этанола лицами с МАЗБП (по текущей терминологии — НАЖБП) влияет на естественное течение заболевания и может изменить ответ на проводимое

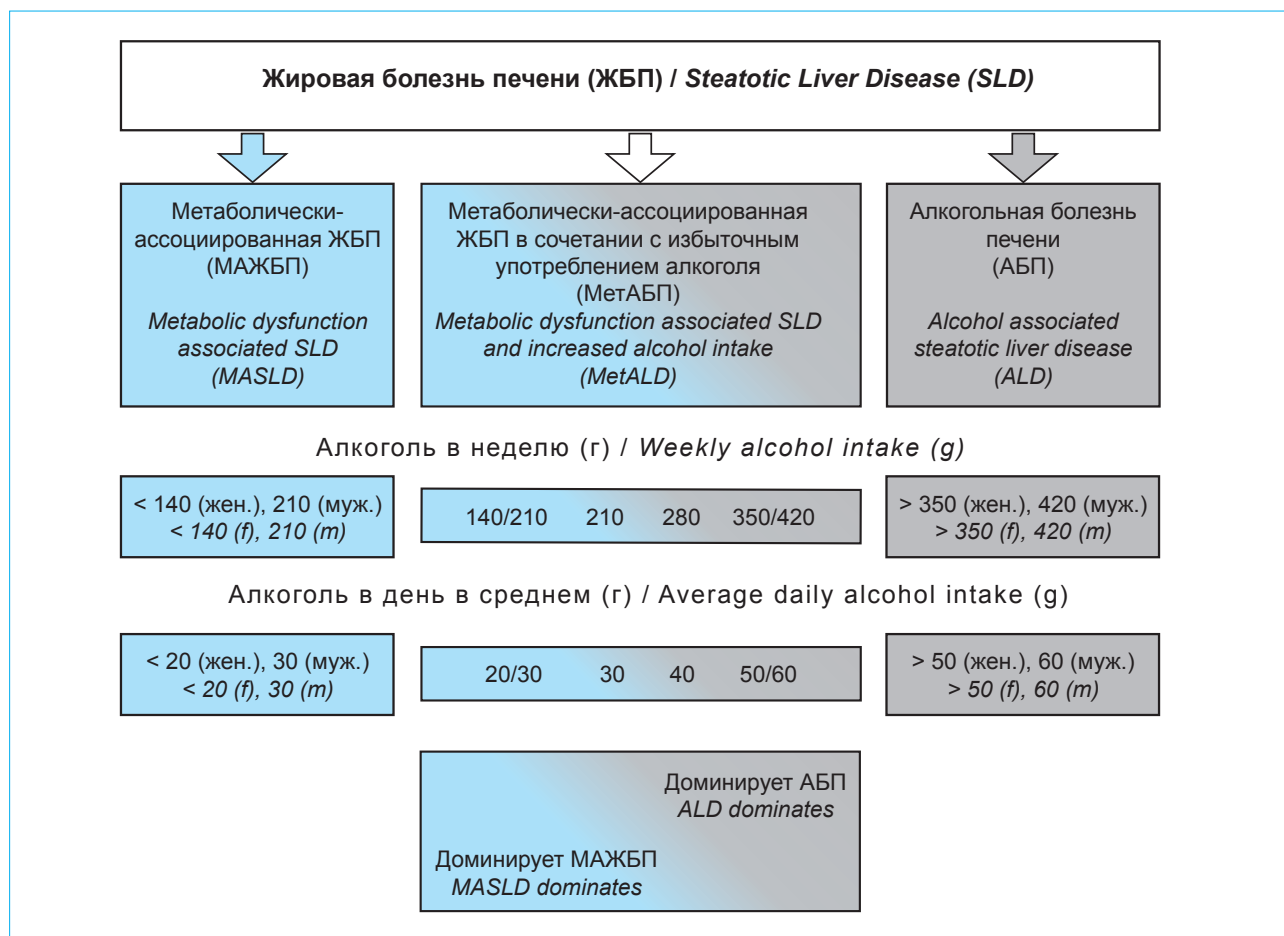


Рисунок 3. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП) (по М. Е. Rinella et al., с изменениями)

Figure 3. Metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease (MetALD) (M.R. Rinella et al., with modifications)

лечение. Российские врачи, участники опроса, полностью согласны с актуальностью и отдельным выделением данной формы повреждения печени. Большинство из них (65 %) высказались за термин «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя» и его аббревиатуру МетАБП. Внутри группы МетАБП существуют подгруппы пациентов, у которых вклад метаболического и алкогольного фактора будет различаться [1]. Эти пациенты требуют изучения особенностей патогенеза повреждения печени, вклада в него каждого патофизиологического фактора и характера лечения.

Например, по мнению российских экспертов, при НАЖБП с сопутствующим фактором риска в виде избыточного употребления алкоголя показано назначение адеметионина [9, 10], препарата, который используется в лечении АБП и НАЖБП согласно отечественным клиническим рекомендациям [11, 12]. Выделение МетАБП позволит в будущем проводить исследования и оценить эффективность лекарственного средства именно у этой категории пациентов.

Другие субтипы жировой болезни печени

Существует множество причин для развития ЖБП [13]. Поэтому чрезвычайно важной частью новой номенклатуры служит выделение других ее вариантов: классической АБП, ЖБП специфической этиологии. К последней отнесены моногенные заболевания (например, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, гипобеталип-протеинемия и другие), некоторые фенотипы лекарственных поражений печени и другие состояния, протекающие со стеатозом и стеатогепатитом, (такие как вирусный гепатит С, недостаточность питания, целиакия) [1]. Несомненно, это будет способствовать пониманию врачами положения, что стеатоз и стеатогепатит являются типовыми патологическими процессами, которые возникают вследствие различных причин и требуют проведения дифференциального диагноза болезней печени (рис. 4).

На наш взгляд, определенная незаконченность новой номенклатуры состоит в том, что ЖБП специфической этиологии не разделена на две принципиально различные группы заболеваний.

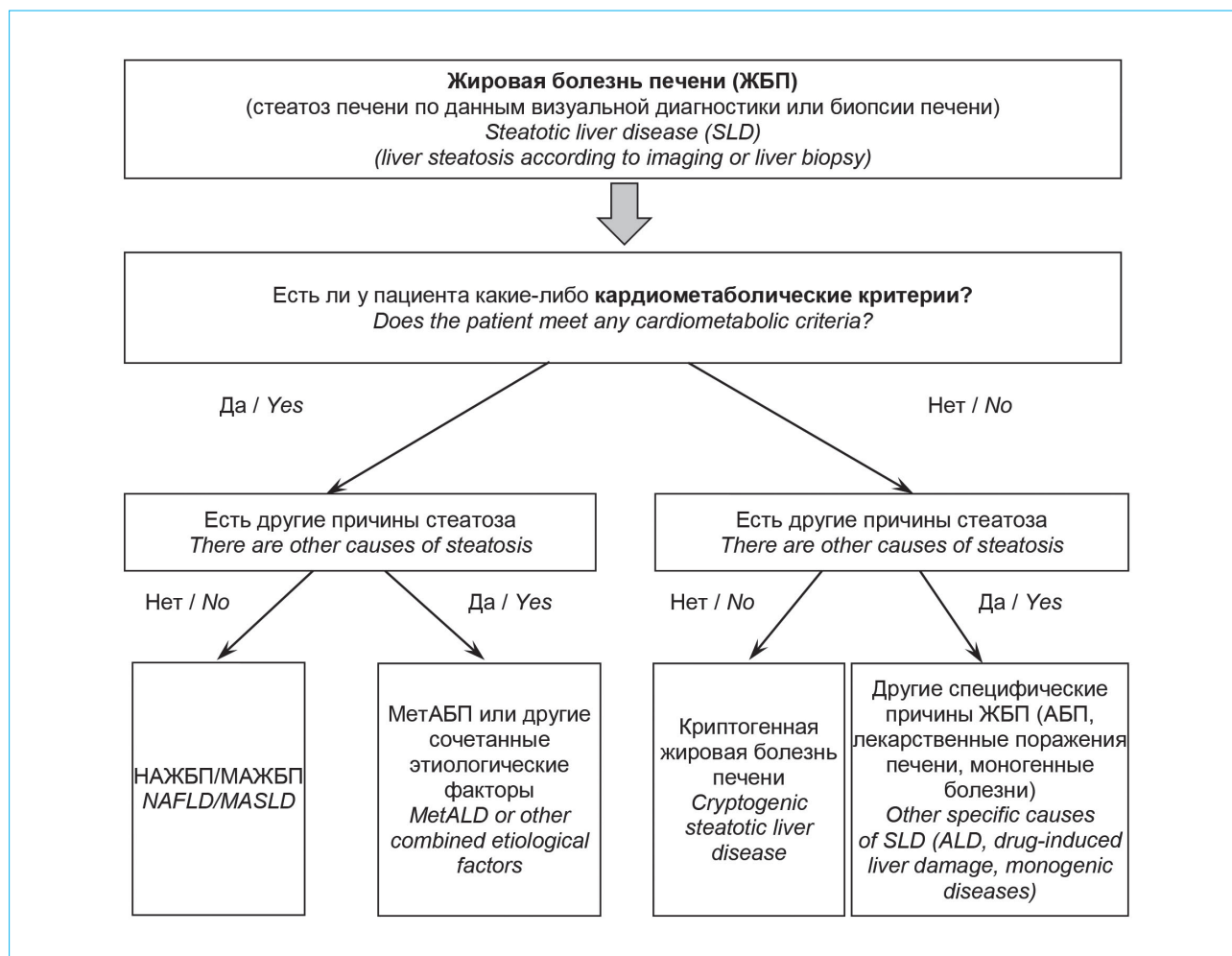


Рисунок 4. Алгоритм дифференциальной диагностики жировой болезни печени (по М.Е. Rinella et al., с изменениями) [1]: ЖБП — жировая болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; МАЗБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени; АБП — алкогольная болезнь печени; МетАБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя

Figure 4. Algorithm for differential diagnosis of steatotic liver disease (M.E. Rinella et al., with modifications) [1]: SLD — steatotic liver disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; MASLD — metabolic-associated steatotic liver disease; ALD — alcoholic liver disease; MetALD — metabolically associated fatty liver disease in combination with excessive alcohol consumption

При одной из них стеатоз/стеатогепатит является основным морфологическим выражением болезни, облигатно поражающей печень (например, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, лекарственные поражения печени). В других случаях этот процесс факультативен, по сути, вторичен по отношению к основному заболеванию либо является его осложнением (например, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, некоторые эндокринопатии).

Но следует отметить, что, по мнению авторов международного консенсуса, предложенная ими номенклатура не является окончательной и статичной, а скорее допускает ее дальнейшее уточнение по мере появления новых данных о патофизиологических основах и факторах риска ЖБП [1].

Новая номенклатура и действующие классификаторы

Сложным вопросом является сопоставление новой номенклатуры с действующими классификаторами (в настоящее время МКБ-10, в будущем — МКБ-11) [2, 14, 15].

Вопрос о том, какие определения и термины нужно использовать в официальной медицинской документации, обсуждался с главным внештатным гастроэнтерологом МЗ РФ, президентом РОПИП, академиком В.Т. Ивашкиным. По его мнению, в этих случаях необходимо использовать текущую и принятую в РФ терминологию — «неалкогольная жировая болезнь печени». Причиной этого служит тот факт, что врачи РФ используют коды МКБ-10, которые указаны в клинических

рекомендациях по ведению пациентов с данной формой повреждения печени, они же утверждены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [11, 12, 14, 15]. Новая терминология дает возможность лучшего понимания сущности заболевания и позволяет более осмысленно планировать клинические исследования. Она может доминировать в научных исследованиях, при публикации их результатов в специализированных медицинских изданиях. Мы должны принять оптимизированные диагностические критерии НАЖБП (МАЗБП) и отразить это в клинических рекомендациях, над этой задачей в настоящее время работает большой коллектив специалистов. Нам необходимо сфокусировать внимание на МетАБП как особой форме ЖБП. В медицинской документации мы можем формулировать диагноз как «жировая болезнь печени двойной этиологии: вследствие метаболической дисфункции и избыточного употребления алкоголя» с кодом K76.0. При этом врач должен понимать, о каком именно пороговом количестве алкоголя идет речь, и тщательно изучать алкогольный анамнез пациента. Кодирование АБП осуществляется в соответствии с ее фенотипами по МКБ-10 без изменений. При кодировании ЖБП специфической этиологии, например болезни Вильсона, требуется использовать соответствующие коды и диагнозы по МКБ-10, а форма ее проявления (например, стеатоз печени) может

дополнительно отражаться либо в диагнозе, либо в медицинской документации пациента. Термин «криптогенная ЖБП» подразумевает исключение всех известных причин ее развития. Если полное обследование для поиска причин ЖБП не было проведено, следует использовать термин «ЖБП неуточненная» с кодом K76.0.

В целом, истинно новое всегда идет на пользу медицинской науке и практике. Главное — это сохранять определенность в формулировке диагноза и ясность в понимании патогенеза заболевания.

Заключение

Новая номенклатура ЖБП, несомненно, является шагом вперед: она может улучшить понимание и прогностическую оценку медицинскими работниками состояния пациента, способствовать совершенствованию диагностики и дифференциальной диагностики, разработке методов лечения. Вместе с тем внедрение любой новой терминологии и классификации создает ряд проблем для профессионального сообщества. Адаптация и внедрение в российскую клиническую практику предложенной в 2023 г. номенклатуры являются важной и сложной задачей, при выполнении которой необходимо соблюсти баланс между новой прогрессивной концепцией и интересами практического здравоохранения.

Литература / References

1. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
2. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
3. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int>
4. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
5. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
6. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
7. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1). *Терапевтический архив*. 2020;92(12):91–6. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Mixed steatohepatitis: More questions than answers (Part 1). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):91–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470
8. Федеральный закон от 28.02.2023 № 52-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном языке Российской Федерации». [Federal Law No. 52-FZ of February 28, 2023 “On Amendments to the Federal Law “On the State Language of the Russian Federation”. (In Russ.)]. URL: <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202302280028>
9. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic approach in clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18
10. Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А. и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):7–13. [Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V., Livzan M.A., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., et al. Practical aspects of clinical manifestations, pathogenesis and therapy of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: Expert opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepa-*

- tology, Coloproctology*. 2023;33(4):7–13. (In Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
11. *Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России*. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых: Клинические рекомендации. [Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Alcoholic liver disease (ALD) in adults: Clinical guidelines. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/711_1?ysclid=lrp8t-v3rd59729244
 12. *Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России*. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: Клинические рекомендации. [Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinical guidelines. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1?ysclid=lrpbsp6g521628496
 13. *Liebe R., Esposito I., Bock H.H., Vom Dahl S., Stindt J., Baumann U., et al.* Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045
 14. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр)* (МКБ-10) (версия 2.23 от 19.07.2023 г.). [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision) (ICD-10) (version 2.23 dated 07/19/2023). (In Russ.)]. URL: <https://nsi.rosminzdrav.ru/dictionaries/1.2.643.5.1.13.13.11.1005/passport/latest>
 15. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

Сведения об авторах

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропаedeutики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Гречишников Василий Романовна — аспирант, ассистент кафедры пропаedeutики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Information about the authors

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University. Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vasilisa R. Grechishnikova — Postgraduate, Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru; 105043, г. Москва, ул. 5-я Парковая, 21, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова».

Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1; г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: prashnova@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

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

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

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Contact information: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru; 105043, Moscow, Piataya Parkovaya str., 21, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Natalia V. Marchenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University; gastroenterologist of the Outpatient Center for Transplantation, Hepatology and Nephrology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.

Contact information: dr.marchenko@gmail.com; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20; St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya st., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Mariya K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.

Contact information: prashnova@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Поступила: 31.01.2024 Принята: 22.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 31.01.2024 Accepted: 22.02.2024 Published: 30.04.2024



Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation

Karina L. Raikhelson^{1*}, Marina V. Maevskaya², Maria S. Zharkova²,
Vasilisa R. Grechishnikova², Sergey V. Okovityi^{1,3}, Tatiana A. Deeva²,
Natalia V. Marchenko^{1,4}, Mariya K. Prashnova¹, Vladimir T. Ivashkin²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: localization of the new nomenclature of steatotic liver disease in Russian clinical practice.

Key points. In 2023, international consensus decided to introduce a new nomenclature for steatotic liver disease. The article discusses the reasons for the change in nomenclature and the new terms adopted: steatotic liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease. Adapting new terms to Russian healthcare poses a certain problem. The results of voting by Russian doctors on the introduction of new terms and their optimal translation are presented. A comparison of existing classifiers with new terms was carried out and the formulation of diagnoses was discussed taking into account the new nomenclature.

Conclusions. Adaptation and implementation of new nomenclature into clinical practice is an important and complex task, in which it is necessary to maintain a balance between a progressive concept and the interests of practical healthcare.

Keywords: steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease

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

For citation: Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., Marchenko N.V., Prashnova M.K., Ivashkin V.T. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>

Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации

К.Л. Райхельсон^{1*}, М.В. Маевская², М.С. Жаркова², В.Р. Гречишникова², С.В. Оковитый^{1,3}, Т.А. Деева²,
Н.В. Марченко^{1,4}, М.К. Прашнова¹, В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: адаптация новой номенклатуры жировой болезни печени к российской клинической практике.

Основные положения. В 2023 г. международным консенсусом принято решение о введении новой номенклатуры жировой болезни печени. В статье обсуждаются причины изменения номенклатуры и принятые новые термины: жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя, жировая болезнь печени специфической этиологии. Определенную проблему представляет адаптация новых терминов к российскому здравоохранению. Приведены результаты голосования российских врачей, посвященного внедрению новых терминов и их оптимальному переводу на русский язык. Проведено

сопоставление действующих классификаторов с новыми терминами и обсуждены формулировки диагнозов с учетом новой номенклатуры.

Выводы. Адаптация и внедрение в клиническую практику новой номенклатуры являются важной и сложной задачей, при выполнении которой необходимо соблюсти баланс между прогрессивной концепцией и интересами практического здравоохранения.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированный стеатогепатит, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Прашнова М.К., Ивашкин В.Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>

Background

The concept of disease nomenclature is a wide list of generally recognized names used by doctors for correct and uniform designation of pathological conditions. As medical science develops, the disease and condition nomenclature expand due to new terms being included. Their full list is subject for revision due to regular revisions of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). In 2023 the international consensus decided to introduce a new nomenclature for steatotic liver disease (SLD). There is a specific background for the above [1].

To begin with, the concept of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) should be considered as a chronic disease where lipid accumulation in more than 5 % of hepatocytes (steatosis) is detected in the absence of other readily identified reason for steatosis (alcohol abuse, some drugs, fasting, monogenic diseases, etc.) [2]. NAFLD covers a pathological spectrum from simple steatosis to steatohepatitis and cirrhosis [3]. Steatosis (simple steatosis) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are two different conditions (phenotypes) with different prognosis [3, 4].

The term non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was first proposed by J. Ludwig et al. in 1980 in an article titled “Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease”, to highlight that this until then unnamed disease is similar to alcoholic liver disease (ALD) but develops without exposure to alcohol [5]. Subsequently, the disease was named “nonalcoholic fatty liver disease”, and NASH began to be considered as its progressive variant. Also, for steatosis without inflammation, the term fatty liver disease was used.

Despite their imperfection, the terms NASH/NAFLD have been existing for about 40 years. NASH/NAFLD diagnosis criteria implied strict

exclusion of the alcohol factor in the genesis of the diseases [5].

Later on, it became clear that steatosis and steatohepatitis are heterogeneous and are associated with metabolic dysfunction in the vast majority of cases but can also develop due to other and additional causes (excessive alcohol consumption, drug-induced liver injuries, etc.), which was not taken into account in the then-current nomenclature. The terms “non-alcoholic fatty liver disease” and “non-alcoholic steatohepatitis” themselves are based on exclusionary rather than affirmative definitions. There is an understanding of the possibility of a combined genesis of steatosis and steatohepatitis [1, 6, 7]. All the above resulted in the need to revise the SLD nomenclature. The main objectives of the new nomenclature are to give a clear definition of SLD and its forms (including specific nosologies), enhance awareness of the population, stimulate changes in health-care policy, identify individuals from risk groups, diagnose diseases and ensure access to medical care [1].

In 2020 the concept of metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD), that is, fatty liver disease associated with metabolic dysfunction, was proposed, and its criteria were developed, which included type 2 diabetes mellitus, obesity and cardiometabolic risk factors [6].

But the international medical community was not satisfied with the lack of a common view on diseases occurring with steatosis and steatohepatitis. Consensus on nomenclature and diagnostic criteria was needed.

New nomenclature for steatotic liver disease

The work on the nomenclature was conducted under the aegis of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and European Association for the Study of the Liver (EASL) in cooperation with the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH),

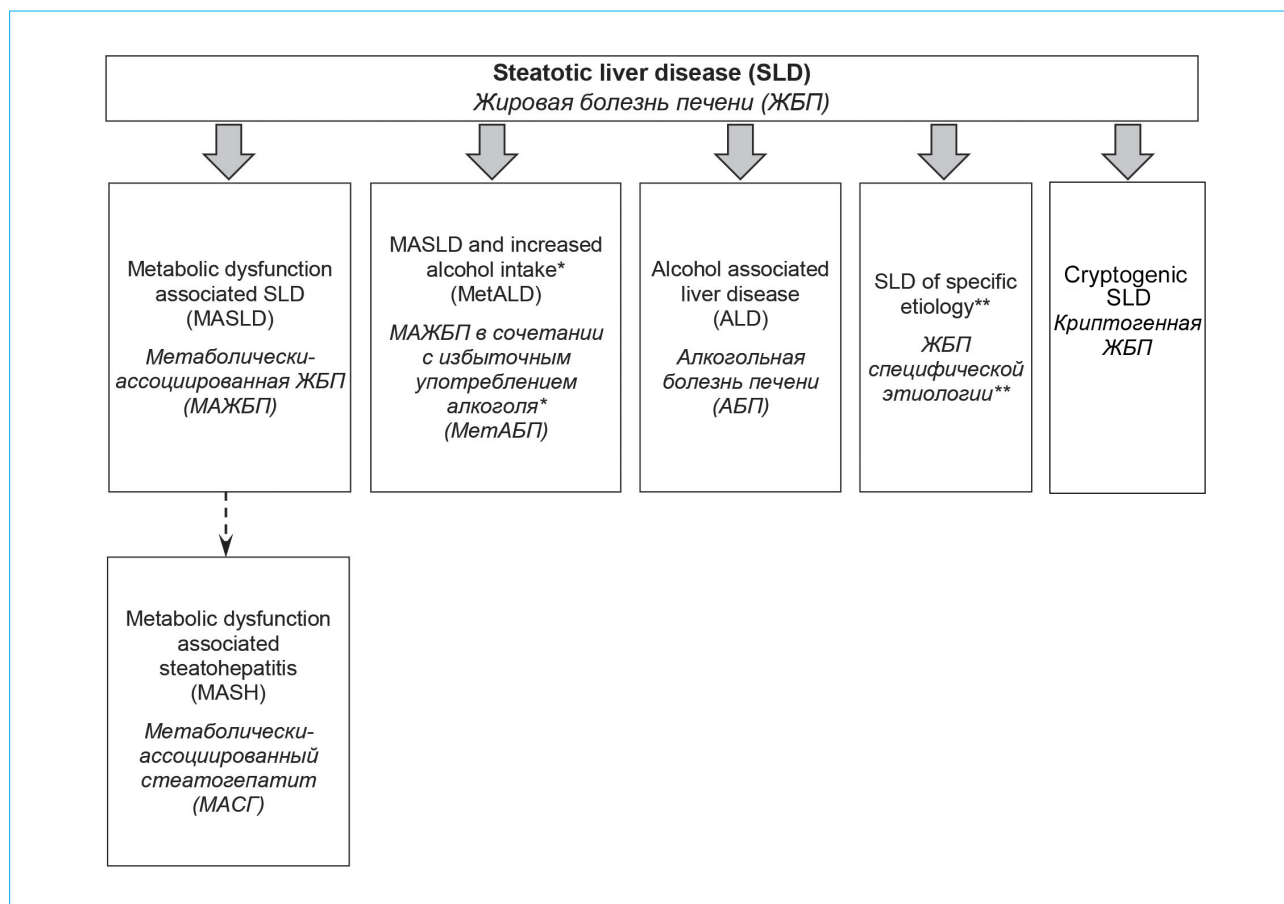


Figure 1. New nomenclature for steatotic liver disease and its subclassification (Rinella M.E. et al., with modifications) [1]. * Excessive alcohol intake: 140–350 g per week of ethanol for women and 210–420 g per week for men, 20–50 g per day of ethanol for women and 30–60 g per day of ethanol for men; ** SLD of specific etiology includes: monogenic diseases (lysosomal acid lipase deficiency, Wilson’s disease, inborn errors of lipid metabolism, etc.), certain phenotypes of drug-induced liver damage, other diseases

Рисунок 1. Новая номенклатура жировой болезни печени и ее субклассификация (по М.Е. Rinella et al., с изменениями) [1]. * Избыточный прием алкоголя: 140–350 г в неделю этанола для женщин и 210–420 г в неделю для мужчин, 20–50 г в день этанола для женщин и 30–60 г в день этанола для мужчин; ** ЖБП специфической этиологии включает: моногенные болезни (дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона, врожденные ошибки метаболизма липидов и прочее), отдельные фенотипы лекарственного поражения печени, другие заболевания

involving specialists from all over the world, including hepatologists, gastroenterologists, pediatricians, endocrinologists, pathologists and experts in public healthcare and obesity as well as representatives of the industry, regulatory authorities and patient organizations. In total, 236 experts from 56 countries participated in the work on this issue using the Delphi consensus method, which was published in 2023: “A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature” [1].

The use of a unifying umbrella term was approved: steatotic liver disease (SLD), within which specific diseases and groups of diseases are distinguished (Fig. 1).

SLD are classified as:

- metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD);
- alcoholic liver disease (ALD, alcohol associated steatotic liver disease);
- metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease, MetALD);
- steatotic liver disease of specific etiology;
- cryptogenic steatotic liver disease [1].

The overwhelming majority of international experts determined that inclusion of “metabolic dysfunction” in the name helps both patients and healthcare professionals to better understand the nature of the disease. The majority of the responders (95 %) believed that the metabolic dysfunction

associated steatohepatitis (MASH), should be still identified as it has prognostic meaning, while its resolution is the primary goal in clinical practice and serves as the main criterion of clinical studies results efficacy [1]. A new notion has been introduced — MetALD [1]. New criteria for MASLD have been proposed [1], which we will discuss below.

Localization of new nomenclature in Russia

A certain problem lies in the adaptation and integration of the new nomenclature into the Russian medical environment, the correct translation of English terms into Russian. Thus, the authors of the new nomenclature replaced the term “fatty” with “steatotic” in order to eliminate the stigmatization of the patients. In English, the word “fat” can have a non-medical offensive meaning for a person, similar to the Russian word «жирный» applied to a person with excess body weight. This is especially true for adolescents. In Russian-language medical literature and clinical practice, the term «жировой» has been used for many years, and its meaning coincides with the English term of Greek origin “steatotic” but does not have a second common offensive meaning. Another example: when developing new international nomenclature, the abbreviation MAASLD for liver injury due to metabolic dysfunction and excessive alcohol consumption was rejected, since it is consonant with the abbreviation for American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD, but this perception is absent in Russian.

When translating terms into Russian, one should keep in mind the Federal Law dated February 28, 2023 No. 52 “On Amending the Federal Law “On the State Language of the Russian Federation”, according to which the use of words and expressions that do not comply with the norms of the present-day Russian literary language is unacceptable [8].

Translation of the new nomenclature into Russian is widely discussed in the medical community. At the initiative of the Russian Scientific Liver Society (RSLs), in 2023 general practitioners and gastroenterologists were surveyed on-line on the choice of an optimal translation of English terms from the new nomenclature into Russian. Over 300 doctors participated in the survey. The options for the translation of English terms were offered by the Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Russian Society of Liver Studies, Academician V.T. Ivashkin. In this article, we used only the terms which the majority of survey participants voted for.

Over 75 % of the voters supported the use of the unifying term “steatotic liver disease” (SLD).

For the translation of new SLD nomenclature and its subclassification, almost 75 % of Russian doctors who voted spoke out for the term “metabolic dysfunction associated steatotic liver disease”, abbreviated as MASLD (in Russian, “метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени”, МАЖБП), which complies with the currently used term “non-alcoholic fatty liver disease”, abbreviated as NAFLD (Fig. 2A). A similar point of view has been expressed regarding the term “metabolic dysfunction associated steatohepatitis”, abbreviated as MASH, (in Russian, “метаболически-ассоциированный стеатогепатит”, МАСТ) which complies with the currently used term “non-alcoholic steatohepatitis”, abbreviated as NASH (Fig. 2B).

During the survey among Russian doctors, about 90 % of them accepted singling out other types of SLD (Fig. 1) and such Russian-language terms as: alcoholic liver disease (ALD); SLD of specific etiology (expanding the reason for liver injury in the diagnosis); cryptogenic SLD (when a full examination of the patient failed to establish the cause for SLD).

Criteria for metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD)

The medical community considered it reasonable (95 % of votes) to use the new optimized diagnostic criteria for MASLD (current term NAFLD) in Russian practice:

1. Hepatic steatosis identified by visual diagnostic methods (ultrasound or other methods) or histologically during liver biopsy in combination with one or more of the cardiometabolic risk factors listed below.

2. Cardiometabolic risk factors/risk for MASLD (NAFLD in current terminology):

- body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$ (Caucasian) or 23 kg/m^2 (Asian) or waist circumference $> 94 \text{ cm}$ (men), 80 cm (women), or other ethnic equivalent parameters;
- fasting glucose $> 5.6 \text{ mmol/L}$, or postprandial glucose $> 7.8 \text{ mmol/L}$, or HbA1c $> 5.7 \%$, or type 2 diabetes mellitus, or treatment of type 2 diabetes mellitus;
- blood pressure $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ or special antihypertensive medical treatment;
- plasma triglycerides $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ or lipid-lowering treatment;
- plasma HDL cholesterol $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (men) and $< 1.3 \text{ mmol/L}$ (women) or lipid-lowering treatment [1].

If in the course of patient examination, the doctor has not identified any of the above cardiometabolic risk factors, but their diagnostic concept suggests MASLD (NAFLD according

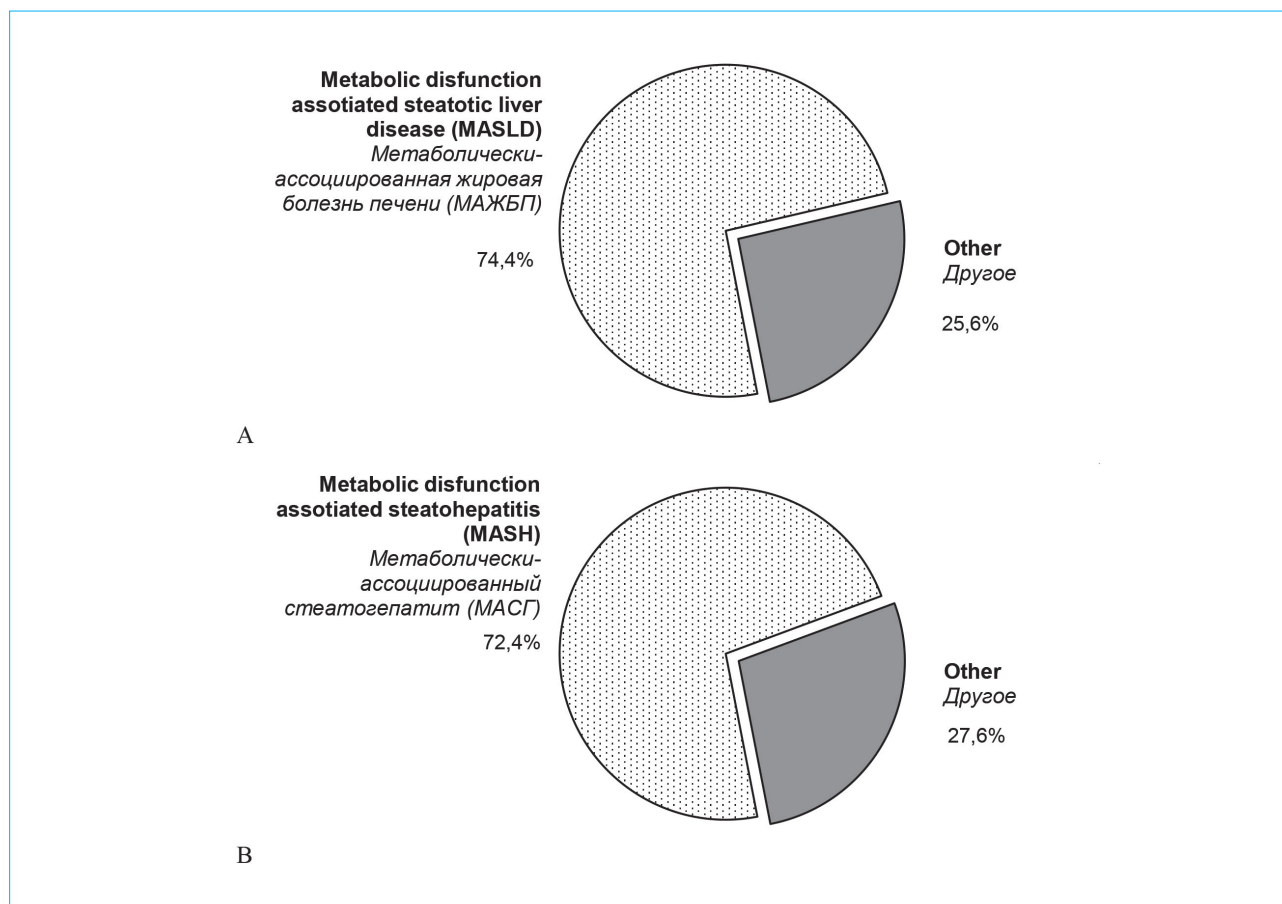


Figure 2. Results of voting by Russian doctors on the translation and implementation of the new nomenclature of steatotic liver disease

Рисунок 2. Результаты опроса российских врачей по переводу и внедрению новой номенклатуры жировой болезни печени и ее субклассификации

to current terminology), they may expand the examination scope and additionally perform a HOMA-IR test (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and oral tests to assess glucose tolerance [1]. Positive results shall confirm the doctor's diagnosis.

When adopting a new SLD nomenclature, the international experts actively discussed if its introduction shall influence the implementation and development of new diagnostic and treatment methods. Data from a cohort of patients participating in the European project Liver Investigation Testing Marker Utility in Steatohepatitis (LITMUS) were analyzed, which demonstrated that 98 % of patients with NAFLD from the register comply with the MASLD criteria. Thus, almost all the patients previously diagnosed with NAFLD have MASLD according to the new concept. Moreover, preserving the term and clinical definition of steatohepatitis provides succession and validity of the previous data from clinical studies in patients with NASH, which can be extrapolated to the

individuals classified as having MASLD or MASH according to the new nomenclature [1].

Metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease (MetALD)

Distinguishing of a new form of SLD called "metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease (MetALD)" is of great interest. Attention should be paid to the doses of alcohol suggested for this type of liver injury, which are lower than 60 g of ethanol per day for a man and 50 g of ethanol per day for a woman. In this situation, the dose of alcohol consumed by a patient has crucial significance (Fig. 3).

According to the opinion of more than 90 % of international experts who have generated the new nomenclature, daily consumption of 30 to 60 g of ethanol by patients with MASLD (NAFLD according to current terminology) influences the natural course of the disease and can change the response to treatment. Russian doctors who participated in the survey absolutely agree with the

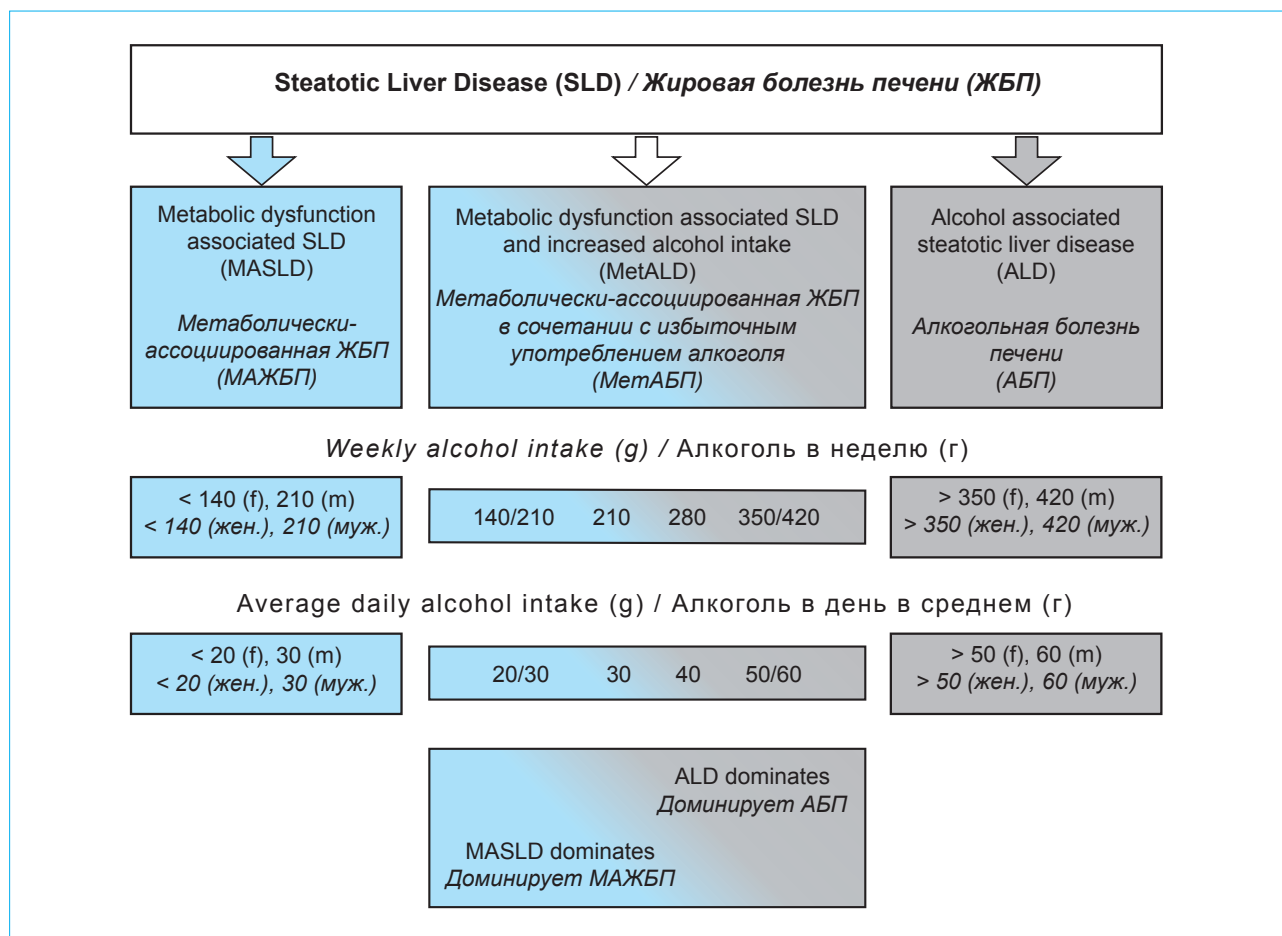


Figure 3. Metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease (MetALD) (M.R. Rinella et al., with modifications)

Рисунок 3. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя (МетАБП) (по М. Е. Rinella et al., с изменениями)

relevance and singling out of this form of liver injury. Most of them (65 %) supported the use of the term “metabolic dysfunction-associated and alcohol-associated liver disease” and its abbreviation MetALD. Inside the MetALD group, there are subgroups of patients in whom the contribution of metabolic and alcohol factors will vary [1]. In such patients, the features of liver injury pathogenesis, the contribution of each pathophysiologic factor to it and the nature of therapy require studying.

For instance, according to the Russian experts, for NAFLD with an associated risk factor such as excessive alcohol consumption, ademetionine [9, 10] should be prescribed, which is used in the treatment of ALD and NAFLD according to Russian Clinical Guidelines [11, 12]. Singling out MetALD shall allow to conduct future studies and evaluate the drug in this particular patient category.

Other subtypes of steatotic liver disease

There is a number of reasons for SLD development [13]. Therefore, an overwhelmingly important part of the new nomenclature is the identification of its other variants: classic ALD; SLD of specific etiology. The latter includes monogenic diseases (for example, lysosomal acid lipase deficiency, Wilson’s disease, hypobetalipoproteinemia and others), some phenotypes of drug-induced liver injuries and other conditions accompanied by steatosis and steatohepatitis (such as viral hepatitis C, malnutrition, celiac disease) [1]. It shall undoubtedly facilitate the doctors’ understanding of the provision that steatosis and steatohepatitis are typical pathological processes which result from various causes and require differential diagnosis of liver diseases (Fig. 4).

In our opinion, some incompleteness of the new nomenclature lies in the fact that SLD

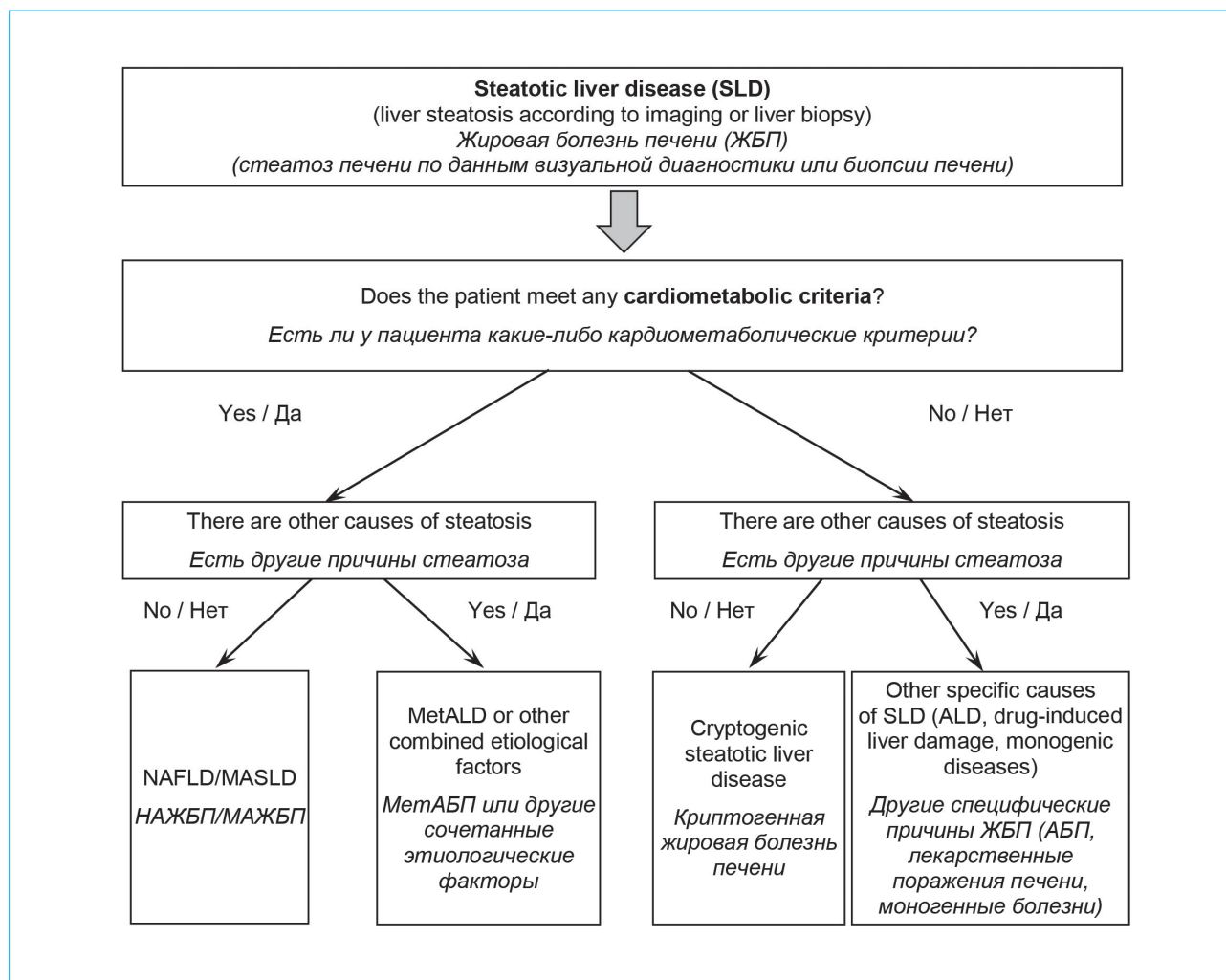


Figure 4. Algorithm for differential diagnosis of steatotic liver disease (M.E. Rinella et al., with modifications) [1]: SLD – steatotic liver disease; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; MASLD – metabolic-associated steatotic liver disease; ALD – alcoholic liver disease; MetALD – metabolically associated fatty liver disease in combination with excessive alcohol consumption

Рисунок 4. Алгоритм дифференциальной диагностики жировой болезни печени (по M.E. Rinella et al., с изменениями) [1]: ЖБП – жировая болезнь печени; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; МАЗБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени; АБП – алкогольная болезнь печени; МетАБП – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя

of a specific etiology is not divided into two fundamentally different groups of diseases. If one of them is present, steatosis/steatohepatitis is the primary morphological manifestation of the disease obligatory damaging the liver (for example, lysosomal acid lipase deficiency, Wilson's disease, drug-induced liver injuries). In other cases, the process is optional, essentially secondary to the underlying disease, or is a complication thereof (for example, celiac disease, inflammatory bowel disease, certain endocrinopathies).

But it should be noted that according to the authors of the international consensus, the nomenclature offered by them is not conclusive and static, but rather allows its further clarification as new data on the pathophysiologic basis and risk factors for SLD emerge.

New nomenclature and current classifiers

The matching of the new nomenclature with existing classifiers (currently, ICD-10, in the near future, ICD-11) is a complicated issue [2, 14, 15].

The issue of the terms that should be used in official medical documentation was discussed with

the Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician V.T. Ivashkin. In his opinion, in these cases it is necessary to use the current terminology adopted in the Russian Federation, non-alcoholic fatty liver disease. This is due to the fact that in the Russian Federation, doctors use ICD-10 codes from Clinical Guidelines on management of patients with this liver disease, which have as well been approved by the World Health Organization (WHO) [11, 12, 14, 15]. New terminology allows for a better understanding of the essence of the disease and allows for more meaningful planning of clinical studies. It can dominate in scientific research when its results are published in specialized medical literature. We must adopt optimized diagnostic criteria for NAFLD (MASLD) and reflect them in Clinical Guidelines; a large group of specialists is currently working on this task. We should focus on MetALD as a special form of SLD. In medical documentation we can specify the diagnosis as “steatotic liver disease of double etiology: due to metabolic dysfunction and excessive alcohol consumption”, coded K76.0. In this case, the doctor must understand exactly the threshold amount of alcohol under discussion and should carefully study the patient’s alcohol consumption history. ALD should be coded according to its phenotypes, using ICD-10, without changes. When coding a SLD of specific etiology, for example, Wilson’s disease, appropriate ICD-10 codes and diagnoses

should be used, while the form of its manifestation (e.g., hepatic steatosis) can be additionally recorded either in the diagnosis or in the patient’s medical documentation. The term “cryptogenic SLD” implies ruling out all the known causes for its development. If no complete examination to establish the reason for SLD has been performed, the term “SLD unspecified” coded K76.0 should be used.

In general, genuinely new things always benefit medical science and practice. The most important is to maintain certainty in the wording of the diagnosis and clarity in understanding the disease pathogenesis.

Conclusion

The new SLD nomenclature is undoubtedly a step forward: it can improve the understanding and prognostic assessment of the patient’s condition by healthcare professionals, contribute to the improvement of diagnosis and differential diagnosis, and the development of treatment options. At the same time, the introduction of any new terminology and classification raises a number of problems for the professional community. Adapting and introducing the nomenclature proposed in 2023 into Russian clinical practice is undoubtedly an important and complex task, the implementation of which requires to maintain a balance between the new progressive concept and the interests of practical healthcare.

References / Литература

1. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–86. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
2. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
3. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int>
4. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014
5. Ludwig J., Viggiano P.N., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
6. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
7. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1). *Терапевтический архив*. 2020;92(12):91–6. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Mixed steatohepatitis: More questions than answers (Part 1). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):91–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470
8. Федеральный закон от 28.02.2023 № 52-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном языке Российской Федерации»». [Federal Law No. 52-FZ of February 28, 2023 “On Amendments to the Federal Law “On the State Language of the Russian Federation”. (In Russ.)]. URL: <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202302280028>
9. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic approach in clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18

10. Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А. и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):7–13. [Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V., Livzan M.A., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., et al. Practical aspects of clinical manifestations, pathogenesis and therapy of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: Expert opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(4):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
11. Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых: Клинические рекомендации. [Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Alcoholic liver disease (ALD) in adults: Clinical guidelines. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/711_1?ysclid=lrp8tv3rd59729244
12. Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: Клинические рекомендации. [Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinical guidelines. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1?ysclid=lrp8tvp6sg521628496
13. Liebe R., Esposito I., Bock H.H., Vom Dahl S., Stindt J., Baumann U., et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ-10) (версия 2.23 от 19.07.2023 г.). [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision) (ICD-10) (version 2.23 dated 07/19/2023). (In Russ.)]. URL: <https://nsi.rosminzdrav.ru/dictionaries/1.2.643.5.1.13.13.11.1005/passport/latest>
15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

Information about the authors

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vasilisa R. Grechishnikova — Postgraduate, Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Сведения об авторах

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Гречишников Вasilisa Романовна — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.
Contact information: sergey.okovityi@pharminnotech.com;
197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, Moscow, Piataya Parkovaya str., 21, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Natalia V. Marchenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University; gastroenterologist of the Outpatient Center for Transplantation, Hepatology and Nephrology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.
Contact information: dr.marchenko@gmail.com;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20;
St. Petersburg, Pesochny, Leningradsкая st., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Mariya K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.
Contact information: prashnova@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergey.okovityi@pharminnotech.com;
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, г. Москва, ул. 5-я Парковая, 21, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова».
Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1;
г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: prashnova@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

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

Submitted: 31.01.2024 Accepted: 22.02.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 31.01.2024 Принята: 22.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024



Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов

А.С. Тертычный*, Т.Л. Лапина, Д.П. Нагорная, Н.В. Пачуашвили, А.П. Кирюхин, А.А. Федоренко, П.В. Павлов, Д.Д. Проценко, В.Т. Ивашкин

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

Цель: в ретроспективном исследовании оценить частоту различных вариантов гастрита на основании результатов морфологического исследования биоптатов желудка за пятилетний период наблюдения.

Методы. В исследование были включены 3162 человека, которым в период с 2017 по 2022 г. проведена эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсий. Патолого-анатомическое исследование биоптатов проводили на основе обновленной Сиднейской системы с определением гистологического варианта и, по возможности, этиологии гастрита. В части случаев была проведена оценка хронического гастрита по системе OLGA/OLGIM.

Результаты. Чаще всего был диагностирован активный *H. pylori*-ассоциированный гастрит — 36,7 %; в 28,4 % случаев установлен хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, при котором инфекция *H. pylori* не была обнаружена, в том числе с помощью иммуногистохимического исследования. Эти случаи были расценены как постэрадикационный гастрит. Процент атрофических форм хронического гастрита составил 34,8 %. У 19,2 % пациентов изменения в биоптатах носили минимальный или слабовыраженный характер и были близки к нормальным гистологическим характеристикам слизистой оболочки. Реактивная гастропатия встречалась в 7,6 % случаев. Аутоиммунный гастрит занимает четвертое место по частоте встречаемости с достаточно высоким процентом наблюдений (8,6 %).

Выводы. В российской популяции, согласно анализу гастробиоптатов, наблюдается высокая частота *H. pylori*-ассоциированного гастрита, нередким заболеванием является аутоиммунный гастрит. Высокая частота атрофического гастрита обуславливает важность динамического наблюдения за пациентами в рамках программы канцеропревенции.

Ключевые слова: гастрит, *H. pylori*, реактивная гастропатия, атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П., Пачуашвили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Павлов П.В., Проценко Д.Д., Ивашкин В.Т. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):45–56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56>

Spectrum of Chronic Gastritis Based on Morphological Examination of Gastric Biopsies

Alexander S. Tertychnyy*, Tatiana L. Lapina, Darina P. Nagornaya, Nano V. Pachuashvili, Andrey P. Kiryukhin, Aleksandr A. Fedorenko, Pavel V. Pavlov, Dmitry D. Protsenko, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: in the retrospective study to assess the frequency of various gastritis variants based on the results of morphological examination of gastric biopsies over a 5-year observation period.

Methods. The study included 3162 individuals who underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy collection between 2017 and 2022. Pathological examination of biopsies was conducted using the updated Sydney system, determining the histological variant and, when possible, the etiology of gastritis. In some cases, chronic gastritis was assessed using the OLGA/OLGIM system.

Results. The most frequently diagnosed type was active *H. pylori*-associated gastritis (36.7 %), followed by chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia in cases where *H. pylori* infection was not detected (28.4 %), including immunohistochemical examination, classified as gastritis after successful *H. pylori* eradication. Atrophic forms of chronic gastritis constituted 34.8 %. Minimal or mild changes close to normal histological characteristics were

observed in 19.2 % of patients. Reactive gastropathy was present in 7.6 % of cases. Autoimmune gastritis ranked fourth in frequency, with a relatively high percentage of observations (8.6 %).

Conclusion. According to the analysis of gastric biopsies in the Russian population, a high frequency of *H. pylori*-associated gastritis was observed, and autoimmune gastritis is not uncommon. The high prevalence of atrophic gastritis emphasizes the importance of dynamic patient monitoring within cancer prevention programs.

Keywords: gastritis, *H. pylori*, reactive gastropathy, atrophic gastritis, autoimmune gastritis

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

For citation: Tertychny A.S., Lapina T.L., Nagornaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., Pavlov P.V., Protsenko D.D., Ivashkin V.T. Spectrum of Chronic Gastritis Based on Morphological Examination of Gastric Biopsies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):45–56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56>

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* считается наиболее частой причиной хронического воспаления слизистой оболочки желудка, что привело к признанию хронического гастрита инфекционным заболеванием [1]. Известно, что распространенность *H. pylori* демонстрирует значительную географическую изменчивость, главным образом в зависимости от социально-экономического положения населения [2, 3]. Регионами с высокой частотой инфекции являются Африка (70,1 %; 95 % ДИ: 62,6–77,6 %), Южная Америка (69,4 %; 95 % ДИ: 63,9–74,9 %) и Азия (66,6 %; 95 % ДИ: 56,1–77,0 %), с низкой частотой инфекции — Западная Европа (34,3 %; 95 % ДИ: 31,3–37,2 %) и Северная Америка (37,1 %; 95 % ДИ: 32,3–41,9 %) [2]. Снижение распространенности инфекции *H. pylori* за последнее время как в отдельных популяциях, так и в глобальном масштабе следует считать важной тенденцией [3, 4]. Систематический обзор показывает, что глобальная распространенность инфекции *H. pylori* снизилась с 58,2 % (95 % ДИ: 50,7–65,8 %) в период 1980–1990 гг. до 43,1 % (95 % ДИ: 40,3–45,9 %) в период 2011–2022 гг. [4]. В России также отмечено уменьшение частоты *H. pylori* за время наблюдения: по данным дыхательного теста с мочевиной, меченой ^{13}C , у лиц без предшествующего антихеликобактерного лечения ($n = 6480$) она 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 %) [5].

Киотский глобальный консенсус по хеликобактерному гастриту рекомендует классифицировать гастриты на основании этиологического подхода, что должно найти отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра [1]. Важно отметить, что распространенность и заболеваемость другими этиологическими вариантами гастрита (аутоиммунный, билиарный, алкогольный, в рамках болезни Крона и др.) мало изучены в нашей стране и в мире. Спустя 40 лет после открытия *H. pylori* как основной причины гастрита, учитывая временные тенденции инфекции

H. pylori в популяции, важно оценить частоту различных вариантов гастрита.

Цель исследования: ретроспективно оценить частоту различных вариантов гастрита на основании результатов морфологического исследования биоптатов желудка за пятилетний период наблюдения.

Материалы и методы

Случаи хронического гастрита были набраны из базы данных Централизованного патолого-анатомического отделения (ЦПАО) Клинического центра Сеченовского университета на основании анализа гастробιοптов пациентов, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с января 2017 по май 2022 г. Верхние отделы желудочно-кишечного тракта исследовали в соответствии со стандартизированным протоколом ЭГДС. Брали как минимум два биоптата из антрального отдела и два биоптата из тела желудка по малой и большой кривизне на основе обновленной Сиднейской системы [6]. Рутинная биопсия угла желудка проведена не во всех случаях, так как считается, что ее влияние на окончательное заключение неоднозначно [7, 8]. Результаты гистологических исследований вносили в стандартизованную систему отчетности ЦПАО Клинического центра Сеченовского университета, созданную на базе программы «1С:Бухгалтерия».

Биоптаты фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин, делали срезы толщиной 3–4 мкм на 4–5-м уровнях и окрашивали гематоксилином и эозином. Инфекцию *H. pylori* оценивали с помощью окрашивания по Гимзе, в сомнительных случаях прибегали к иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию с поликлональными антителами к *H. pylori* («Dako», Дания) на автоматическом иммунофлуоресцентном анализаторе Bond™-maX («Leica Biosystems», США).

Воспалительный инфильтрат, вариации его плотности, активности, степень обсемененности *H. pylori* и степень кишечной метаплазии оценивали по визуальным аналоговым шкалам, представленным в обновленной Сиднейской системе [6]. Критериями диагноза реактивной гастропатии считали: фовеолярную гиперплазию, отек и разрастание гладких мышечных волокон в собственной

пластинке, вазодилатацию и гиперемию поверхностных капилляров слизистой оболочки, незначительный воспалительный инфильтрат [9]. Диагноз аутоиммунного гастрита устанавливали на основании повреждения клеток главных желез с атрофией и кишечной метаплазией, поражающей слизистую оболочку тела желудка. Часто обнаруживали псевдопилорическую метаплазию, характеризующуюся заменой главных желез на слизистые железы, и псевдопанкреатическую метаплазию в виде появления клеток, напоминающих ацинарные клетки поджелудочной железы. В отличие от тела желудка, слизистая оболочка антрального отдела при аутоиммунном гастрите могла выглядеть нормальной или иметь незначительные воспалительные изменения [6]. В случаях с ранее установленным диагнозом болезни Крона вовлечение желудка диагностировали на фоне очагового активного гастрита с наличием или отсутствием эпителиоидных гранулем, афтозных поражений и/или щелевидных эрозий/язв [10].

Результаты

Всего в исследование были включены 3162 пациента: 1688 (53,4 %) женщин и 1474 (46,6 %) мужчины (соотношение женщин и мужчин — 1,15 : 1). Средний возраст составил 53 года (медиана — 52,3 года, диапазон — 19–86 лет). В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями желудка. С 2017 по 2022 г. установленный диагноз «хронический гастрит» составлял от 329 случаев за первую половину 2022 г. до 670 случаев в 2018 г. (табл.).

Диагноз *H. pylori*-ассоциированного гастрита был установлен у 1029 (36,68 %) из 3162 человек (рис. 1–4). Хеликобактерный гастрит характеризовался нейтрофильной инфильтрацией в 100 % случаев, при этом у 761 (74 %) пациента активность воспаления преобладала в антральном отделе желудка, у 87 (8,5 %) — в теле желудка, и у 181 (17,5 %) человека нейтрофильная инфильтрация была одинаково выражена во всех отделах желудка.

У 899 (28,4 %) пациентов выявлен хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией (рис. 5), при котором не удалось обнаружить инфекцию *H. pylori* даже с помощью ИГХ-исследования. У этих пациентов мы можем предположить проведение в анамнезе эрадикационной терапии *H. pylori*; к сожалению, данные о таком лечении отсутствовали в направлении на гистологическое исследование. Таким образом, эта группа пациентов с некоторым допущением отнесена нами к постэрадикационному гастриту. Взятие биопсии в этих случаях объясняется протоколом эндоскопического наблюдения за пациентами с атрофическим гастритом в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита [11].

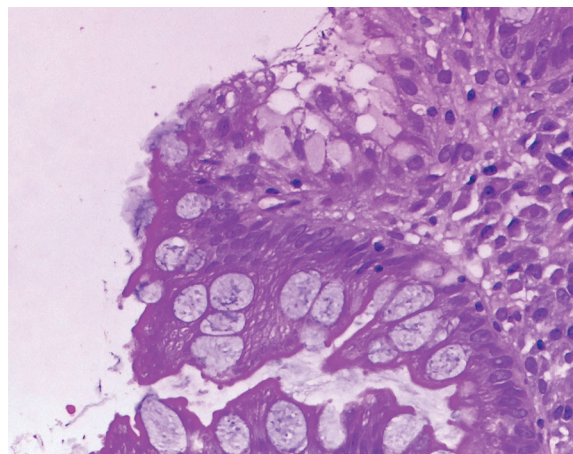


Рисунок 1. Мелкий участок сохранившегося покровно-язочного эпителия с признаками повреждения и наличием микробной обсемененности на поверхности эпителиоцитов; выше и ниже расположенные очаги кишечной метаплазии с бокаловидными клетками не содержат бактерий (×400, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 1. A small area of preserved integumentary pit-
ted epithelium with signs of damage and the presence
of microbial contamination on the surface of epithelial
cells; above and below the located foci of intestinal
metaplasia with goblet cells do not contain bacteria
(×400, hematoxylin and eosin staining)

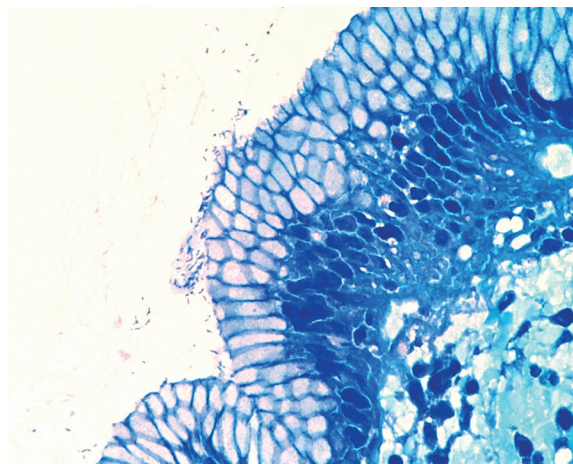


Рисунок 2. Скопления позитивно окрашенных бактерий на поверхности биоптата (×400, окраска по Гимзе)

Figure 2. Clusters of positively stained bacteria on the
surface of the biopsy specimen (×400, Giemsa stain)

У 272 пациентов (8,6 %) был установлен диагноз аутоиммунного гастрита (рис. 6, 7). У 241 (7,6 %) больного выявлена реактивная гастропатия (химический гастрит) (рис. 8), основными

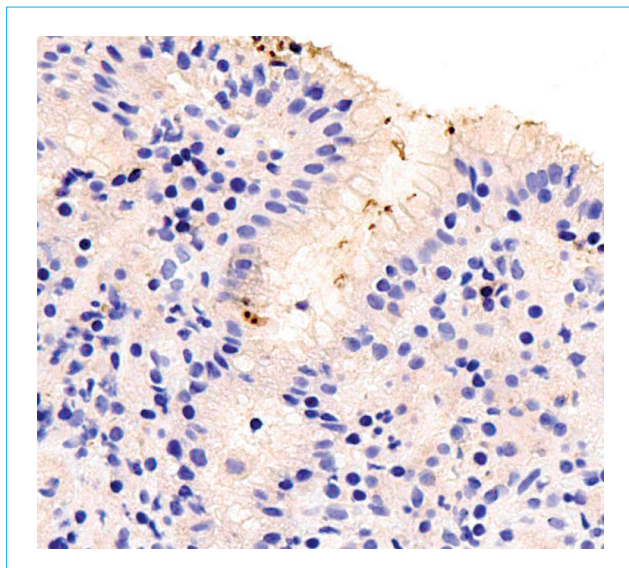


Рисунок 3. Позитивно окрашенные в коричневый цвет бактерии, часть из которых на поперечном срезе имеет вид точечных включений в покрывающей слизи на поверхности биоптата и в просвет ямок ($\times 400$, ИГХ-реакция с антителом к *H. pylori*)

Figure 3. Positively stained brown bacteria, some of which on a cross section look like pinpoint inclusions in the covering mucus on the surface of the biopsy specimen and in the lumen of the pits ($\times 400$, IHC reaction with an antibody to *H. pylori*)

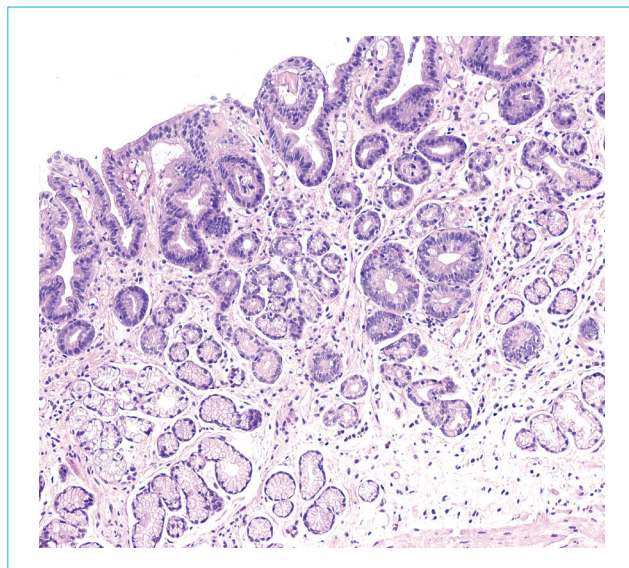


Рисунок 5. Хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит антрального отдела желудка с очаговой полной кишечной метаплазией — до 30 % площади биоптата ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 5. Chronic mild inactive atrophic gastritis of the antrum with focal complete intestinal metaplasia — up to 30 % of the biopsy area ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

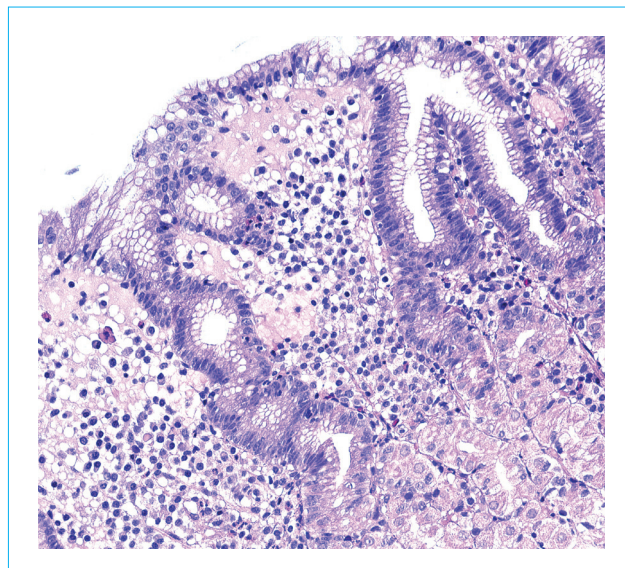


Рисунок 4. Хронический умеренно выраженный активный поверхностный хеликобактерный гастрит тела желудка ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 4. Chronic moderately active superficial *Helicobacter* gastritis of the body of the stomach ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

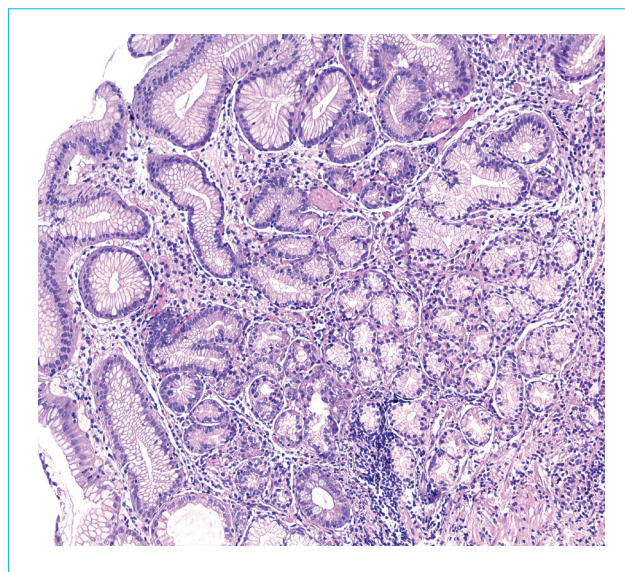


Рисунок 6. Аутоиммунный гастрит; хронический умеренно выраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией, очаговой полной кишечной метаплазией, гиперплазией фовеолярного слоя и формированием лимфоидных скоплений ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 6. Autoimmune gastritis; chronic moderately severe inactive atrophic gastritis of the gastric body with widespread pseudopyloric metaplasia, focal complete intestinal metaplasia, hyperplasia of the foveolar layer and the formation of lymphoid accumulations ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

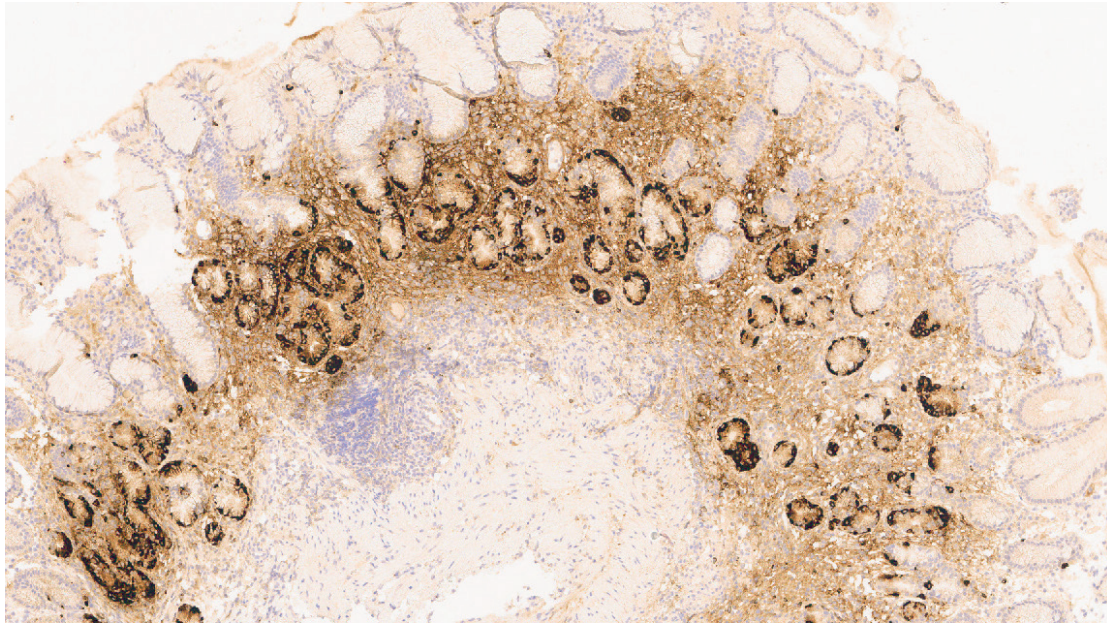


Рисунок 7. Аутоиммунный гастрит; распространенная гиперплазия нейроэндокринных клеток в железах тела желудка ($\times 100$, ИГХ-реакция с антителом к Хромогранину А)

Figure 7. Autoimmune gastritis; widespread hyperplasia of neuroendocrine cells in the glands of the body of the stomach ($\times 100$, IHC reaction with antibody to Chromogranin A)

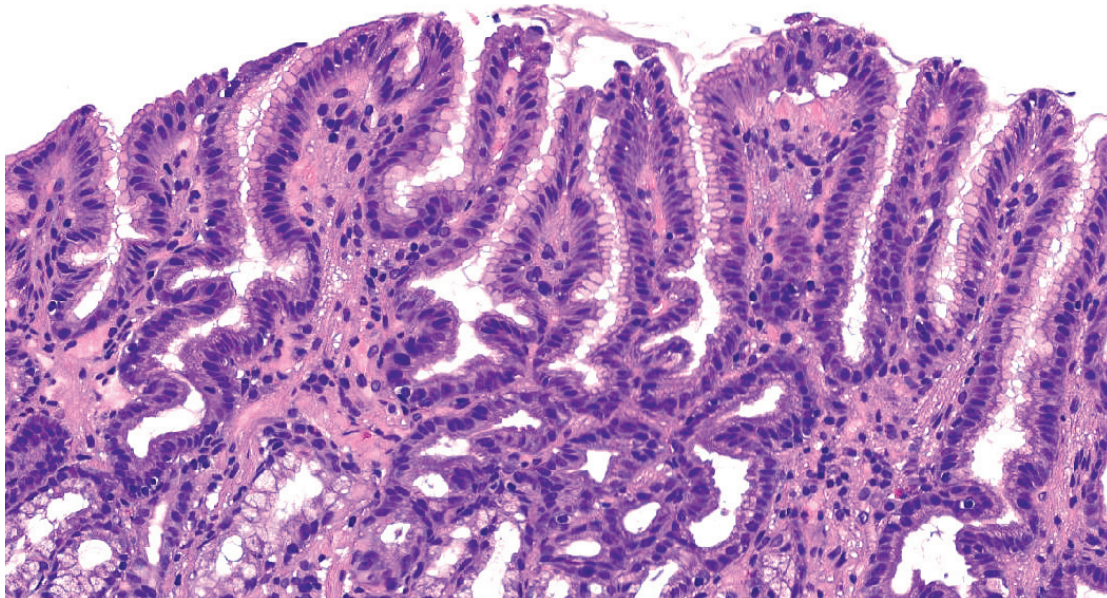


Рисунок 8. Реактивный/химический гастрит/гастропатия; биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка с выраженной гиперплазией фовеолярного слоя, извитыми глубокими ямками, пролиферацией гладкомышечных клеток и паретическим полнокровием капилляров, собственная пластинка содержит немногочисленные лимфоциты ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 8. Reactive/chemical gastritis/gastropathy; biopsy of the mucous membrane of the antrum of the stomach with pronounced hyperplasia of the foveolar layer, convoluted deep pits, proliferation of smooth muscle cells and parietal plethora of capillaries, the lamina propria contains a few lymphocytes ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

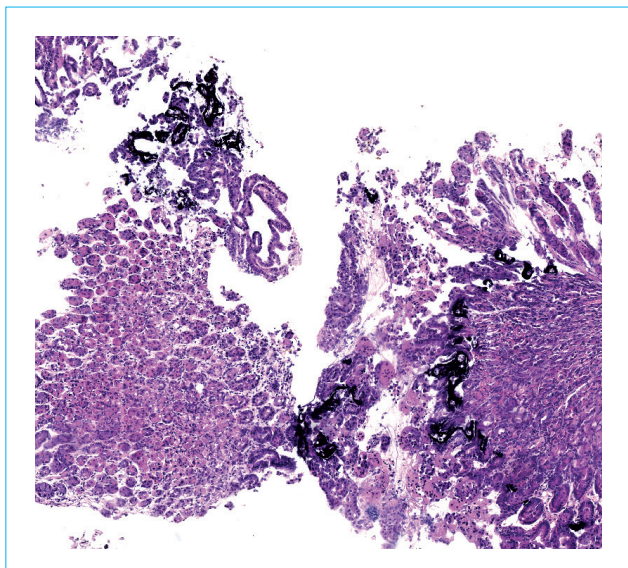


Рисунок 9. Минерализация слизистой оболочки тела желудка; биоптаты слизистой оболочки тела желудка с повреждением и десквамацией покровного эпителия и отложением базофильных минеральных масс в зоне валиков (×60, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 9. Mineralization of the mucous membrane of the gastric body; biopsy samples of the mucous membrane of the body of the stomach with damage and desquamation of the integumentary epithelium and deposition of basophilic mineral masses in the area of the ridges (×60, stained with hematoxylin and eosin)

морфологическими проявлениями которой служили фовеолярная гиперплазия, отек и разрастание гладких мышечных волокон в собственной пластинке, вазодилатация и гиперемия поверхностных капилляров слизистой оболочки и минимальная воспалительная инфильтрация. Аутоиммунный гастрит часто сочетался с реактивной гастропатией в антральном отделе (у 96 (35,3 %) из 272 пациентов) и крайне редко — с *H. pylori*-ассоциированным гастритом (у 9 (3,3 %) пациентов).

У 608 (19,2 %) человек изменения в биоптатах носили минимальный или слабовыраженный характер и были близки к нормальным гистологическим характеристикам слизистой оболочки (табл.).

В настоящий анализ включены данные 273 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки; кроме биопсии из краев язвы им была выполнена и биопсия по Сиднейскому протоколу. Значительная часть этих пациентов имела хеликобактерный гастрит — 78 (28,6 %), у небольшой части выявлена реактивная гастропатия — 15 (5,5 %). Таким образом, исходя из характеристики гастробиоптатов, у остальных пациентов не удалось установить очевидную причину язвеннообразования.

Другие варианты гастритов составили небольшую часть случаев — 113 (3,6 %) из 3162 чел. (рис. 9–14).

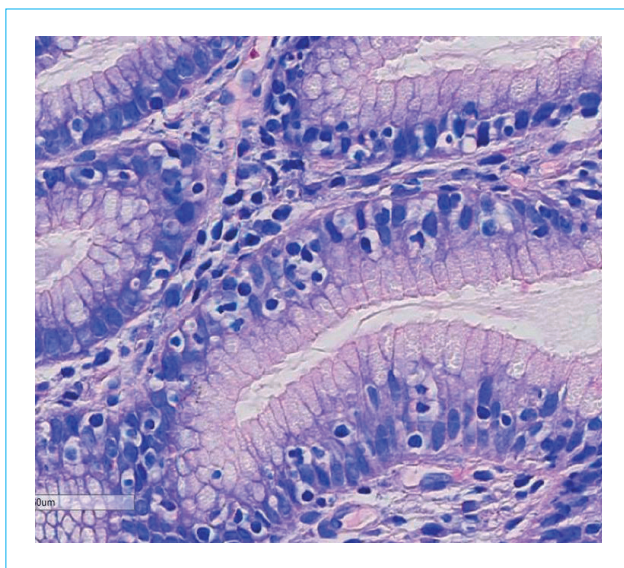


Рисунок 10. Лимфоцитарный гастрит; большое количество межэпителиальных лимфоцитов в покровно-ямочном эпителии — лимфоциты имеют зону просветления, окружающую каждый лимфоцит, расположенный среди клеток эпителия (×400, окраска по Гимзе)

Figure 10. Lymphocytic gastritis; a large number of interepithelial lymphocytes in the integumentary pitted epithelium — lymphocytes have a clearing zone surrounding each lymphocyte located among the epithelial cells (×400, Giemsa staining)

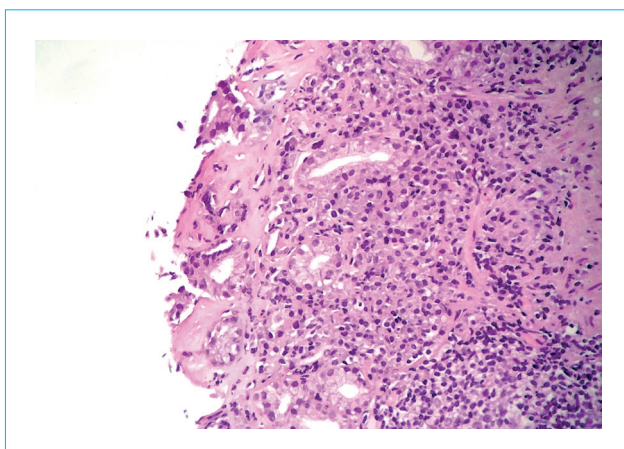


Рисунок 11. Коллагеновый гастрит; отложение однородных эозинофильных масс в субэпителиальных отделах; покровный эпителий на большем протяжении десквамирован; собственная пластинка с выраженной лимфоплазмацитарной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов (×200, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 11. Collagenous gastritis; deposition of homogeneous eosinophilic masses in the subepithelial sections; the integumentary epithelium is desquamated over a greater extent; lamina propria with pronounced lymphoplasmacytic infiltration with the formation of lymphoid follicles (×200, hematoxylin and eosin staining)

Таблица. Распределение случаев хронического гастрита по годам**Table.** Distribution of cases of chronic gastritis by year

Форма хронического гастрита <i>Form of chronic gastritis</i>	Год / <i>Year</i>						Всего <i>Total</i>
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
<i>H. pylori</i> -ассоциированный (хеликобактерный) гастрит <i>H. pylori-associated gastritis</i>	159	229	195	155	183	108	1029
Постэрадикационный мультифокальный атрофический гастрит <i>Multifocal atrophic gastritis after successful H. pylori eradication</i>	101	201	174	126	199	98	899
Химический гастрит (реактивная гастропатия) <i>Chemical gastritis (reactive gastropathy)</i>	67	67	51	30	18	8	241
Аутоиммунный гастрит / <i>Autoimmune gastritis</i>	32	42	49	50	57	41	272
Минимально выраженные изменения слизистой оболочки <i>Minimal changes in the mucous membrane</i>	66	98	97	138	141	68	608
Минерализация слизистой оболочки <i>Mineralization of the mucous membrane</i>	10	16	7	5	6	0	44
Лимфоцитарный гастрит / <i>Lymphocytic gastritis</i>	6	9	9	8	5	2	39
Коллагеновый гастрит / <i>Collagenous gastritis</i>	0	0	0	0	1	1	2
Эозинофильный гастрит <i>Eosinophilic gastritis</i>	0	1	0	0	0	0	1
Изменения слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника <i>Changes in the mucous membrane in inflammatory bowel diseases</i>	5	7	4	7	2	3	28

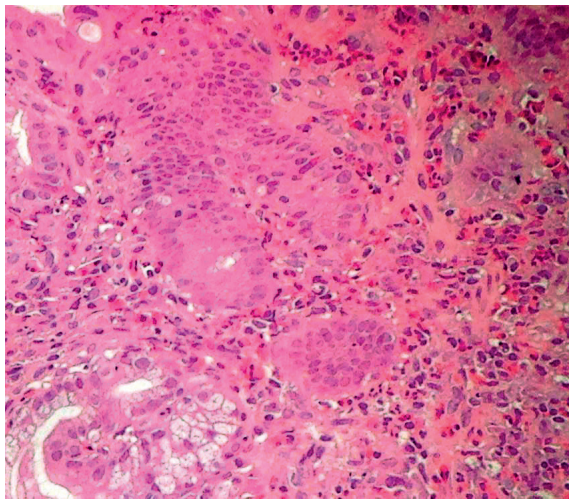


Рисунок 12. Эозинофильный гастрит; клеточный инфильтрат собственной пластинки слизистой с выраженной диффузной эозинофильной инфильтрацией с преобладанием эозинофилов в инфильтрате (×200, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 12. Eosinophilic gastritis; cellular infiltrate of the lamina propria with pronounced diffuse eosinophilic infiltration with a predominance of eosinophils in the infiltrate (×200, hematoxylin and eosin staining)

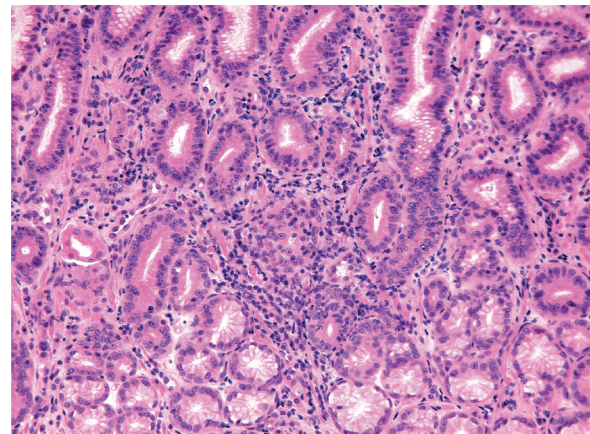


Рисунок 13. Очаговый/фокальный активный гастрит; очаговый воспалительный клеточный инфильтрат, расположенный преимущественно в проекции шейечного отдела желез с наличием в нем сегментоядерных лейкоцитов, проникающих и повреждающих эпителий (×200, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 13. Focal/focal active gastritis; focal inflammatory cellular infiltrate, located predominantly in the projection of the cervical glands with the presence of segmented leukocytes in it, penetrating and damaging the epithelium (×200, hematoxylin and eosin staining)

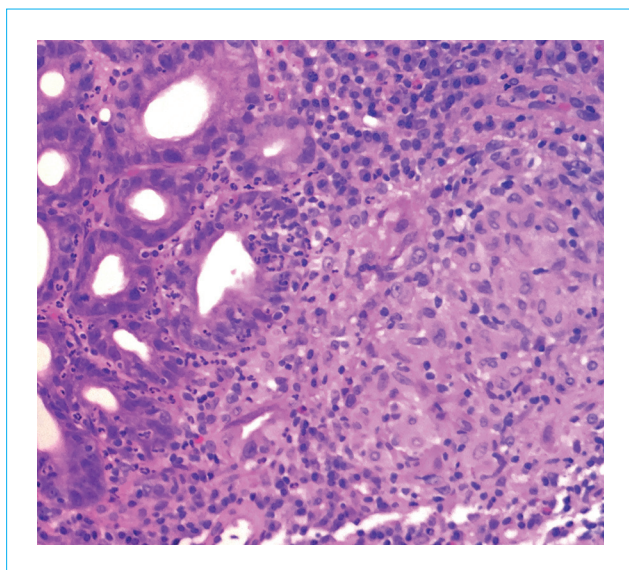


Рисунок 14. Гранулематозный гастрит; эпителиоидно-клеточная гранулема, без признаков некроза; в окружающих ямках — скопления лейкоцитов, проникающих в эпителий и густой лимфоплазматический инфильтрат ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 14. Granulomatous gastritis; epithelioid cell granuloma, without signs of necrosis; in the surrounding pits — accumulations of leukocytes penetrating the epithelium and a thick lymphoplasmacytic infiltrate ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

У 44 пациентов (1,4 %) была обнаружена минерализация слизистой оболочки (кальциноз) (рис. 9). По данным литературы, кальциноз желудка может наблюдаться при гиперкальциемии или гиперфосфатемии, как правило, при почечной недостаточности или новообразованиях («метастатическая» форма кальциноза желудка), при воспалении или фиброзе ткани при нормальных показателях кальция и фосфора в сыворотке («дистрофическая» форма кальциноза). Часто причину кальциноза установить не удается [12, 13]. Минерализация собственной пластинки шеечных отделов желез дна желудка была показана в эксперименте у крыс после инъекции хлорида гадолиния [14]. В силу ограниченности доступной в базе данных информации причины минерализации у пациентов нашей группы не установлены. По нашему мнению, эти случаи могут быть отнесены к группе реактивных гастропатий, так как в некоторых случаях была отмечена связь с приемом лекарственных препаратов.

Лимфоцитарный гастрит выявлен у 39 пациентов (1,3 %). Он характеризовался повышенным содержанием межэпителиальных лимфоцитов в покровно-язочном эпителии (рис. 10).

Редкие варианты гастрита составили небольшой процент наблюдений и подтвердили свою редкость. Диагноз коллагенового гастрита (рис. 11) установлен у 2 пациентов (0,06 % за более чем

пятилетний период наблюдения), эозинофильный гастрит — у одного пациента (рис. 12), болезнь Менетрие — у одного пациента.

Отдельно следует выделить группу с гастритом у больных с воспалительными заболеваниями кишечника — 28 (0,88 %) пациентов с болезнью Крона (рис. 13, 14).

Кишечная метаплазия была выявлена у 1344 (43 %) из 3126 больных. Она обнаружена во всех случаях мультифокального атрофического гастрита, часто — у лиц с аутоиммунным гастритом (79,4 %), реже — при атрофическом хеликобактерном гастрите (19,5 %) и реактивной гастропатии (11,6 %). Следует отметить, что при аутоиммунном гастрите кишечная метаплазия чаще (в 70 % случаев) встречалась в теле желудка, в 9,4 % случаев — в антральном отделе; при других типах гастрита кишечная метаплазия обнаруживалась преимущественно в антральном отделе.

Внедрение прогностической системы OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) и OLGIM проходило постепенно. В 2017 г. биоптаты были взяты согласно протоколу, и заключение гистологического исследования было сделано по OLGA в 10,4 % наблюдений, в 2022 г. — в 69,6 %. Распределение по стадиям было следующим: стадия 0 составила 26,8 % случаев, стадия I — 37,2 %, стадия II — 29,7 %, стадия III — 5,5 % и стадия IV — 1,4 %. Таким образом, стадии 0–II демонстрируют приблизительно равный процент наблюдений, стадии III–IV, ассоциированные с высоким риском рака желудка и требующие последующего эндоскопического наблюдения, составили в общей сложности около 7 % случаев (рис. 15).

Обсуждение

Первое место по частоте при изучении гастробиоптатов составили случаи *H. pylori*-ассоциированного гастрита (36,68 %). Такая распространенность хеликобактерного гастрита в российской популяции отражает тенденцию к снижению частоты инфекции *H. pylori* в нашей стране, но остается выше, чем в странах Европы [15], и близка к азиатским странам (Китаю, Японии, Южной Корее) [16].

Хеликобактерный гастрит имеет характерную морфологию и позволяет поставить этиологический диагноз при окраске препаратов гематоксилином и эозином даже до обнаружения самой бактерии. Дополнительная окраска по Гимзе, которую мы использовали, только подтверждала первоначально установленный диагноз *H. pylori*-ассоциированного гастрита. В случае если в направлении на морфологическое исследование был указан положительный результат эндоскопического быстрого уреазного теста, практически в 100 % случаев мы смогли обнаружить *H. pylori*. В сомнительных случаях мы предпочитали прибегать к ИГХ-методу обнаружения. При определенных

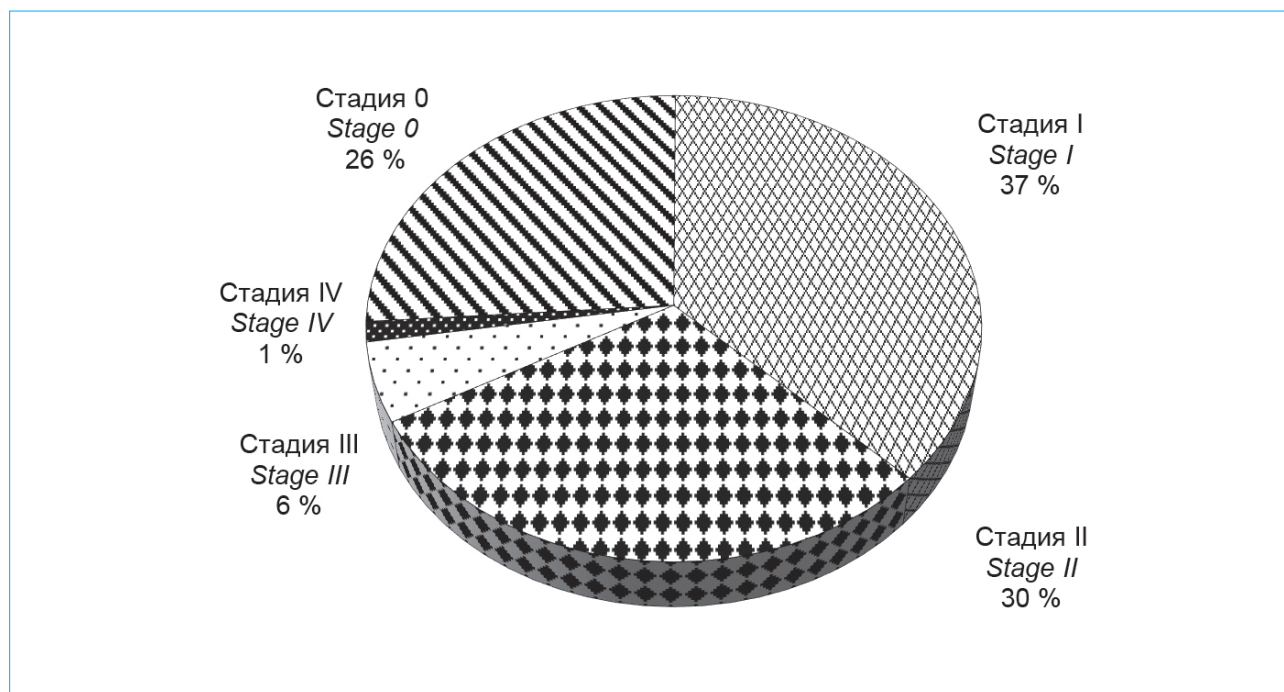


Рисунок 15. Распределение случаев хронического гастрита по системе OLGA

Figure 15. Distribution of cases of chronic gastritis according to the OLGA system

ситуациях (распространенная кишечная метаплазия, прием ИПП) может происходить транслокация бактерий в тело желудка. В таких случаях обнаружить *H. pylori* возможно при исследовании биоптатов, взятых из тела желудка, что еще раз подчеркивает необходимость взятия биоптатов по Сиднейскому протоколу [17].

Реактивная гастропатия в российской популяции выявлена нами в 7,6 % случаев. Наши данные расходятся с данными европейских исследований, в которых реактивная гастропатия встречалась чаще, чем активный хеликобактерный гастрит и постэрадикационный гастрит [15, 18]. В ретроспективном исследовании в США анализ большой базы данных продемонстрировал, что реактивная гастропатия стала наиболее распространенным типом гастрита [19]. В МКБ-11 предусмотрено выделять варианты реактивной гастропатии в зависимости от этиологических факторов, основными служат билиарный рефлюкс и прием нестероидных противовоспалительных препаратов, однако причина химического гастрита в ряде случаев остается нераспознанной. По данным I. Maguilnik et al., реактивная гастропатия ассоциирована с пищеводом Баррета (отношение шансов (ОШ) — 1,21; 95 % ДИ: 1,16–1,29); дуоденитом (ОШ = 1,36; 95 % ДИ: 1,28–1,44); интраэпителиальным лимфоцитозом двенадцатиперстной кишки (ОШ = 1,25; 95 % ДИ: 1,13–1,39); активным илеитом (ОШ = 1,88; 95 % ДИ: 1,47–2,40); локальным активным колитом (ОШ = 1,57; 95 % ДИ: 1,33–1,86); коллагеновым колитом (ОШ = 1,50; 95 % ДИ: 1,12–2,03) [19].

Вторым по частоте в нашем исследовании оказался мультифокальный атрофический гастрит с кишечной метаплазией, при котором мы не смогли обнаружить *H. pylori* даже при ИГХ-окрашивании. В подавляющем большинстве случаев гастрит был неактивный и расценен нами как постэрадикационный гастрит. Широкое распространение эрадикационной терапии *H. pylori* в реальной клинической практике приведет к росту числа случаев постэрадикационного гастрита, который при наличии выраженной стадии атрофии требует эндоскопического наблюдения для раннего выявления дисплазии [1, 11]. В этой связи важно повсеместно принять требование об указании факта проведения эрадикации *H. pylori* в направлении на гистологическое исследование. В небольшой части случаев выявлены признаки активности воспаления, что заставляет предположить другую причину воспаления, возможно еще не идентифицированную.

Атрофический гастрит с кишечной метаплазией представляет собой общепризнанный фактор риска развития рака желудка [1, 11, 20]. Оценка биоптатов по системе OLGA/OLGIM проведена в 70 % случаев. Было идентифицировано 6,9 % пациентов с III и IV стадиями по OLGA, которые относятся к группе высокого риска развития рака. Кишечная метаплазия характеризуется изменением фенотипа желудочного эпителия на фенотип тонкой или толстой кишки с бокаловидными клетками. В нашем исследовании мы диагностировали кишечную метаплазию у 43 % пациентов с хроническим гастритом, такой высокий процент может быть частично

объяснен участием пациентов в наблюдательных программах канцеропревенции и прецизионным взятием биоптатов. В нашем исследовании кишечная метаплазия преобладала в антральном отделе при *H. pylori*-ассоциированном и постэрадикационном гастрите и в теле желудка при аутоиммунном гастрите.

Высокая частота аутоиммунного гастрита в нашем исследовании (8,6 %, четвертое место по частоте), с одной стороны, может быть обусловлена ростом заболеваемости, с другой стороны, повторным поступлением пациентов с ранее установленным диагнозом для динамического наблюдения. В нашем исследовании аутоиммунный гастрит крайне редко встречался в сочетании с хеликобактерным гастритом.

Оценить сочетания различных гистологических вариантов гастрита было затруднительно. Наиболее часто встречалась реактивная гастропатия (в антральном отделе) в сочетании с аутоиммунным гастритом. Морфологические критерии диагностики различных типов гастрита, синхронно

протекающих у одного и того же больного, подробно не разработаны. Еще в 2001 г. M. Stolte et al. подняли вопрос о том, существует ли смешанный «химически индуцированный/реактивный и хеликобактерный гастрит» [21]. T.S. Chen et al. наблюдали при реактивной гастропатии более выраженную фовеолярную гиперплазию в сочетании с более выраженным воспалительным инфильтратом при сочетании с инфекцией *H. pylori* [22].

Этиологический принцип должен стать ключевым при установлении диагноза «хронический гастрит». Наш опыт показывает, что гастрит шире, чем проблема инфекции *H. pylori*. Установление разнообразного спектра изменений слизистой оболочки желудка, который обусловлен разными этиологическими факторами, стало возможным благодаря взаимодействию мультидисциплинарной команды специалистов, которая обладает возможностями высокотехнологичного эндоскопического оборудования, концентрации и отбора пациентов в университетских клинических больницах.

Литература / References

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al.; Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
2. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8:8. DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7
4. Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F., Graham D.Y., Leung W.K. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–64. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
5. 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
6. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
7. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H.B., Meng L.N., Wang X.T., et al. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Sci Rep*. 2019;9(1):14909. DOI: 10.1038/s41598-019-51487-0
8. Khomeriki S.G., Bordin D.S., Khomeriki N.M., Parfenchikova E.V., Nikolskaya K.A., Ivanova V.A., et al. The impact of the angulus biopsy on the detection of staging and the grading of chronic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(18):2928. DOI: 10.3390/diagnostics13182928
9. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235–40. DOI: 10.1136/jcp.46.3.235
10. Pimentel A.M., Rocha R., Santana G.O. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019;10(2):35–49. DOI: 10.4292/wjgpt.v10.i2.35
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
12. Gorospe M., Fadare O. Gastric mucosal calcinosis: Clinicopathologic considerations. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(3):224–8. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31805048ea
13. Ngai D., Wolf M., Kelley S., Goyal A. Pediatric gastric mucosal calcinosis. *JPGN Rep*. 2022;3(3):e212. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000212
14. Rees J., Spencer A., Wilson S., Reid A., Harpur E. Time course of stomach mineralization, plasma, and urinary changes after a single intravenous administration of gadolinium(III) chloride in the male rat. *Toxicol Pathol*. 1997;25(6):582–9. DOI: 10.1177/019262339702500607
15. Wolf E.M., Plieschnegger W., Geppert M., Wigglinghaus B., Höss G.M., Eherer A., et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2014;46(5):412–8. DOI: 10.1016/j.dld.2013.12.017
16. Cho J.H., Jin S.Y. Current guidelines for *Helicobacter pylori* treatment in East Asia 2022: Differences among China, Japan, and South Korea. *World J Clin Cases*. 2022;10(19):6349–59. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i19.6349
17. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию

- клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
18. Zuzek R., Potter M., Talley N.J., Agréus L., Andreasson A., Veits L., et al. Prevalence of histological gastritis in a community population and association with epigastric pain. *Dig Dis Sci*. 2024;69(2):528–37. DOI: 10.1007/s10620-023-08170-2
19. Maguilnik I., Neumann W.L., Sonnenberg A., Genta R.M. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):736–43. DOI: 10.1111/apt.12031
20. Pimentel-Nunes P., Libânio 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):365–8. DOI: 10.1055/a-0859-1883
21. Stolte M., Meining A. The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):591–8. DOI: 10.1155/2001/367832
22. Chen T.S., Li A.F., Chang F.Y. Gastric reddish streaks in the intact stomach: Endoscopic feature of reactive gastropathy. *Pathol Int*. 2010;60(4):298–304. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02523.x

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович* — доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Нагорная Дарина Павловна — аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ndp.msk@ya.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Пачуашвили Нано Владимировна — ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: npachuashvili@bk.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства

Information about the authors

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

Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Darina P. Nagornaya — Postgraduate at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ndp.msk@ya.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Nano V. Pachushvili — Intern at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: npachuashvili@bk.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Treatment Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: andresteam@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Федоренко Александр Алексеевич — врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shyra10@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Проценко Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по образовательным программам Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

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

Contact information: andresteam@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Aleksandr A. Fedorenko — Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shyra10@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Dmitry D. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Director for Educational Programs, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 30.11.2023 Принята: 11.03.2024 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 30.11.2023 Accepted: 11.03.2024 Published: 30.04.2024



Spectrum of Chronic Gastritis Based on Morphological Examination of Gastric Biopsies

Alexander S. Tertychnyy*, Tatiana L. Lapina, Darina P. Nagornaya, Nano V. Pachuashvili, Andrey P. Kiryukhin, Aleksandr A. Fedorenko, Pavel V. Pavlov, Dmitry D. Protsenko, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: in the retrospective study to assess the frequency of various gastritis variants based on the results of morphological examination of gastric biopsies over a 5-year observation period.

Methods. The study included 3162 individuals who underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy collection between 2017 and 2022. Pathological examination of biopsies was conducted using the updated Sydney system, determining the histological variant and, when possible, the etiology of gastritis. In some cases, chronic gastritis was assessed using the OLGA/OLGIM system.

Results. The most frequently diagnosed type was active *H. pylori*-associated gastritis (36.7 %), followed by chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia in cases where *H. pylori* infection was not detected (28.4 %), including immunohistochemical examination, classified as gastritis after successful *H. pylori* eradication. Atrophic forms of chronic gastritis constituted 34.8 %. Minimal or mild changes close to normal histological characteristics were observed in 19.2 % of patients. Reactive gastropathy was present in 7.6 % of cases. Autoimmune gastritis ranked fourth in frequency, with a relatively high percentage of observations (8.6 %).

Conclusion. According to the analysis of gastric biopsies in the Russian population, a high frequency of *H. pylori*-associated gastritis was observed, and autoimmune gastritis is not uncommon. The high prevalence of atrophic gastritis emphasizes the importance of dynamic patient monitoring within cancer prevention programs.

Keywords: gastritis, *H. pylori*, reactive gastropathy, atrophic gastritis, autoimmune gastritis

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

For citation: Tertychnyy A.S., Lapina T.L., Nagornaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., Pavlov P.V., Protsenko D.D., Ivashkin V.T. Spectrum of Chronic Gastritis Based on Morphological Examination of Gastric Biopsies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):45–56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56>

Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов

А.С. Тертычный*, Т.Л. Лапина, Д.П. Нагорная, Н.В. Пачуашвили, А.П. Кирюхин, А.А. Федоренко, П.В. Павлов, Д.Д. Проценко, В.Т. Ивашкин

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

Цель: в ретроспективном исследовании оценить частоту различных вариантов гастрита на основании результатов морфологического исследования биоптатов желудка за пятилетний период наблюдения.

Методы. В исследование были включены 3162 человека, которым в период с 2017 по 2022 г. проведена эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсий. Патолого-анатомическое исследование биоптатов проводили на основе обновленной Сиднейской системы с определением гистологического варианта и, по возможности, этиологии гастрита. В части случаев была проведена оценка хронического гастрита по системе OLGA/OLGIM.

Результаты. Чаще всего был диагностирован активный *H. pylori*-ассоциированный гастрит — 36,7 %; в 28,4 % случаев установлен хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, при котором инфекция *H. pylori* не была обнаружена, в том числе с помощью иммуногистохимического исследования. Эти случаи были расценены как постэрадикационный гастрит. Процент атрофических форм хронического гастрита составил 34,8 %. У 19,2 % пациентов изменения в биоптатах носили минимальный или слабовыраженный характер и были близки к нормальным гистологическим характеристикам слизистой оболочки. Реактивная гастропатия встречалась в 7,6 % случаев. Аутоиммунный гастрит занимает четвертое место по частоте встречаемости с достаточно высоким процентом наблюдений (8,6 %).

Выводы. В российской популяции, согласно анализу гастробиоптатов, наблюдается высокая частота *H. pylori*-ассоциированного гастрита, нередким заболеванием является аутоиммунный гастрит. Высокая частота атрофического гастрита обуславливает важность динамического наблюдения за пациентами в рамках программы канцеропревенции.

Ключевые слова: гастрит, *H. pylori*, реактивная гастропатия, атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П., Пачуашвили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Павлов П.В., Проценко Д.Д., Ивашкин В.Т. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):45–56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56>

Introduction

Helicobacter pylori infection is considered the most common cause of chronic inflammation of the gastric mucosa, leading to the recognition of chronic gastritis as an infectious disease [1]. The prevalence of *H. pylori* demonstrates significant geographical variability, mainly dependent on the socio-economic status of the population [2, 3]. Regions with high infection rates include Africa (70.1 %; 95 % CI: 62.6–77.6 %), South America (69.4 %; 95 % CI: 63.9–74.9 %), and Asia (66.6 %; 95 % CI: 56.1–77.0 %), while Western Europe (34.3 %; 95 % CI: 31.3–37.2 %) and North America (37.1 %; 95 % CI: 32.3–41.9 %) have lower infection rates [2]. The decreasing prevalence of *H. pylori* infection is considered a significant global trend [3, 4].

A systematic review indicates a global decrease in *H. pylori* infection from 58.2 % (95 % CI: 50.7–65.8 %) in the 1980–90s to 43.1 % (95 % CI: 40.3–45.9 %) in the period 2011–2022 [4]. In Russia, a decrease in *H. pylori* frequency has also been observed, with the lowest prevalence in individuals under 18 years old (20.2 %) and the highest in the 41–50 years old age group (43.9 %) [5].

The Kyoto Global Consensus on *Helicobacter* gastritis recommends classifying gastritis based on etiological factors, emphasizing the need for reflection in the International Classification of Diseases of the 11th revision [1]. The prevalence and morbidity of other etiological variants of gastritis (autoimmune, biliary, alcoholic, Crohn's disease-related, etc.) are understudied in our country and worldwide. Forty years after the discovery of *H. pylori* as the main cause of gastritis, considering the temporal trends of *H. pylori* infection in the population, it is important to assess the frequency of various gastritis variants.

Aim of the research

In this retrospective study, we aimed to assess the frequency of various gastritis variants based on the results of morphological examination of gastric biopsies over a 5-year observation period.

Materials and methods

Cases of chronic gastritis were selected from the database of the Central Pathoanatomical Department (CPAD) of the Clinical Center of Sechenov University based on the analysis of gastric biopsies from patients who underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD) from January 2017 to May 2022. The upper gastrointestinal tract was examined according to the standardized EGD protocol. At least two biopsies were taken from the antral region and two from the body of the stomach along the lesser and greater curvature based on the updated Sydney system [6]. Routine biopsy of the gastric angle was not performed in all cases, as its impact on the final diagnosis is considered ambiguous [7, 8]. Histological findings were recorded in the standardized reporting system of the CPAD of the Clinical Center of Sechenov University, developed on the basis of the 1C Accounting program.

Biopsies were fixed in 10 % neutral buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned at a thickness of 3–4 μ m on 4–5 levels, and stained with hematoxylin and eosin. *H. pylori* infection was assessed using Giemsa staining, and in doubtful cases, immunohistochemistry (IHC) was performed with polyclonal antibodies to *H. pylori* (Dako, Denmark) on the Bond Max automated immunostainer (Leica Biosystems, USA).

Inflammatory infiltrate, variations in its density, activity, degree of *H. pylori* colonization, and the extent of intestinal metaplasia were evaluated using visual analog scales presented in the updated Sydney system [6]. Diagnostic criteria for reactive gastropathy included foveal hyperplasia, edema and hypertrophy of smooth muscle fibers in the lamina propria, vasodilatation, and hyperemia of the mucosal capillaries, along with significant inflammatory infiltrate [9]. Diagnosis of autoimmune gastritis was based on chief cell damage with atrophy and intestinal metaplasia affecting the body of the stomach. Pseudopyloric metaplasia, characterized by the replacement of chief cells with mucous glands, and pseudopancreatic metaplasia

with the appearance of cells resembling acinar cells of the pancreatic gland were frequently observed. In contrast to the body of the stomach, the mucosa of the antral region in autoimmune gastritis could appear normal or show minor inflammatory changes [6]. In cases with a previously established diagnosis of Crohn's disease, gastric involvement was diagnosed against the background of focal active gastritis with or without epithelioid granulomas, aphthous lesions, and/or fissured erosions/ulcers [10].

Results

A total of 3162 patients were included in the study, comprising 1688 (53.4 %) females and 1474 (46.6 %) males, with a female-to-male ratio of 1.15 : 1. The average age was 53 years (mean — 52.3 years, range — 19–86 years). Patients with a diagnosis of gastric cancer were excluded from the study. From 2017 to 2022, the established diagnosis of “chronic gastritis” ranged from 329 cases in the first half of 2022 to 670 cases in 2018 (Table).

A diagnosis of *H. pylori*-associated gastritis was confirmed in 1029 (36.68 %) out of 3162 individuals (Figs. 1–4). *Helicobacter pylori* gastritis was characterized by neutrophilic infiltration in 100 % of cases, with inflammation predominating in the antral part of the stomach in 74 % of patients, in the body — in 8.5 %, and evenly distributed in all stomach regions in 17.5 %.

Chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia was identified in 899 (28.4 %) individuals (Fig. 5), where *H. pylori* infection could not be detected, even with IHC examination. For these patients, a history of *H. pylori* eradication therapy could be assumed, although such information was lacking in the histological examination referral. Therefore, this group of patients was tentatively classified as post-eradication gastritis. Biopsy collection in these cases was explained by the endoscopic monitoring protocol for patients with atrophic gastritis, following the Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the RENDO Endoscopic Society for the diagnosis and treatment of gastritis [11].

A diagnosis of autoimmune gastritis was established in 272 (8.6 %) patients (Figs. 6, 7). Reactive gastropathy (chemical gastritis) was identified in 241 (7.6 %) (Fig. 8), characterized by foveolar hyperplasia, edema and hypertrophy of smooth muscle fibers in the lamina propria, vasodilation, hyperemia of mucosal capillaries, and minimal inflammatory infiltrate. Autoimmune gastritis often coexisted with reactive gastropathy in the antral part (in 35.3 % of 272 patients)

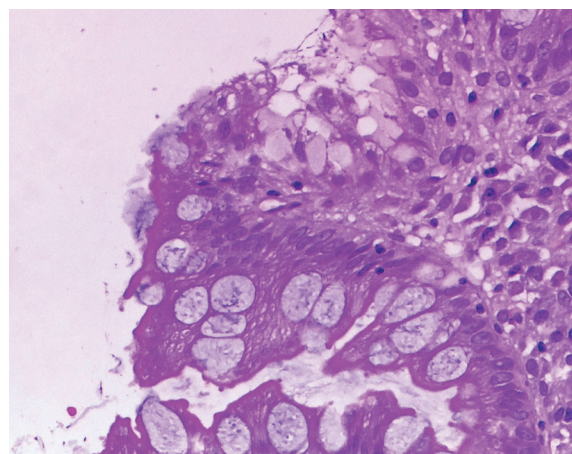


Figure 1. A small area of preserved integumentary pitted epithelium with signs of damage and the presence of microbial contamination on the surface of epithelial cells; above and below the located foci of intestinal metaplasia with goblet cells do not contain bacteria ($\times 400$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 1. Мелкий участок сохранившегося покровно-ямочного эпителия с признаками повреждения и наличием микробной обсемененности на поверхности эпителиоцитов; выше и ниже расположенные очаги кишечной метаплазии с бокаловидными клетками не содержат бактерий ($\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

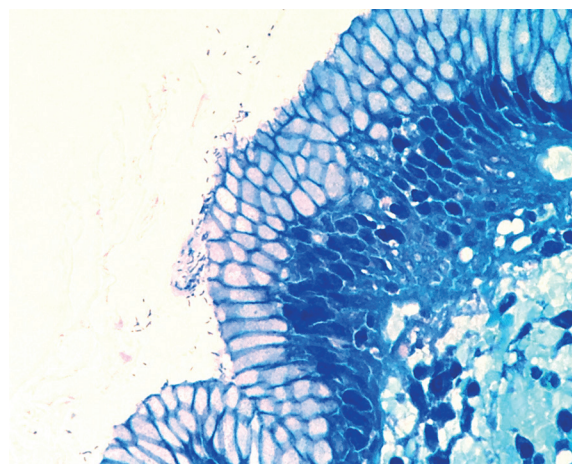


Figure 2. Clusters of positively stained bacteria on the surface of the biopsy specimen ($\times 400$, Giemsa stain)

Рисунок 2. Скопления позитивно окрашенных бактерий на поверхности биоптата ($\times 400$, окраска по Гимзе)

and rarely with *H. pylori*-associated gastritis (in 3.3 % of 272 patients).

Changes in biopsies for 608 (19.2 %) individuals exhibited minimal or mild characteristics,

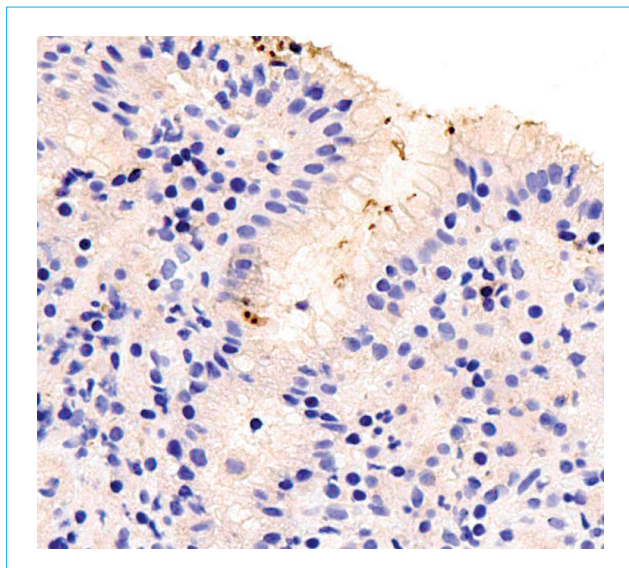


Figure 3. Positively stained brown bacteria, some of which on a cross section look like pinpoint inclusions in the covering mucus on the surface of the biopsy specimen and in the lumen of the pits ($\times 400$, IHC reaction with an antibody to *H. pylori*)

Рисунок 3. Позитивно окрашенные в коричневый цвет бактерии, часть из которых на поперечном срезе имеет вид точечных включений в покрывающей слизи на поверхности биоптата и в просвет ямок ($\times 400$, ИГХ-реакция с антителом к *H. pylori*)

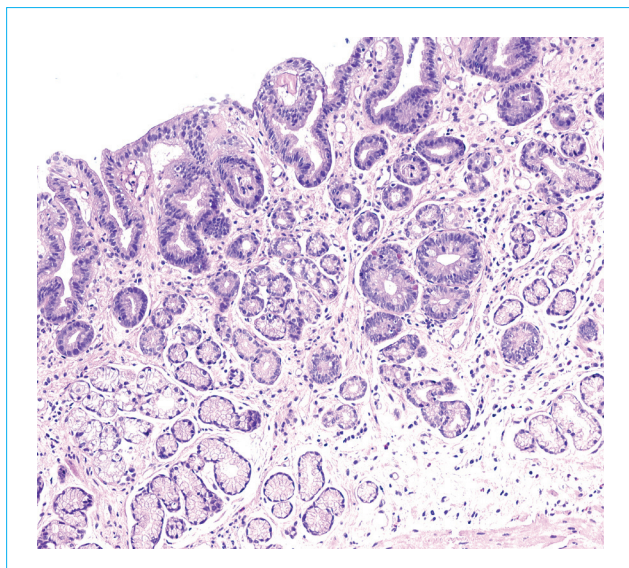


Figure 5. Chronic mild inactive atrophic gastritis of the antrum with focal complete intestinal metaplasia — up to 30 % of the biopsy area ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 5. Хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит антрального отдела желудка с очаговой полной кишечной метаплазией — до 30 % площади биоптата ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

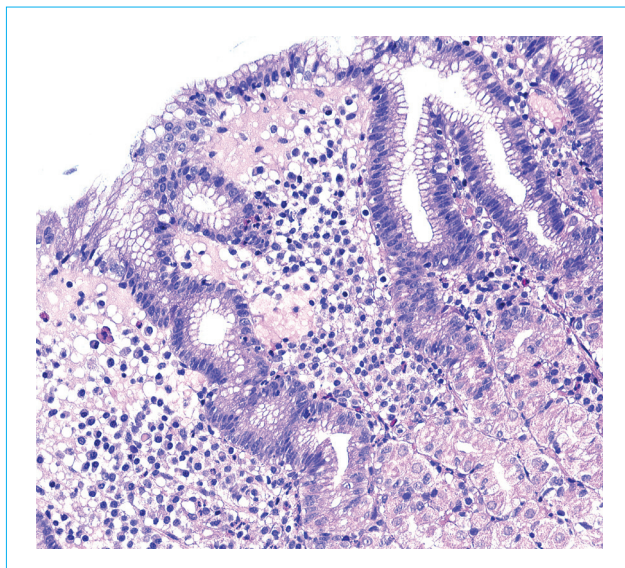


Figure 4. Chronic moderately active superficial *Helicobacter* gastritis of the body of the stomach ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 4. Хронический умеренно выраженный активный поверхностный хеликобактерный гастрит тела желудка ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

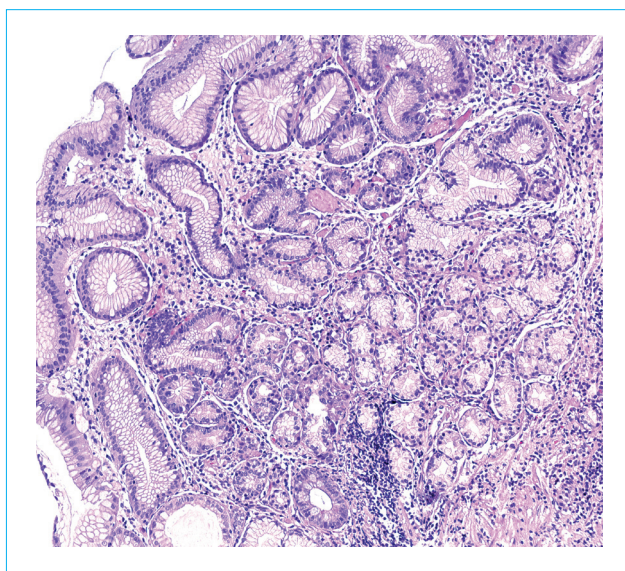


Figure 6. Autoimmune gastritis; chronic moderately severe inactive atrophic gastritis of the gastric body with widespread pseudopyloric metaplasia, focal complete intestinal metaplasia, hyperplasia of the foveal layer and the formation of lymphoid accumulations ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 6. Аутоиммунный гастрит; хронический умеренно выраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией, очаговой полной кишечной метаплазией, гиперплазией фовеолярного слоя и формированием лимфоидных скоплений ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

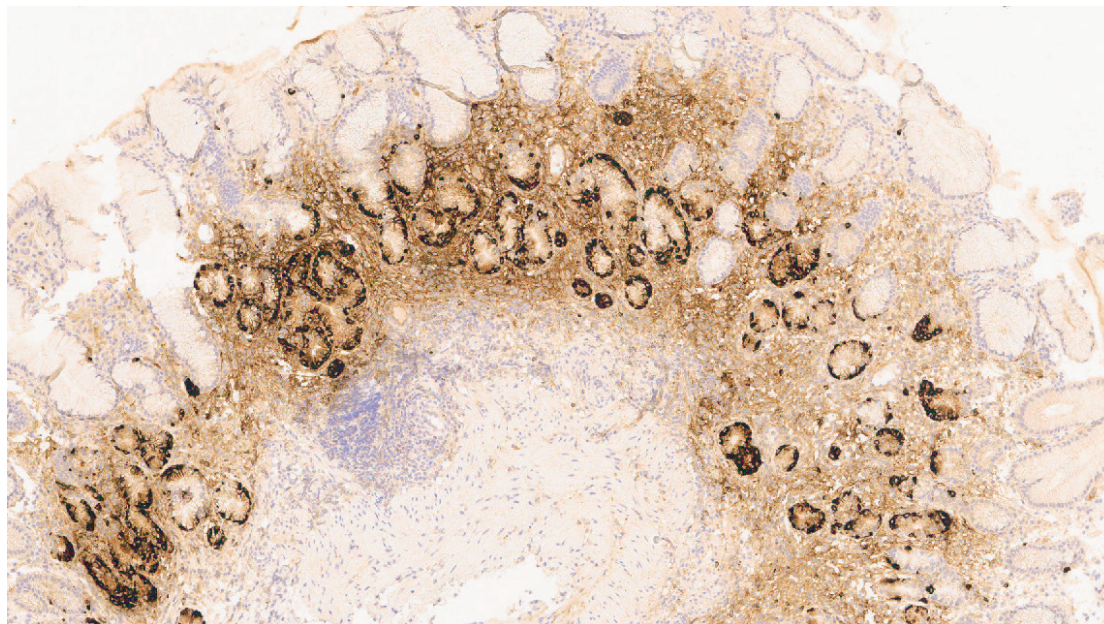


Figure 7. Autoimmune gastritis; widespread hyperplasia of neuroendocrine cells in the glands of the body of the stomach ($\times 100$, IHC reaction with antibody to Chromogranin A)

Рисунок 7. Аутоиммунный гастрит; распространенная гиперплазия нейроэндокринных клеток в железах тела желудка ($\times 100$, ИГХ-реакция с антителом к Хромогранину А)

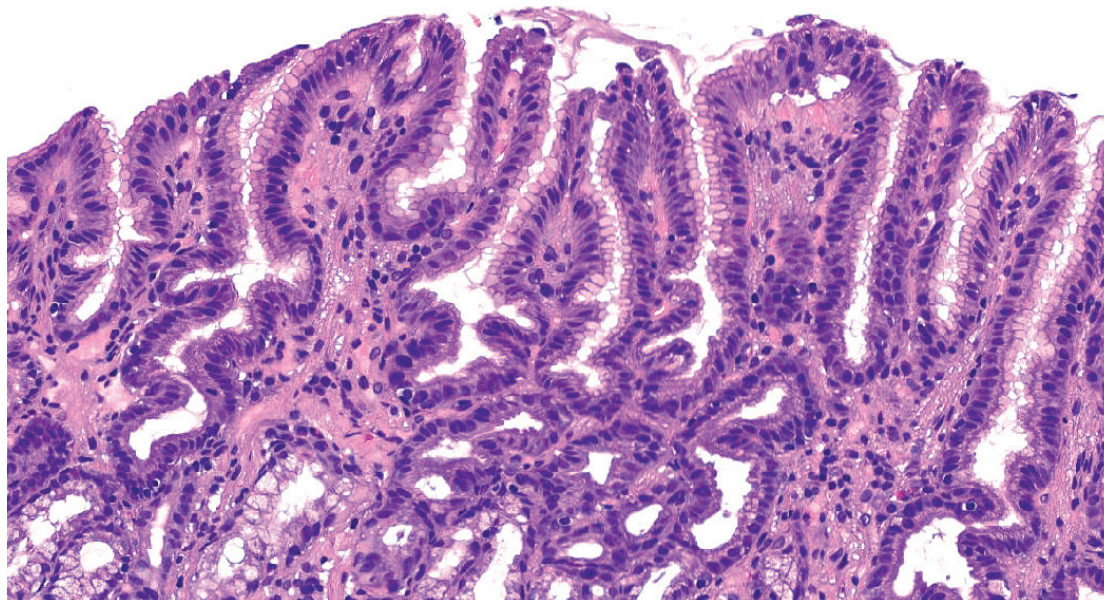


Figure 8. Reactive/chemical gastritis/gastropathy; biopsy of the mucous membrane of the antrum of the stomach with pronounced hyperplasia of the foveolar layer, convoluted deep pits, proliferation of smooth muscle cells and parietic plethora of capillaries, the lamina propria contains a few lymphocytes ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 8. Реактивный/химический гастрит/гастропатия; биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка с выраженной гиперплазией фовеолярного слоя, извитыми глубокими ямками, пролиферацией гладкомышечных клеток и паретическим полнокровием капилляров, собственная пластинка содержит немногочисленные лимфоциты ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

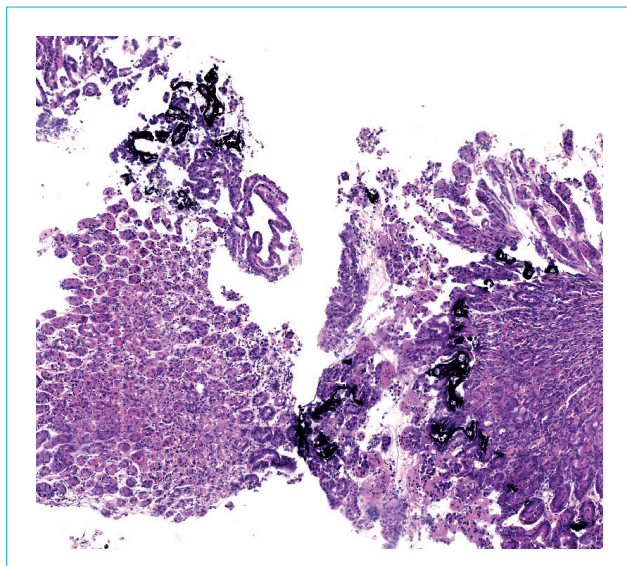


Figure 9. Mineralization of the mucous membrane of the gastric body; biopsy samples of the mucous membrane of the body of the stomach with damage and desquamation of the integumentary epithelium and deposition of basophilic mineral masses in the area of the ridges ($\times 60$, stained with hematoxylin and eosin)

Рисунок 9. Минерализация слизистой оболочки тела желудка; биоптаты слизистой оболочки тела желудка с повреждением и десквамацией покровного эпителия и отложением базофильных минеральных масс в зоне валиков ($\times 60$, окраска гематоксилином и эозином)

closely resembling normal histological features of the mucosal lining (Table).

This analysis included data from 273 patients with gastric and duodenal ulcer disease. In addition to biopsies from the ulcer margins, biopsies were performed according to the Sydney protocol. A significant portion of these patients had *Helicobacter pylori* gastritis — 78 (28.6 %) out of 273 people, while a small portion had reactive gastropathy — 15 (5.5 %). Consequently, based on the characteristics of gastric biopsies, an obvious cause of ulcer formation could not be identified in the remaining patients.

Other types of gastritis accounted for a small percentage of cases — 113 (3.6 %) out of 3162 individuals (Figs. 9–14).

Mineralization of the mucosal lining (calcification) was detected in 44 patients (1.4 %) (Fig. 9). According to literature data, gastric calcinosis may occur in the presence of hypercalcemia or hyperphosphatemia, typically associated with renal insufficiency or neoplastic conditions (metastatic form of gastric calcinosis). Inflammatory or fibrotic tissue changes with normal calcium and phosphorus levels in serum may also lead to calcinosis (dystrophic form of gastric calcinosis). The cause of calcinosis is often challenging to

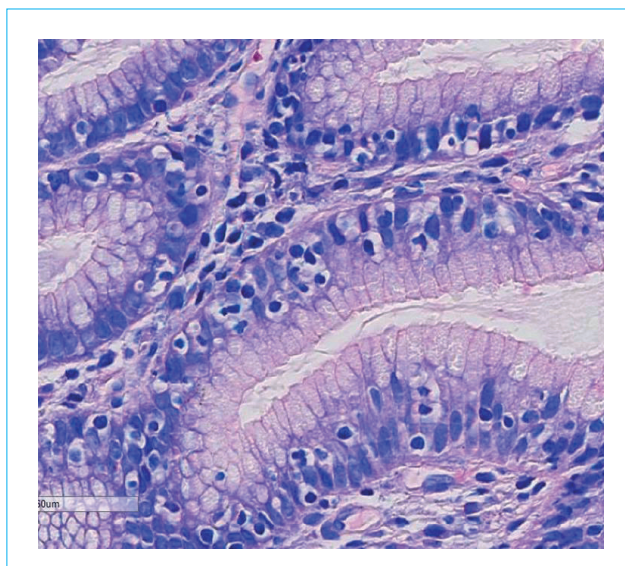


Figure 10. Lymphocytic gastritis; a large number of interepithelial lymphocytes in the integumentary pitted epithelium — lymphocytes have a clearing zone surrounding each lymphocyte located among the epithelial cells ($\times 400$, Giemsa staining)

Рисунок 10. Лимфоцитарный гастрит; большое количество межэпителиальных лимфоцитов в покровно-ямочном эпителии — лимфоциты имеют зону просветления, окружающую каждый лимфоцит, расположенный среди клеток эпителия ($\times 400$, окраска по Гимзе)

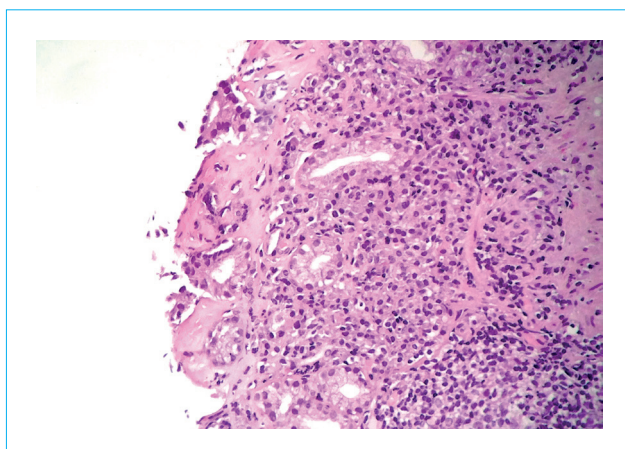


Figure 11. Collagenous gastritis; deposition of homogeneous eosinophilic masses in the subepithelial sections; the integumentary epithelium is desquamated over a greater extent; lamina propria with pronounced lymphoplasmacytic infiltration with the formation of lymphoid follicles ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 11. Коллагеновый гастрит; отложение однородных эозинофильных масс в субэпителиальных отделах; покровный эпителий на большом протяжении десквамирован; собственная пластинка с выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Table. Distribution of cases of chronic gastritis by year**Таблица.** Распределение случаев хронического гастрита по годам

Form of chronic gastritis <i>Форма хронического гастрита</i>	Year / <i>Год</i>						Total <i>Всего</i>
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
<i>H. pylori</i> -associated gastritis <i>H. pylori</i> -ассоциированный (хеликобактерный) гастрит	159	229	195	155	183	108	1029
Multifocal atrophic gastritis after successful <i>H. pylori</i> eradication Постэрадикационный мультифокальный атрофический гастрит	101	201	174	126	199	98	899
Chemical gastritis (reactive gastropathy) Химический гастрит (реактивная гастропатия)	67	67	51	30	18	8	241
Autoimmune gastritis / Аутоиммунный гастрит	32	42	49	50	57	41	272
Minimal changes in the mucous membrane Минимально выраженные изменения слизистой оболочки	66	98	97	138	141	68	608
Mineralization of the mucous membrane Минерализация слизистой оболочки	10	16	7	5	6	0	44
Lymphocytic gastritis / Лимфоцитарный гастрит	6	9	9	8	5	2	39
Collagenous gastritis Коллагеновый гастрит	0	0	0	0	1	1	2
Eosinophilic gastritis Эозинофильный гастрит	0	1	0	0	0	0	1
Changes in the mucous membrane in inflammatory bowel diseases Изменения слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника	5	7	4	7	2	3	28

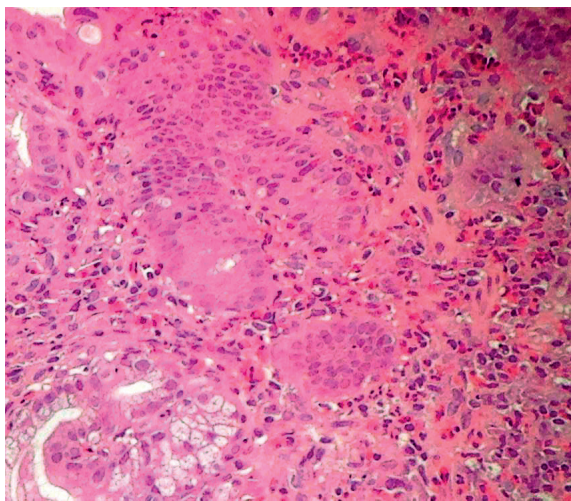
**Figure 12.** Eosinophilic gastritis; cellular infiltrate of the lamina propria with pronounced diffuse eosinophilic infiltration with a predominance of eosinophils in the infiltrate (×200, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 12. Эозинофильный гастрит; клеточный инфильтрат собственной пластинки слизистой с выраженной диффузной эозинофильной инфильтрацией с преобладанием эозинофилов в инфильтрате (×200, окраска гематоксилином и эозином)

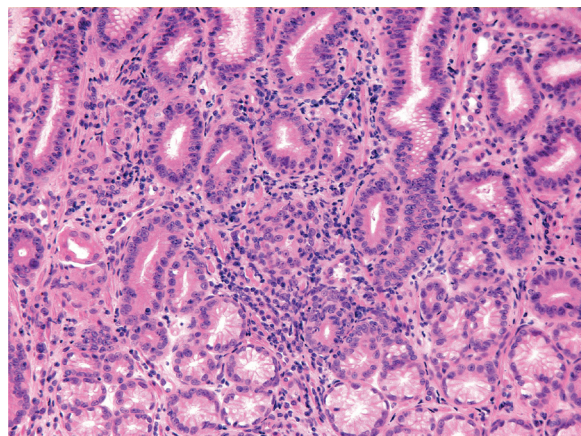
**Figure 13.** Focal/focal active gastritis; focal inflammatory cellular infiltrate, located predominantly in the projection of the cervical glands with the presence of segmented leukocytes in it, penetrating and damaging the epithelium (×200, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 13. Очаговый/фокальный активный гастрит; очаговый воспалительный клеточный инфильтрат, расположенный преимущественно в проекции шейечного отдела желез с наличием в нем сегментоядерных лейкоцитов, проникающих и повреждающих эпителий (×200, окраска гематоксилином и эозином)

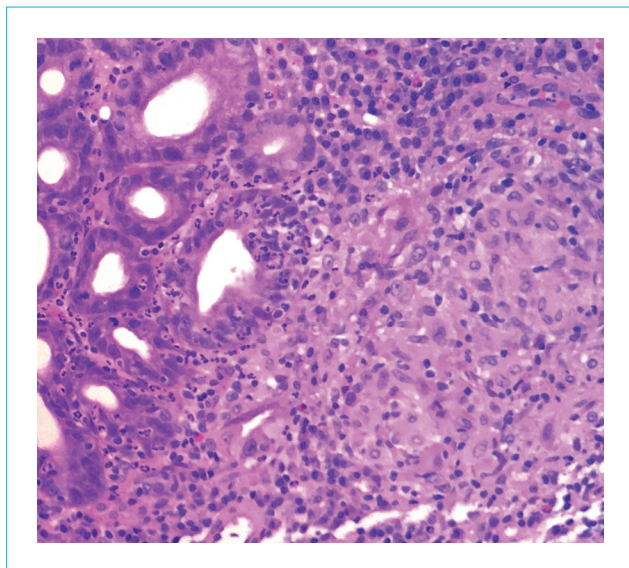


Figure 14. Granulomatous gastritis; epithelioid cell granuloma, without signs of necrosis; in the surrounding pits — accumulations of leukocytes penetrating the epithelium and a thick lymphoplasmacytic infiltrate ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 14. Гранулематозный гастрит; эпителиоидно-клеточная гранулема, без признаков некроза; в окружающих ямках — скопления лейкоцитов, проникающих в эпителий и густой лимфоплазматический инфильтрат ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

establish [12, 13]. Due to limited information available in the database, the reasons for mineralization in our patient group remain unknown. In our opinion, these cases may be classified as reactive gastropathies, as some instances were associated with the use of medications.

Lymphocytic gastritis was detected in 39 (1.3 %) patients. It was characterized by an increased content of interepithelial lymphocytes in the integumentary pitted epithelium (Fig. 10).

Rare variants of gastritis constituted a small percentage of observations and confirmed their rarity. The diagnosis of collagenous gastritis was established in two patients (0.06 % over a period of more than 5 years of observation) (Fig. 11), eosinophilic gastritis — in one patient (Fig. 12), and Menetrier disease in one patient.

Separately, a group with gastritis among patients with inflammatory bowel diseases should be highlighted — 28 (0.88 %) patients with Crohn's disease (Figs. 13, 14).

Intestinal metaplasia was identified in 1344 (43 %) out of 3126 patients. It was present in all cases (100 %) of multifocal atrophic gastritis and frequently in individuals with autoimmune gastritis (79.4 %), less commonly — in cases of atrophic *H. pylori* gastritis (19.5 %), and

reactive gastropathy (11.6 %). It is noteworthy that in autoimmune gastritis, intestinal metaplasia was more often observed in the body of the stomach (in 70 % — in the body, in 9.4 % — in the antral part) compared to all other types of gastritis, where intestinal metaplasia was predominantly found in the antral region.

The implementation of the prognostic systems OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) and OLGIM occurred gradually. In 2017, biopsies were taken according to the protocol, and histological assessments were made using OLGA in 10.4 % of observations. By 2022, this increased to 69.6 %. The distribution by stages was as follows: Stage 0 accounted for 26.8 % of cases, Stage I — for 37.2 %, Stage II — 29.7 %, Stage III — 5.5 %, and Stage IV — 1.4 %. Thus, Stages 0–II demonstrated approximately equal percentages of observations, while Stages III–IV, associated with a high risk of gastric cancer and requiring subsequent endoscopic surveillance, comprised a total of around 7 % of cases (Fig. 15).

Discussion

The most prevalent cases in the examination of gastric biopsies were those of *H. pylori*-associated gastritis (36.68 %). The prevalence of *Helicobacter* gastritis in the Russian population reflects the trend of decreasing *H. pylori* infection rates in our country but remains higher than in European countries [15] and is comparable to Asian countries such as China, Japan, and South Korea [16].

Helicobacter gastritis has distinctive morphology, allowing for an etiological diagnosis through hematoxylin and eosin staining even before detecting the bacteria. Additional Giemsa staining, which we utilized, only confirmed the initially diagnosed *H. pylori*-associated gastritis. In cases where the histological examination was indicated based on a positive result of the rapid urease test during endoscopy, we were able to detect *H. pylori* in almost 100 % of cases. In doubtful cases, we preferred to resort to immunohistochemistry for detection. In certain situations (widespread intestinal metaplasia, proton pump inhibitor use), bacterial translocation to the body of the stomach can occur. In such cases, detecting *H. pylori* may be possible when examining biopsies taken from the body of the stomach, emphasizing the importance of adhering to the Sydney protocol [17].

Reactive gastropathy in the Russian population was identified in 7.6 % of cases. Our data diverge from European studies where reactive gastropathy was more common than active *Helicobacter*

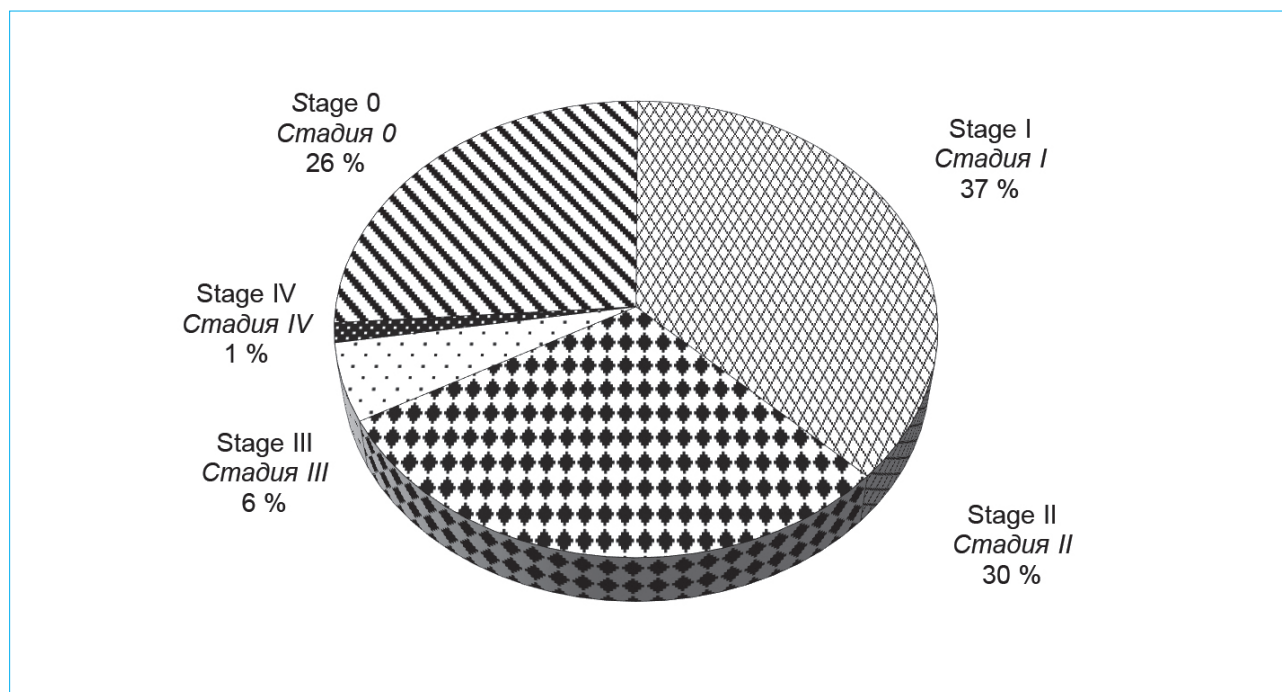


Figure 15. Distribution of cases of chronic gastritis according to the OLGA/OLGIM system

Рисунок 15. Распределение случаев хронического гастрита по системе OLGA/OLGIM

gastritis and post-eradication gastritis [15, 18]. A retrospective study in the United States, analyzing a large database, demonstrated that reactive gastropathy became the most common type of gastritis [19]. In the International Classification of Diseases, 11th edition (ICD-11), variants of reactive gastropathy are distinguished based on etiological factors, with biliary reflux and non-steroidal anti-inflammatory drug use being the main contributors. However, the cause of chemical gastritis remains unrecognized in some cases. According to I. Maguilnik et al., reactive gastropathy is associated with Barrett's esophagus (odds ratio (OR) — 1.21; 95 % CI: 1.16–1.29), duodenitis (OR = 1.36; 95 % CI: 1.28–1.44), intraepithelial lymphocytosis of the duodenum (OR = 1.25; 95 % CI: 1.13–1.39), active ileitis (OR = 1.88; 95 % CI: 1.47–2.40), localized active colitis (OR = 1.57; 95 % CI: 1.33–1.86), and collagenous colitis (OR = 1.50; 95 % CI: 1.12–2.03) [19].

The second most common finding in our study was multifocal atrophic gastritis with intestinal metaplasia, where we could not detect *H. pylori* even with IHC staining. In the vast majority of cases, gastritis was inactive and interpreted as post-eradication gastritis by us. The widespread use of *H. pylori* eradication therapy in clinical practice will lead to an increase in the number of post-eradication gastritis cases, which, in the

presence of a significant stage of atrophy, requires endoscopic surveillance for early detection of dysplasia [1, 11]. In this regard, it is important to universally include information about *H. pylori* eradication in the referral for histological examination. In a small portion of cases, signs of inflammatory activity were identified, suggesting another cause of inflammation, possibly not yet identified.

Atrophic gastritis with intestinal metaplasia is a well-recognized risk factor for the development of gastric cancer [1, 11, 20]. The assessment of biopsies according to the OLGA/OLGIM system was conducted in 70 % of cases. We identified 6.9 % of patients with Stage III and IV according to OLGA, belonging to the high-risk group for cancer development. Intestinal metaplasia is characterized by a change in the phenotype of gastric epithelium to that of the small or large intestine, with goblet cells. In our study, we diagnosed intestinal metaplasia in 43 % of patients with chronic gastritis; this high percentage may be partially explained by the participation of patients in cancer prevention programs and precise biopsy sampling. In our study, intestinal metaplasia predominated in the antral part in *H. pylori*-associated and post-eradication gastritis, and in the body of the stomach in autoimmune gastritis.

The high frequency of autoimmune gastritis in our study (8.6 %, fourth in frequency) may be due to an increase in disease incidence on the one hand and, on the other hand, the repeated admission of patients with a previously established diagnosis for dynamic observation. In our study, autoimmune gastritis was extremely rare in combination with *Helicobacter* gastritis.

Assessing the combinations of different histological variants of gastritis was challenging. Reactive gastropathy (in the antral part) was most often found in combination with autoimmune gastritis. The morphological criteria for diagnosing different types of gastritis occurring simultaneously in the same patient have not been extensively developed. As early as 2001, M. Stolte et al. raised the question of whether

there is a mixed “chemically induced/reactive and *Helicobacter* gastritis” [21]. T.S. Chen et al. observed more pronounced foveolar hyperplasia in reactive gastropathy in combination with more pronounced inflammatory infiltrate when coexisting with *H. pylori* infection [22].

The etiological principle should become key in establishing the diagnosis of chronic gastritis. Our experience shows that gastritis is broader than the issue of *H. pylori* infection. Establishing a diverse spectrum of gastric mucosa changes, driven by various etiological factors, has become possible thanks to the interaction of a multidisciplinary team of specialists equipped with advanced endoscopic technology, patient concentration, and selection in university clinical hospitals.

References / Литература

1. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al.; Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
2. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8:8. DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7
4. Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F., Graham D.Y., Leung W.K. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–64. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5
5. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voznovan 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
6. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
7. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H.B., Meng L.N., Wang X.T., et al. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Sci Rep*. 2019;9(1):14909. DOI: 10.1038/s41598-019-51487-0
8. Khomeriki S.G., Bordin D.S., Khomeriki N.M., Parfenchikova E.V., Nikolskaya K.A., Ivanova V.A., et al. The impact of the angulus biopsy on the detection of staging and the grading of chronic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(18):2928. DOI: 10.3390/diagnostics13182928
9. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):235–40. DOI: 10.1136/jcp.46.3.235
10. Pimentel A.M., Rocha R., Santana G.O. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019;10(2):35–49. DOI: 10.4292/wjgpt.v10.i2.35
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
12. Gorospe M., Fadare O. Gastric mucosal calcinosis: Clinicopathologic considerations. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(3):224–8. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31805048ea
13. Ngai D., Wolf M., Kelley S., Goyal A. Pediatric gastric mucosal calcinosis. *JPGN Rep*. 2022;3(3):e212. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000212
14. Rees J., Spencer A., Wilson S., Reid A., Harpur E. Time course of stomach mineralization, plasma, and urinary changes after a single intravenous administration of gadolinium(III) chloride in the male rat. *Toxicol Pathol*. 1997;25(6):582–9. DOI: 10.1177/019262339702500607
15. Wolf E.M., Plieschnegger W., Geppert M., Wigglinghaus B., Höss G.M., Eherer A., et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2014;46(5):412–8. DOI: 10.1016/j.dld.2013.12.017
16. Cho J.H., Jin S.Y. Current guidelines for *Helicobacter pylori* treatment in East Asia 2022: Differences among China, Japan, and South Korea. *World J Clin Cases*. 2022;10(19):6349–59. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i19.6349
17. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional

- Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
18. Zuzek R., Potter M., Talley N.J., Agréus L., Andreasson A., Veits L., et al. Prevalence of histological gastritis in a community population and association with epigastric pain. *Dig Dis Sci*. 2024;69(2):528–37. DOI: 10.1007/s10620-023-08170-2
 19. Maguilnik I., Neumann W.L., Sonnenberg A., Genta R.M. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):736–43. DOI: 10.1111/apt.12031
 20. Pimentel-Nunes P., Libânio 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):365–8. DOI: 10.1055/a-0859-1883
 21. Stolte M., Meining A. The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):591–8. DOI: 10.1155/2001/367832
 22. Chen T.S., Li A.F., Chang F.Y. Gastric reddish streaks in the intact stomach: Endoscopic feature of reactive gastropathy. *Pathol Int*. 2010;60(4):298–304. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02523.x

Information about the authors

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

Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Darina P. Nagornaya — Postgraduate at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ndp.msk@ya.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Nano V. Pachuashvili — Intern at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: npachuashvili@bk.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Treatment Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: andresteam@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович* — доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Нагорная Дарина Павловна — аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ndp.msk@ya.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Пачуашвили Нано Владимировна — ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: npachuashvili@bk.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: andresteam@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Aleksandr A. Fedorenko — Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shyra10@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pvpavlov@yandex.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Dmitry D. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Director for Educational Programs, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

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

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

Федоренко Александр Алексеевич — врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shyra10@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Протченко Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по образовательным программам Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

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

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

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

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

Submitted: 30.11.2023 Accepted: 11.03.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 30.11.2023 Принята: 11.03.2024 Опубликовано: 30.04.2024



Частота обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита с помощью серологических маркеров «ГастроПанель®» у сотрудников ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

А.Д. Каприн^{1,2,3}, Н.С. Сергеева^{2*}, С.С. Пирогов², И.И. Алентов², О.К. Юцевич², В.И. Рябцева², Г.Ф. Минибаева², Н.В. Маршутина², Т.А. Кармакова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: с помощью серологических маркеров пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17 и антител класса IgG к *H. pylori* («ГастроПанель®») оценить частоту инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний желудка среди врачей и медперсонала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Материалы и методы. Сотрудники трех филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ ($n = 434$, средний возраст — $48,5 \pm 0,6$ года) были обследованы с использованием лабораторного набора «ГастроПанель®» («GastroPanel®», Biohit Oyj, Финляндия). При выявлении серологических маркеров атрофии желудка проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) видеоэндоскопом «Olympus GIF-HQ190» (Япония) в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI Dual Focus).

Результаты. Отсутствие патологических изменений, выявляемых «ГастроПанелью®», установлено в 23,3 % случаев, гиперацидное состояние — в 18,4 %, а гипоацидное — в 5,2 %, что составило 46,9 % наблюдений. Повышенный уровень антител к *H. pylori* обнаружен у 43,3 % обследованных. Атрофический гастрит в теле желудка по результатам «ГастроПанели®» выявлен в 4,8 % наблюдений (медиана возраста — 59 лет), в антральном отделе — в 4,8 % наблюдений (медиана возраста — 52 года). В течение двух месяцев после лабораторной диагностики ЭГДС была выполнена 10 из 15 обследованным филиала МНИОИ им. П.А. Герцена, у которых по результатам «ГастроПанели®» заподозрено наличие атрофического гастрита в антральном отделе (или повышенной секреции соляной кислоты). В 6 из 10 случаев подтвержден атрофический гастрит антрального отдела (в двух из них атрофия распространялась и на тело желудка и расценена как тяжелая). Из 11 человек с заключением «ГастроПанели®» «Атрофический гастрит тела желудка» эндоскопическое исследование проведено у 7 лиц, и во всех этих случаях диагноз был подтвержден, причем у двух из них выставлено заключение «Тяжелый атрофический пангастрит».

Выводы и обсуждения. «ГастроПанель®» подтвердила высокую значимость в выявлении инфицированности *H. pylori* и предраковых атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. Учитывая профессиональные риски инфицирования медицинских работников, считаем целесообразным проведение подобного скрининга независимо от наличия гастроэнтерологических симптомов.

Ключевые слова: «ГастроПанель®», медицинские работники, *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, эзофагогастродуоденоскопия

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке ООО «Мелон» — эксклюзивного дистрибьютора Biohit Oyj (Финляндия) в Российской Федерации.

Для цитирования: Каприн А.Д., Сергеева Н.С., Пирогов С.С., Алентов И.И., Юцевич О.К., Рябцева В.И., Минибаева Г.Ф., Маршутина Н.В., Кармакова Т.А. Частота обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита с помощью серологических маркеров «ГастроПанель®» у сотрудников ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):57–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-57-71>

Detection Rate of *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis Using Serological Markers “GastroPanel®” Among Employees of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey D. Kaprin^{1,2,3}, Natalia S. Sergeeva^{2*}, Sergey S. Pirogov², Igor I. Alentov², Olga K. Yutsevich², Valeriia I. Ryabtseva², Guzel F. Minibaeva², Nina V. Marshutina², Tatiana A. Karmakova²

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate, using the “GastroPanel®”, the frequency of detection of *H. pylori* infection and associated gastric diseases among doctors and medical staff of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Materials and methods. Employees of three branches of the National Medical Research Radiological Centre ($n = 434$, mean age — 48.5 ± 0.6 years) were examined using laboratory tests “GastroPanel®” (Biohit Oyj, Finland). The test results make it possible to identify infection of the stomach with *H. pylori*, hypo- and hyperacid conditions, as well as atrophic gastritis of the antrum and body of the stomach, as its precancerous conditions. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) for suspected atrophic gastritis was performed with an Olympus GIF-HQ190 video endoscope (Japan) in a narrow-spectrum mode with close focus (NBI Dual Focus).

Results. The absence of pathological signs detected by “GastroPanel®” was established in 23.3 % of cases, hyperacid state — in 18.4 %, and hypoacid state — in 5.2 %. These disorders are classified as functional. Consequently, the conditional norm in total was identified in 46.9 % of observations. An increased level of antibodies to *H. pylori* was found in 43.3 % of those examined. Atrophic gastritis in the body of the stomach according to the results of the “GastroPanel®” was detected in 4.8 % of cases (median age — 59 years), in the antrum (or increased secretion of hydrochloric acid) — also in 4.8 % of cases (median age — 52 years). Within two months after laboratory diagnostics, EGDS was performed for 10 out of 15 patients examined at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute in whom, based on the results of the “GastroPanel®”, the presence of atrophic gastritis in the antrum (or increased secretion of hydrochloric acid) was suspected. In 6 out of 10 cases, atrophic gastritis of the antrum was confirmed (in two of them, the atrophy extended to the body of the stomach and was assessed as severe). Of the 11 people with the “GastroPanel®” conclusion “Atrophic gastritis of the body of the stomach,” an endoscopic examination was carried out in 7 persons, and in all these cases the diagnosis was confirmed, and in two people the conclusion was made of severe atrophic pangastritis.

Conclusion. “GastroPanel®” confirmed its high significance in identifying *H. pylori* infection and precancerous atrophic changes in the gastric mucosa. Regarding the occupational risks of infection among medical workers, we consider it advisable to conduct such screening without selecting an asymptomatic population.

Keywords: “GastroPanel®”, medical workers, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, esophagogastroduodenoscopy

Conflict of interests: the publication was supported by ООО “Melon”, the exclusive distributor of Biohit Oyj (Finland) in the Russian Federation.

For citation: Kaprin A.D., Sergeeva N.S., Pirogov S.S., Alentov I.I., Yutsevich O.K., Ryabtseva V.I., Minibaeva G.F., Marshutina N.V., Karmakova T.A. Detection Rate of *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis Using Serological Markers “GastroPanel®” Among Employees of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):57–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-57-71>

Введение

Рак желудка (РЖ) в России занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости, причем более трети первично выявленных случаев имеют IV стадию опухолевого процесса, что обуславливает низкую выживаемость этой категории больных [1, 2].

Вместе с тем известно, что выявление предраковых изменений в слизистой оболочке желудка и лечение таких больных терапевтическими, эндоскопическими и минимально-инвазивными хирургическими методами обеспечивает благоприятный долгосрочный прогноз и хорошее качество жизни пациентов [3].

Эти данные лежат в основе многолетних исследований, посвященных поиску эффективных методов скрининга, направленных на раннее и активное выявление РЖ. Использование для скрининга эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) как надежного метода ранней диагностики требует современного оборудования и высококвалифицированных специалистов, а лабораторных методов, пригодных для решения этой задачи с приемлемой чувствительностью и специфичностью, к сожалению, пока не предложено.

В то же время существенные успехи на сегодняшний день достигнуты в понимании этиологии и патогенеза РЖ. Так, хроническая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) как основная

причина хронических гастритов, приводящих к атрофии слизистой оболочки желудка, и пептических язв [4], а также описание каскада Соггеа [5] в 1994 г. стали причиной классификации Международным агентством по изучению рака (МАИР) *H. pylori* как канцерогена 1-го порядка. Некоторые авторы мотивированно полагают, что *H. pylori* «ответственна» за приблизительно 60 % всех случаев РЖ [5].

В России, по результатам анализа публикаций до 2017 г. [6], инфекция *H. pylori* обнаружена у 65–92 % взрослого населения (в зависимости от региона), что подтверждается и в более поздних отечественных публикациях [7–10]. В то же время, по данным мультицентрового исследования 2022 г., в последние годы наметилась тенденция к снижению доли инфицированных *H. pylori* [11].

Медицинские работники входят в группу риска по инфицированности *H. pylori* [12–14]: эта инфекция у врачей определяется в 1,3–2,3 раза чаще, чем у людей, не связанных с медицинской деятельностью [15], причем, по ряду данных, частота обнаружения инфекции нарастает с возрастом и стажем работы [15, 16]. Особенно высокую распространенность авторы отмечают у гастроэнтерологов [17, 18], эндоскопистов [18], у среднего медицинского персонала.

Поскольку эрадикация *H. pylori* с применением разработанных схем антибиотикотерапии доказанно приводит к снижению числа случаев РЖ [19], то ее выявление и устранение является шагом к профилактике онкологических заболеваний желудка. С учетом этапности развития рака в *H. pylori*-инфицированном желудке был разработан лабораторный комплексный диагностический метод «ГастроПанель®» («GastroPanel®», Biohit Oy, Финляндия), включающий 4 теста, количественно определяющие в крови антитела к *H. pylori*, уровни пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII) и гастрин-17b (G-17b), которые в совокупности позволяют косвенно выявить инфицированность желудка *H. pylori*, гипо- и гиперацидные состояния, а также атрофический гастрит антрального отдела и тела желудка как предраковое состояние [20–22].

В настоящее время «ГастроПанель®» рекомендована Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для выявления инфицированности *H. pylori* и атрофического гастрита.

Среди населения Российской Федерации популяционное исследование с использованием «ГастроПанели®» было инициировано и выполнено в сотрудничестве с западными коллегами в 2016 г. (Санкт-Петербург) [23]. Результаты поиска по базам данных свидетельствуют о том, что в период коронавирусной пандемии и в последующие годы подобные исследования в России не проводились.

Целью настоящей работы была оценка с помощью «ГастроПанели®» частоты выявления инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний желудка среди врачей и медперсонала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Материалы и методы

Обследование с использованием лабораторного теста «ГастроПанель®» было предложено пройти сотрудникам всех трех филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (далее — Центр) без ограничений по возрасту. В исследовании приняли участие 434 человека: 421 сотрудник и 13 членов их семей, родителей (последние составили самую старшую возрастную группу). Соотношение мужчин и женщин среди обследованных — 1:5,9; средний возраст — $48,5 \pm 0,6$ года (медиана — 49 лет). Доминантная группа (40,9 %) была представлена возрастной категорией 36–50 лет.

Периферическую венозную кровь для исследований получали натощак, в вакуумные пробирки с ЭДТА-K2. Плазму крови отделяли центрифугированием при 3000 об./мин, аликвотировали и хранили до начала процедуры измерений при -20°C . Определение уровней PGI, PGII, G-17b и антител к *H. pylori* с использованием «ГастроПанели®» (Biohit Oy, Финляндия) выполняли путем иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности осуществляли на микропланшетном фотометре Multiscan EX (Thermo Electron, Германия). Диапазоны нормальных значений маркеров, в соответствии с инструкциями к наборам, были следующими: PGI — 30–160 мкг/л, PGII — 3–15 мкг/л, соотношение PGI/PGII — 3–20, G-17b — 1–7 пмоль/л, антитела к *H. pylori* — < 30 иммуноферментных единиц (EIU).

В ходе анализа полученных данных учитывали автоматизированную интерпретацию результатов программным обеспечением GastroSoft™. В зависимости от уровней четырех маркеров для каждого отдельно взятого случая программа выдавала одно из шести заключений (табл. 1) [21], которые базируются на Сиднейской классификации гастритов [24]. В случаях заключений 5-й и 6-й категорий обследуемым лицам рекомендовали гастроскопию, при заключении 4-й категории рекомендовали провести дыхательный тест на наличие *H. pylori*; при заключениях 2-й и 3-й категорий — при необходимости получить консультацию врача-гастроэнтеролога.

Эндоскопическое исследование (ЭГДС) выполняли с использованием видеоэндоскопической системы Olympus EVIS Exera III с видеоэндоскопом Olympus GIF-HQ190 (Япония) с использованием режима узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением изображения (NBI Dual Focus). Применение эндоскопического оборудования экспертного класса позволяет не только определять тип атрофического гастрита непосредственно

Таблица 1. Варианты интерпретации результатов «ГастроПанели®»
Table 1. Options for interpreting the “GastroPanel®” results

КЗ CC	PGI	PGII	PGI/ PGII	G-17b	Антитела к <i>H. pylori</i> Antibodies to <i>H. pylori</i>	Интерпретация Interpretation	Наши рекомендации Our recommendations
1	N	N	N	N	N	Здоровая слизистая (без атрофии, без инфекции <i>H. pylori</i>) <i>Healthy gastric mucosa</i> (no atrophy, no <i>H. pylori</i>)	—
2	N	N	N	L	N	Здоровая слизистая. Повышенная секреция кислоты в теле желудка <i>Healthy gastric mucosa. High acid output</i>	Консультация гастроэнтеролога (при необходимости) <i>Consultation with a gastroenterologist</i> (if necessary)
3	N или H N or H	N или H N or H	N	H	N	Здоровая слизистая. Пониженная секреция кислоты вследствие, например, приема ИППП <i>Healthy mucous membrane. Low acid</i> <i>output due to e.g. PPI medication</i>	Консультация гастроэнтеролога (при необходимости) <i>Consultation with a gastroenterologist</i> (if necessary)
4	N или H N or H	N или H N or H	N	N или H N or H	H	Активная инфекция <i>H. pylori</i> <i>Active H. pylori infection</i>	Сдать дыхательный тест на наличие <i>H. pylori</i> ; при подтверждении — специфическая терапия по назначению гастроэнтеролога <i>The urea breath test for the presence</i> <i>of H. pylori; if confirmed, specific therapy</i> <i>as prescribed by a gastroenterologist</i>
5	L	L	L	H	N или H N or H	Атрофический гастрит в теле желудка <i>Atrophic gastritis in the corpus</i>	ЭГДС с последующей консультацией врача-гастроэнтеролога <i>Esophagogastroduodenoscopy followed</i> <i>by consultation with a gastroenterologist</i>
6	N	N	N	L	H	Атрофический гастрит в антральном отделе желудка <i>Atrophic gastritis in the antrum</i>	ЭГДС с последующей консультацией врача-гастроэнтеролога <i>Esophagogastroduodenoscopy followed</i> <i>by consultation with a gastroenterologist</i>

Примечание: КЗ — категория заключения; оценка уровней маркеров: N — норма, L — понижен, H — повышен; ИППП — ингибиторы протонной помпы.

Note: CC — category of conclusion; assessment of marker levels: N — normal, L — low, H — high; PPIs — proton pump inhibitors.

в процессе эндоскопического исследования, но и стандартизировать степень и распространенность атрофии. При осмотре слизистой оболочки желудка в режиме NBI Dual Focus признаками ее атрофии являлось наличие белесоватых участков, лишенных ямочного рисунка [25].

В заключениях эндоскопических исследований использовали этиопатогенетическую классификацию атрофических гастритов R.G. Strickland и J.R. Mackay [26], а также критерии K. Kimura и T. Takemoto [27] и шкалу EGA (Endoscopic Gastric Atrophy) [28].

Согласно классификации, предложенной в 1973 г. R.G. Strickland и J.R. Mackay [26], все случаи атрофического гастрита подразделяют на три типа в соответствии с их этиологией и патогенезом:

- А — аутоиммунный, характеризующийся при эндоскопическом исследовании выраженной атрофией слизистой оболочки исключительно тела желудка;

- В — *H. pylori*-ассоциированный (или постхеликобактерный), при котором атрофия чаще всего локализуется в антральном отделе желудка и, при ее прогрессировании, распространяется на тело желудка от нижней трети к верхней;

- С — химический (рефлюкс), характеризующийся наличием воспаления и, в ряде случаев, атрофии в антральном отделе желудка, развивающихся вследствие повреждающего действия желчи.

В части случаев могут наблюдаться полиэтиологические пангастриты типов А + В или А + В + С, когда атрофия определяется одновременно в теле и антральном отделе желудка и ее причинами являются как выработка антител к париетальным клеткам, так и воздействие *H. pylori* и желчи [29].

Согласно классификации Kimura — Takemoto [27] используют критерии распространенности атрофии слизистой оболочки желудка по горизонтальной (С) и вертикальной (О) оси (табл. 2):

- С1 — атрофия распространяется из антрального отдела на угол желудка;

- С2 — атрофия определяется по малой кривизне в нижней и средней трети тела желудка;

- С3 — атрофия выявляется в верхней трети тела желудка;

- О1 — атрофия ограничена малой кривизной;

- О2 — атрофия распространяется на переднюю и заднюю стенки;

- О3 — атрофия определяется по большой кривизне.

Эндоскопическая шкала оценки степени и распространенности атрофии слизистой оболочки желудка по K. Kimura и T. Takemoto с момента ее появления дважды претерпела изменения. Последняя из модификаций, разработанная в 2017 г. J.H. Song et al., названная Endoscopic Grading Atrophy (EGA), представляется наиболее удобной как для практического применения, так и для статистического анализа [28]. Согласно ей следует выделять три степени распространенности атрофии слизистой оболочки желудка (табл. 2):

- EGA I — слабовыраженная атрофия (С1, С2);

- EGA II — умеренная атрофия (С3, О1);

- EGA III — тяжелая атрофия (О2, О3).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 12.6 (IBM SPSS Statistics 23, США), а также Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США).

Результаты

Представленное на рисунке 1 распределение обследованных лиц по возрасту было близко к таковому среди всех сотрудников Центра. Соотношение мужчин и женщин в скрининговой группе составило 1:5,9, а среди всех сотрудников Центра — 1:3,1.

Первичный анализ заключений по результатам исследования уровней четырех маркеров «ГастроПанели», выданный программой GastroSoft™, представлен в таблице 3. Отсутствие патологических изменений, выявляемых «ГастроПанелью», установлено лишь у 23,3 % обследованных; повышенная секреция соляной кислоты — у 18,4 % лиц молодого возраста, а пониженная секреция соляной кислоты — в 5,2 % случаев в старшей возрастной группе обследованных. Повышенный уровень антител к *H. pylori* выявлен у 43,3 % обследованных, причем у четверти

Таблица 2. Оценка распространенности и тяжести атрофии слизистой оболочки желудка в соответствии со шкалой EGA и критериями Kimura — Takemoto [27]

Table 2. Assessment of the prevalence and severity of atrophy of the gastric mucosa in accordance with the EGA scale and Kimura — Takemoto criteria [27]

Степень атрофии <i>Degree of atrophy</i>		EGA (J.H. Song et al., 2017)		
		EGA I	EGA II	EGA III
EGA (K. Kimura, T. Takemoto, 1996)	C1	Слабая атрофия <i>Mild atrophy</i>	Умеренная атрофия <i>Moderate atrophy</i>	Тяжелая атрофия <i>Severe atrophy</i>
	C2			
	C3			
	O1			
	O2			
	O3			

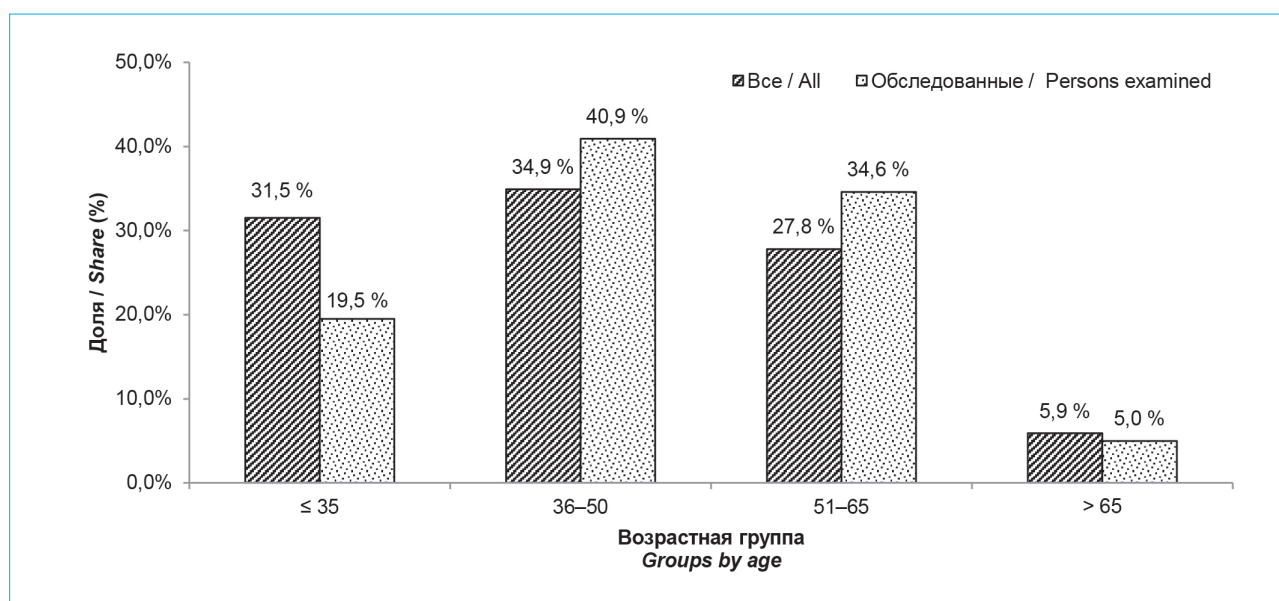


Рисунок 1. Распределение обследованных и всех сотрудников Центра по возрасту

Figure 1. Distribution of examined persons and all employees of the Center by age

Таблица 3. Результаты исследования маркеров «ГастроПанели®» и возраст участников (данные по ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ)

Table 3. Results of the study of “GastroPanel®” markers and the age of the participants (data for the National Medical Research Radiological Centre)

КЗ CC	Основная информация по заключению <i>Basic information on the conclusion</i>	n (%)	Возраст, лет <i>Age, years</i> Me (Q1; Q3)
1	Отсутствие нарушений секреции HCl, <i>H. pylori</i> , атрофического гастрита <i>Absence of disturbances in the secretion of HCl, H. pylori, atrophic gastritis</i>	101 (23,3 %)	47 (37; 56)
2	Повышенная секреция HCl <i>Increased HCl secretion</i>	80 (18,4 %)	43 (32; 54)
3	Пониженная секреция HCl <i>Decreased HCl secretion</i>	23 (5,2 %)	55 (47; 63)
4	Инфекция <i>H. pylori</i> <i>H. pylori infection</i>	188 (43,3 %)	50 (42; 58)
5	Атрофический гастрит в теле желудка <i>Atrophic gastritis in the body of the stomach</i>	21 (4,8 %)	59 (52; 62)
6	Атрофический гастрит в антральном отделе желудка либо повышенная секреция HCl <i>Atrophic gastritis in the antrum of the stomach, or increased secretion of HCl</i>	21 (4,8 %)	52 (45; 57)
Всего / Total		434	49 (39; 58)

Примечание: КЗ — категория заключения.

Note: CC — category of conclusion.

из них он был крайне высоким (> 670 EIU), превышая значения наивысшего калибратора.

Результаты определения четырех маркеров «ГастроПанели®» косвенно указывали на наличие атрофического гастрита в теле желудка у 21 из 434 обследованных (4,8 %), причем все они относились к старшей возрастной группе (табл. 3). Заключение о вероятности наличия атрофического

гастрита в антральном отделе либо только о повышенной секреции соляной кислоты получены также у 21 из 434 обследованных (4,8 %) (табл. 3). Этим двум категориям лиц было рекомендовано сделать ЭДГС.

Результаты дообследования методом ЭДГС были проанализированы для сотрудников одного из филиалов — МНИОИ им. П.А. Герцена.

В течение двух месяцев после лабораторной диагностики ЭГДС была выполнена у 7 из 11 (64,6 %) сотрудников МНИОИ им. П.А. Герцена из группы «Атрофический гастрит в теле желудка» и у 10 из 15 (66,7 %) сотрудников из группы «Атрофический гастрит в антральном отделе либо повышенная секреция соляной кислоты».

В таблице 4 систематизированы эндоскопические находки у 10 обследованных, которым программа GastroSoft™ дала заключение о наличии инфекции *H. pylori* (вследствие повышенного уровня антител к *H. pylori*) и о возможности наличия атрофического гастрита в антральном отделе желудка (обоснование — низкий уровень G-17b в сочетании с высоким уровнем антител к *H. pylori*) или только о повышенной секреции соляной кислоты (обоснование — низкий уровень G-17b).

У 6 из 10 обследованных этой подгруппы ЭГДС подтвердила наличие атрофического гастрита; в 1 наблюдении выявлен неатрофический рефлюкс-гастрит; у 3 обследованных, в соответствии с концепцией «ГастроПанели®», совокупность анализов следует интерпретировать как повышенную секрецию соляной кислоты в желудке. По эндоскопическим признакам атрофический гастрит в 5 из 6 случаев был расценен как *H. pylori*-ассоциированный, что согласуется с наличием у них высоких титров антител к *H. pylori*; в 1 случае

установлен атрофический гастрит сочетанной этиологии (*H. pylori*-ассоциированный + аутоиммунный) (табл. 4). В 3 из 5 случаев со стадированием *H. pylori*-ассоциированного гастрита атрофия наблюдалась преимущественно в антральном отделе желудка (C1–C2); в 2 случаях атрофический гастрит распространялся и на тело желудка (табл. 4). В 3 из 5 случаев атрофия расценена как слабовыраженная, в 2 случаях — как тяжелая (табл. 4).

Применимость «ГастроПанели®» для оценки наличия и генеза атрофии иллюстрируется клиническим наблюдением. Обследуемой № 3, 55 лет, в рамках неинвазивного скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка были выполнены тесты «ГастроПанели®», которые косвенно указывали на наличие инфекции *H. pylori*; также наблюдался низкий уровень G-17b (табл. 5).

Эти результаты свидетельствовали либо о повышенной секреции соляной кислоты в желудке, либо об атрофическом гастрите антрального отдела желудка. Для дифференцирования этих двух вариантов аналитической системой GastroSoft™ рекомендовано выполнить ЭГДС или измерить количество G-17b после проведения белковой стимуляции.

Обследуемой была выполнена ЭГДС в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена, при которой выявлена циркулярная атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка с незначительной атрофией

Таблица 4. Эндоскопические находки при ЭГДС у лиц, получивших заключение программы GastroSoft™ «Инфекция *H. pylori*; результаты свидетельствуют либо об атрофическом гастрите антрального отдела желудка, либо о повышенной секреции соляной кислоты»

Table 4. Endoscopic findings during EGD in individuals who received a conclusion from the GastroSoft™ program “*H. pylori* infection; the results indicate either atrophic gastritis of the antrum of the stomach, or increased secretion of hydrochloric acid”

№ / No.	Атрофия <i>Atrophy</i>	Тип гастрита (ABC) <i>Type of gastritis (ABC)</i>	К-Т* атрофия <i>K-T* atrophy</i>	ЕГА атрофия <i>EGA atrophy</i>
1	Да <i>Yes</i>	B	C1	I
2	Да <i>Yes</i>	B	O3	III
3	Да <i>Yes</i>	B	C2	I
4	Да <i>Yes</i>	B	C1	I
5	Да <i>Yes</i>	B	O3	III
6	Да <i>Yes</i>	A + B	н/ст** <i>n/st**</i>	н/ст <i>n/st</i>
7	Нет <i>No</i>	C	н/ст <i>n/st</i>	н/ст <i>n/st</i>
8	Нет <i>No</i>	—	—	—
9	Нет <i>No</i>	—	—	—
10	Нет <i>No</i>	—	—	—

Примечание: * — атрофия по К. Kimura, Т. Takemoto; ** — не стадировается.

Note: * — atrophy according to K. Kimura, T. Takemoto; ** — not staged.

Таблица 5. Результаты тестов «ГастроПанели®» обследуемой № 3
Table 5. Results of “GastroPanel®” tests for Subject No. 3

Маркер / <i>Marker</i>	Уровень / <i>Level</i>	Норма / <i>Norm</i>
Пепсиноген I (PGI) <i>Pepsinogen I (PGI)</i>	67,0 мкг/л <i>67.0 µg/L</i>	30–160 мкг/л <i>30–160 µg/L</i>
Пепсиноген II (PGII) <i>Pepsinogen II (PGII)</i>	11,0 мкг/л <i>11.0 µg/L</i>	3–15 мкг/л <i>3–15 µg/L</i>
PGI/PGII	6,1	3–20
Гастрин-17b (G-17b) <i>Gastrin-17b (G-17b)</i>	< 1 пмоль/л <i>< 1 pmol/L</i>	1–7 пмоль/л <i>1–7 pmol/L</i>
Антитела к <i>H. pylori</i> <i>Antibodies to H. pylori</i>	> 670,0 EIU	< 30 EIU

по малой кривизне в нижней трети тела желудка, что, согласно классификации Kimura – Takemoto, соответствует закрытому типу атрофии C2 (рис. 2, 3), а по шкале EGA – категории I. Также были выявлены типичные эндоскопические признаки *H. pylori*-ассоциированного гастрита: расширенные желудочные поля, углубленные борозды, псевдоборозды, расширенные и удлинненные ямки эпителия тела желудка (рис. 4), окруженные белесоватым венчиком (рис. 5), что свидетельствует об активности процесса и соотносится с данными «ГастроПанели®». Контаминация слизистой оболочки желудка *H. pylori* была подтверждена цитологическим исследованием биоптатов.

Результаты эндоскопического исследования у лиц с заключением программы GastroSoft™ «Атрофический гастрит тела желудка вследствие аутоиммунного заболевания или перенесенной инфекции *H. pylori*» систематизированы в таблице 6. Обоснованием для такого заключения программы были уровни PGI и PGII, их соотношения PGI/

PGII, и уровни G-17b ниже нижней границы нормы в сочетании с отсутствием повышенного уровня антител к *H. pylori* (исключение – наблюдение № 6, в котором отмечен несколько повышенный уровень антител к *H. pylori*).

Согласно результатам ЭГДС у всех обследованных данной группы была обнаружена атрофия слизистой оболочки тела желудка (табл. 6). При этом у 5 из 7 обследованных атрофия носила смешанный характер (типы «A + B», «A + C» или «A + B + C» по классификации R.G. Strickland и J.R. Mackay), то есть атрофические изменения слизистой оболочки были расценены как пангастрит с поражением тела и антрального отдела желудка, и в теле желудка атрофия имела аутоиммунный генез. Необходимо отметить, что аутоиммунный гастрит (тип A) не рекомендуется стадировать по шкале EGA, так как закономерности развития атрофии в таких ситуациях не соответствуют критериям Kimura – Takemoto. У двух оставшихся пациентов атрофия распространялась из антрального отдела

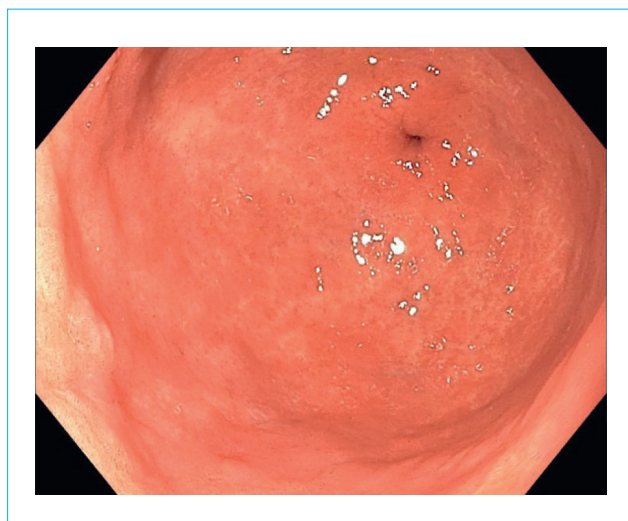


Рисунок 2. Атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (осмотр в белом свете)

Figure 2. Atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach (white light examination)

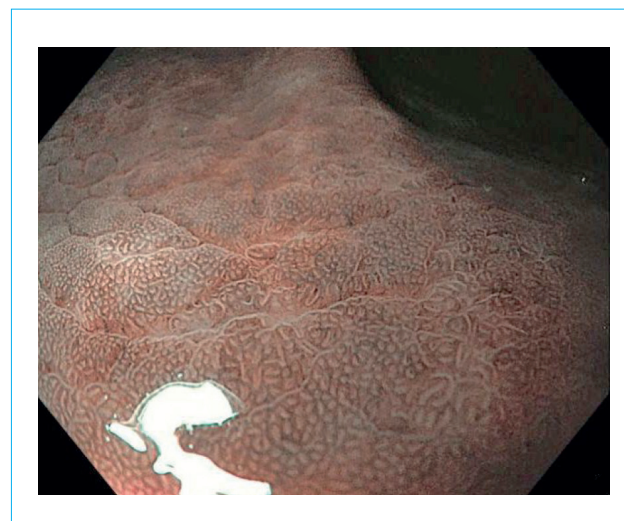


Рисунок 3. Атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

Figure 3. Atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach (examination in NBI Dual Focus mode)

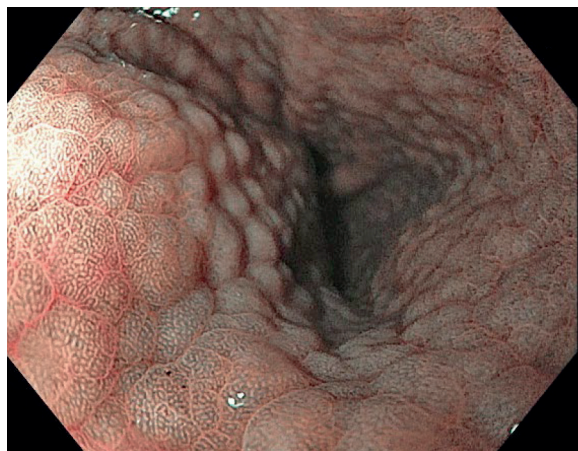


Рисунок 4. Расширенные и удлинённые ямки эпителия слизистой оболочки тела желудка (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

Figure 4. Dilated and elongated pits of the epithelium of the mucous membrane of the body of the stomach (examination in NBI Dual Focus mode)

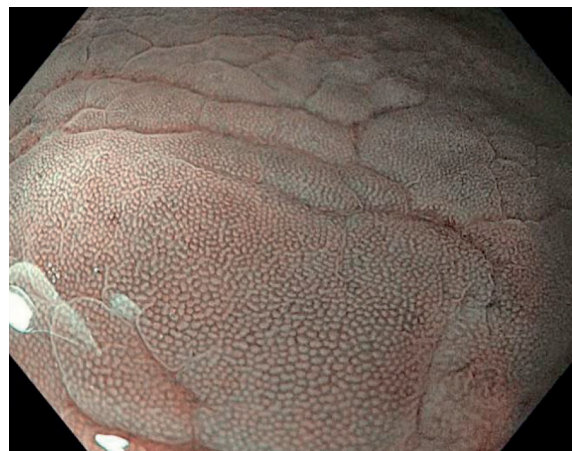


Рисунок 5. Белесоватые венчики вокруг ямок (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

Figure 5. Whitish rims around the pits (examination in NBI Dual Focus mode)

Таблица 6. Эндоскопические находки при ЭДГС у обследованных лиц в случаях, отнесенных заключением программы GastroSoft™ к категории «Атрофический гастрит тела желудка вследствие аутоиммунного заболевания или перенесенной инфекции *H. pylori*»

Table 6. Endoscopic findings during EDG in the examined individuals in cases classified by the conclusion of the GastroSoft™ program into the category “Atrophic gastritis of the body of the stomach due to an autoimmune disease or previous *H. pylori* infection”

№ / No.	Атрофия <i>Atrophy</i>	Тип гастрита (АВС) <i>Type of gastritis (ABC)</i>	К-Т* атрофия <i>K-T* atrophy</i>	ЕГА атрофия <i>EGA atrophy</i>
1	Да <i>Yes</i>	A + C	н/ст** <i>n/st**</i>	н/ст <i>n/st</i>
2	Да <i>Yes</i>	B	О3	III
3	Да <i>Yes</i>	B + C	О2	III
4	Да <i>Yes</i>	A + B + C	н/ст <i>n/st</i>	н/ст <i>n/st</i>
5	Да <i>Yes</i>	A + B	н/ст <i>n/st</i>	н/ст <i>n/st</i>
6	Да <i>Yes</i>	A + B	н/ст <i>n/st</i>	н/ст <i>n/st</i>
7	Да <i>Yes</i>	B + C	С2	I

Примечание: * — атрофия по К. Kimura, Т. Takemoto; ** — не стадируется.

Note: * — atrophy according to K. Kimura, T. Takemoto; ** — not staged.

на тело желудка и была достаточно выраженной (О2 и О3 — по классификации Kimura — Takemoto, степень III — по шкале EGA). При эндоскопическом исследовании с использованием оборудования экспертного класса, по нашему мнению, возможно дифференцировать атрофию тела желудка, обусловленную аутоиммунным процессом и *H. pylori*. Так, атрофия при гастрите типа А будет наиболее выражена в теле желудка по большой кривизне,

в то время как при гастрите типа В с распространенной атрофией данные изменения будут превалировать на малой кривизне.

Описанным данным соответствует следующее клиническое наблюдение.

Обследуемой № 1, 50 лет, в рамках неинвазивного скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка были выполнены тесты «ГастроПанели®». Согласно полученным

Таблица 7. Результаты тестов «ГастроПанели®» у обследуемой № 1
Table 7. Results of “GastroPanel®” tests in the Subject No. 1

Маркер / <i>Marker</i>	Уровень / <i>Level</i>	Норма / <i>Norm</i>
Пепсиноген I (PGI) <i>Pepsinogen I (PGI)</i>	< 10 мкг/л < 10 $\mu\text{g/L}$	30–160 мкг/л 30–160 $\mu\text{g/L}$
Пепсиноген II (PGII) <i>Pepsinogen II (PGII)</i>	10,6 мкг/л 10.6 $\mu\text{g/L}$	3–15 мкг/л 3–15 $\mu\text{g/L}$
PGI/PGII	0,9	3–20
Гастрин-17b (G-17b) <i>Gastrin-17b (G-17b)</i>	> 30,0 пмоль/л > 30.0 pmol/L	1–7 пмоль/л 1–7 pmol/L
Антитела к <i>H. pylori</i> <i>Antibodies to H. pylori</i>	< 15 EIU	< 30 EIU

результатам у женщины понижен PGI, снижено соотношение PGI/PGII и повышен уровень G-17b (табл. 7).

Такие данные свидетельствует в пользу наличия атрофии слизистой оболочки проксимальных отделов желудка либо вследствие аутоиммунного гастрита (что более вероятно), либо вследствие перенесенной в прошлом инфекции *H. pylori*. Повышенный уровень G-17b свидетельствует о снижении секреторной деятельности желудка, что более характерно для атрофического гастрита аутоиммунного генеза.

Обследуемой была выполнена ЭГДС, при которой выявлена выраженная атрофия тела желудка — истончение слизистой оболочки дна и тела желудка (рис. 6), при осмотре в режиме NBI Dual Focus визуализировались белесые участки атрофии слизистой оболочки, лишенные ямок (рис. 7). Слизистая оболочка антрального отдела при осмотре как в белом свете, так и в узкоспектральном режиме соответствовала норме. Также при ЭГДС

не было выявлено типичных признаков контаминации *H. pylori*. На основании полученных при эндоскопическом исследовании данных картина хронического атрофического гастрита аутоиммунного генеза не вызывала сомнений.

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты скрининга сотрудников трех филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, осуществленного с использованием тестов «ГастроПанели®» и направленного на выявление случаев инфицирования *H. pylori* и различных вариантов атрофического гастрита как предраковых состояний, а также функциональных нарушений в желудке (гипо- и гиперацидных состояний). Всего в обследовании приняли участие 434 сотрудника (включая 13 членов семей).

Особенностью данной программы обследования было то, что мы не ставили ограничений



Рисунок 6. Атрофия слизистой оболочки проксимальных отделов желудка (осмотр в белом свете)

Figure 6. Atrophy of the mucous membrane of the proximal parts of the stomach (white light examination)

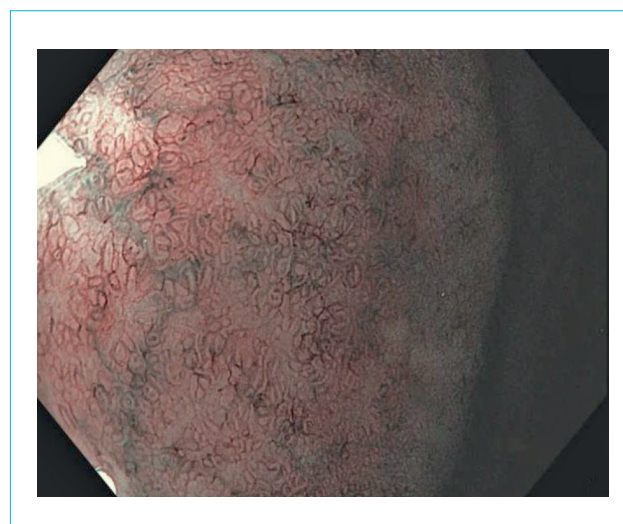


Рисунок 7. Атрофия слизистой оболочки проксимальных отделов желудка (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

Figure 7. Atrophy of the mucous membrane of the proximal parts of the stomach (examination in NBI Dual Focus mode)

для участия в ней по возрасту и не ставили условий отсутствия гастроэнтерологических симптомов. Поэтому скрининг носил характер «оппортунистического», в рамках добровольной диспансеризации «на рабочем месте».

Все участники программы были старше 25 лет, медиана возраста составила 49 лет, распределение обследуемых по возрасту соответствовало таковому всех сотрудников Центра. Следовательно, сотрудники всех возрастных групп в равной мере откликнулись на предложение поучаствовать в скрининге. В то же время необходимо отметить, что обследованных мужчин оказалось почти в 6 раз меньше, чем женщин (1:5,9), притом что среди всех сотрудников центра это соотношение составило 1:3,1. Меньшую готовность мужчин проходить обследование важно учитывать для подготовки программ подобного типа, принимая во внимание, что РЖ у мужчин и женщин встречается с равной частотой [1].

Отсутствие нарушений секреции, *H. pylori* и атрофического гастрита в целом было выявлено в 23,3 % случаев, гиперацидное состояние — в 18,4 % (в самой молодой группе, медиана — 43 года), а гипоацидное — в 5,2 % случаев (в старшей возрастной группе, медиана — 55 лет). Эти нарушения относятся к функциональным и, как следствие, являются вариантом нормы (в рамках состояний, выявляемых «ГастроПанелью®»). Следовательно, условная норма в целом выявлена в 46,9 % наблюдений. Это вдвое превышает количество случаев условной нормы (21,7 %), установленное при обследовании бессимптомного населения Санкт-Петербурга в 2016 г. [23]. В цитируемой работе представлены данные обследования 918 человек (646 женщин и 272 мужчины) в возрасте 26–83 года (в среднем — 51,8 года). То есть по формальным признакам наше исследование и исследование, выполненное в Санкт-Петербурге, включали сходный контингент участников, с той разницей, что мы не накладывали такое ограничение на участие, как отсутствие симптомов заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Нельзя исключить, что выявленная нами меньшая частота нарушений со стороны желудка у медицинских сотрудников связана с более тщательным соблюдением санитарных норм и правильным рационом их питания, чем населения в целом.

Среди сотрудников Центра повышенный уровень антител к *H. pylori* (косвенно свидетельствующий об инфицированности слизистой оболочки желудка) установлен у 43,3 % обследованных, что близко к показателям таких стран, как Великобритания (35,3 %), Германия (35,3 %), США (35,6 %) [30]. Согласно данным метаанализа, охватывающего публикации 1970–2016 гг., уровень инфицированности в России составил более 80 % [30]. Высокий уровень инфицированности *H. pylori* (80–90 %) в разных регионах России, включая центральные, подтверждают и российские публикации [6–10,

23]. В частности, в процитированной выше публикации L.D. Roman et al. [23] о результатах обследования населения Санкт-Петербурга повышенный уровень антител к *H. pylori* был выявлен у 76,7 % обследованных.

Признано, что уровень инфицированности связан со стандартами гигиены, поэтому допустимо предположить, что низкий (в сравнении с остальными результатами по России) уровень инфицированности *H. pylori* сотрудников Центра обусловлен более ответственным подходом к выполнению требований гигиены в медицинском сообществе, чем у населения в целом, как на рабочем месте, так и в быту. С другой стороны, нельзя исключить, что сравнительно низкий уровень инфицированности сотрудников Центра *H. pylori* является отражением общей тенденции снижения распространенности *H. pylori* в России [11]. В то же время в обсуждаемом аспекте особый интерес вызывает публикация 2017 г. Н.В. Бакулиной и соавт. [16], которая приводит результаты обследования 1154 врачей из 14 регионов России с помощью ¹³С-уреазного («дыхательного») теста на наличие *H. pylori*. Авторы установили, что инфицированность врачей нарастает с возрастом (до 30 лет — 45,2 %, в группе 51–60 лет — 60–65 %) и коррелирует со стажем работы. В сходных зарубежных публикациях [18] показано, что частота инфицированности зависит от врачебной специальности: она максимальна у эндоскопистов и велика у хирургов, гематологов, гастроэнтерологов, наименьшая — у терапевтов.

Фокус настоящего исследования — выявление атрофического гастрита как предракового заболевания. Примерно у 10 % инфицированных *H. pylori* формируется хронический атрофический гастрит, и у 1–5 % из них развивается РЖ кишечного типа [20, 31]. Атрофический гастрит в теле желудка по результатам «ГастроПанели®» был нами выявлен в 4,8 % наблюдений (21/434) в старшей возрастной группе (медиана возраста — 59 лет), в антральном отделе (или повышенная секреция соляной кислоты) — также в 4,8 % наблюдений (медиана возраста — 52 года). Эти цифры более чем в 10 раз превышают таковые, полученные с помощью «ГастроПанели®» и опубликованные в метаанализе К. Syrjänen [32]: хронический атрофический гастрит тела желудка выявлялся в 0,3 % наблюдений, а антрального отдела — в 0,2 %. Однако в цитируемом исследовании [32] скрининг проводили в бессимптомной популяции. В то же время L.D. Roman et al. [23] по заключению «ГастроПанели®» выявили атрофический гастрит тела желудка у 7,5 % обследованных россиян, пангастрит — у 1 % и атрофический гастрит антрального отдела — у 2,3 %. Мы полагаем, что более высокий процент выявленного нами атрофического гастрита (в сравнении с данными метаанализа [32]) обусловлен, по крайней мере, двумя причинами — включением в исследование

вне зависимости от наличия гастроэнтерологических симптомов и информированностью части лиц, принявших участие в скрининге, о наличии у них атрофического гастрита по данным ранее проведенной ЭГДС.

Результаты прицельного дообследования — ЭГДС с использованием эндоскопического оборудования экспертного класса — проанализированы для сотрудников одного из филиалов Центра (МНИОИ им. П.А. Герцена). Из 15 человек, у которых по результатам «ГастроПанели®» заподозрено наличие атрофического гастрита в антральном отделе (или повышенной секреции соляной кислоты), эндоскопическое исследование выполнено у 10 сотрудников. В 6 случаях из 10 подтвержден атрофический гастрит антрального отдела (в 2 из них атрофия распространялась и на тело желудка и расценена как тяжелая). В 4 случаях из 6 случаев этот диагноз был поставлен

обследованным впервые. Из 11 человек с заключением «ГастроПанели®» «Атрофический гастрит тела желудка» эндоскопическое исследование проведено у 7 лиц, и во всех этих случаях диагноз был подтвержден, причем у 2 из них выставлено заключение тяжелого атрофического пангастрита. У всех обследованных из этой группы диагноз был выставлен впервые.

Заключение

Таким образом, «ГастроПанель®» подтвердила высокую значимость в выявлении инфицированности *H. pylori* и предраковых атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. Учитывая профессиональные риски инфицирования медицинских работников, проведение подобного скрининга без отбора бессимптомной популяции мы считаем не только целесообразным, но и необходимым.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2021 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. (eds). Condition of the oncological help to the population of Russia in 2022. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.)].
- Conti C.B., Agnesi S., Scaravaglio M., Masseria P., Dinelli M.E., Oldani M., et al. Early gastric cancer: Update on prevention, diagnosis and treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2149. DOI: 10.3390/ijerph20032149
- Moss S.F. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;3(2):183–91. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001
- Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин 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.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 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 (Literature review and resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association on May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
- Девятко А.О., Носкова Т.А., Шевченко Н.В. Опыт применения тестовой системы «GASTROPANEL» при проведении диспансеризации работников ОАО «РЖД». *Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием «Профессия и здоровье»*. Владивосток: НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (AMT); 2021:173–6. [Devyatko A.O., Noskova T.A., Shevchenko N.V. Experience of using the test system «GASTROPANEL» in the preventive medical examination of workforce in JSC RZD. *Materialy 16-go Rossijskogo Nacional'nogo Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem "Professija i zdorov'e"*. Vladivostok: NPO Association of Physicians and Specialists in Occupational Medicine (AMT); 2021:173–6. (In Russ.)]. DOI: 10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-173-176
- Бессонов П.П., Бессонова Н.Г., Кривошапкин Б.А. Вопросы факторов риска атрофического гастрита у жителей Якутии. *MEDICUS*. 2019;2(26):22–8. [Bessonov P.P., Bessonova N.G., Krivoschapkin B.A. The issues of risk factors of atrophic gastritis among residents of Yakutia. *MEDICUS*. 2019;2(26):22–8. (In Russ.)].
- Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Алешикина А.В. и др. Полиморфизм гена *il1b* в сибирской популяции ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;9(145):10–7. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Alyoshkina A.V., et al. IL1B polymorphism is associated with an increased risk of gastric cancer in the population of Western Siberia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;9(145):10–7. (In Russ.)].
- Русаков Н.В., Бобровницкий И.П., Герман С.В., Русакова Е.В. Актуальные гигиенические и эпидемиологические проблемы хеликобактериозов. *Гигиена и санитария*. 2018;97(12):1179–83. [Rusakov N.V., Bobrovnickiy I.P., German S.V., Rusakova E.V. Actual hygienic and epidemiological problems of helicobacteriosis. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(12):1179–83. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1179-1183
- Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Vynovan 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
- Лузина Е.В., Дутова А.А., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у медицинских работников. *Экспериментальная и клиниче-*

- ская гастроэнтерология. 2023;3:28–40. [Luzina E.V., Dutova A.A., Lazebnik L.B., Lareva N.V. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in healthcare workers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;3:28–40. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-28-40
13. Kheyre H., Morais S., Ferro A., Costa A.R., Norton P., Lunet N., et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(6):657–74. DOI: 10.1007/s00420-018-1315-6
 14. Mastromarino P., Conti C., Donato K., Strappini P.M., Cattaruzza M.S., Orsi G.B. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? *J Hosp Infect*. 2005;60(3):261–8. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.12.019
 15. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–9. [Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhijsky V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to the ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49
 16. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):20–4. [Bakulina N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;148(12):20–4. (In Russ.)].
 17. Peters C., Schablon A., Harling M., Wohler C., Costa J.T., Nienhaus A. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011;11:154. DOI: 10.1186/1471-2334-11-154
 18. Makrathathis A., Hirschl A.M., Mègraud F., Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12641. DOI: 10.1111/hel.12641
 19. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Feng R.E., et al.; China Gastric Cancer Study Group. *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
 20. Loo A., Dumitraşcu D.L. *Helicobacter pylori* infection, gastric cancer and Gastropanel. *Rom J Intern Med*. 2016;54(3):151–6. DOI: 10.1515/rjim-2016-0025
 21. Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., Sillakivi T., Sipponen P., Härkönen M., et al. GastroPanel® biomarker assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–104. DOI: 10.21873/anticancer.13218
 22. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J., Sipponen P., Nyhlin H., Talley N.J., et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(12):1448–55. DOI: 10.1080/00365520802273025
 23. Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O.A., Araslanova E.I., Eklund C., Hendolin P., et al. Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis in a population-based screening with serum biomarker panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res*. 2016;36(8):4129–38.
 24. Misiewicz J.J. The Sydney system: A new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):207–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x
 25. Saka A., Yagi K., Nimura S. OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig Endosc*. 2015;27(7):734–41. DOI: 10.1111/den.12483
 26. Strickland R.G., Mackay I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*. 1973;5(18):426–40. DOI: 10.1007/BF01071995
 27. Kimura K., Satoh K., Ido K., Taniguchi Y., Takimoto T., Takemoto T. Gastritis in the Japanese stomach. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;214:17–20; discussion: 21–3. DOI: 10.3109/00365529609094509
 28. Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. *Gut Liver*. 2017;11(5):612–9. DOI: 10.5009/gnl16488
 29. Rugge M., Sugano K., Sacch D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An update in 2020. *Curr Treat Options Gastro*. 2020;3(18):488–503. DOI: 10.1007/s11938-020-00298-8
 30. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
 31. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему. *ПМЖ*. 2016;11:673–7. [Evstyutina Yu.V. Eradication of *H. pylori*: A modern look at an old problem. *RMJ*. 2016;11:673–7. (In Russ.)].
 32. Syrjänen K. A panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5133–44. DOI: 10.21873/anticancer.11083

Сведения об авторах

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, главный онколог РФ; генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
Контактная информация: kaprin@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Сергеева Наталья Сергеевна* — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала

Information about the authors

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Education, Chief Oncologist of the Russian Federation; General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: kaprin@mail.ru;
249036, Obninsk, Koroleva str., 4,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Natalia S. Sergeeva* — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: prognoz.01@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Алентов Игорь Игоревич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igoralentov@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Юцевич Ольга Константиновна — младший научный сотрудник отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: o.yutsevitch@yandex.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-9853>

Рябцева Валерия Игоревна — клинический ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: valeryappv@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-7695>

Минибаева Гузель Фаритовна — клинический ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: guzelya.minibaeva@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6457-8292>

Маршутина Нина Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nin.mars@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Contact information: prognoz.01@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Igor I. Alentov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: igoralentov@gmail.com;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Olga K. Yutsevich — Junior Researcher at the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: o.yutsevitch@yandex.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-9853>

Valeriia I. Ryabtseva — Clinical Resident at the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: valeryappv@gmail.com;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-7695>

Guzel F. Minibaeva — Clinical Resident at the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: guzelya.minibaeva@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6457-8292>

Nina V. Marshutina — Cand. Sci. (Biol.), Researcher at the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: nin.mars@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Кармакова Татьяна Анатольевна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kalmar123@yandex.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Tatiana A. Karmakova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: kalmar123@yandex.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Поступила: 08.11.2023 Принята: 06.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024

Submitted: 08.11.2023 Accepted: 06.02.2024 Published: 30.04.2024



Detection Rate of *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis Using Serological Markers "GastroPanel®" Among Employees of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey D. Kaprin^{1,2,3}, Natalia S. Sergeeva^{2*}, Sergey S. Pirogov², Igor I. Alentov², Olga K. Yutsevich², Valeriia I. Ryabtseva², Guzel F. Minibaeva², Nina V. Marshutina², Tatiana A. Karmakova²

¹ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate, using the "GastroPanel®", the frequency of detection of *H. pylori* infection and associated gastric diseases among doctors and medical staff of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Materials and methods. Employees of three branches of the National Medical Research Radiological Centre ($n = 434$, mean age — 48.5 ± 0.6 years) were examined using laboratory tests "GastroPanel®" (Biohit Oyj, Finland). The test results make it possible to identify infection of the stomach with *H. pylori*, hypo- and hyperacid conditions, as well as atrophic gastritis of the antrum and body of the stomach, as its precancerous conditions. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) for suspected atrophic gastritis was performed with an Olympus GIF-HQ190 video endoscope (Japan) in a narrow-spectrum mode with close focus (NBI Dual Focus).

Results. The absence of pathological signs detected by "GastroPanel®" was established in 23.3 % of cases, hyperacid state — in 18.4 %, and hypoacid state — in 5.2 %. These disorders are classified as functional. Consequently, the conditional norm in total was identified in 46.9 % of observations. An increased level of antibodies to *H. pylori* was found in 43.3 % of those examined. Atrophic gastritis in the body of the stomach according to the results of the "GastroPanel®" was detected in 4.8 % of cases (median age — 59 years), in the antrum (or increased secretion of hydrochloric acid) — also in 4.8 % of cases (median age — 52 years). Within two months after laboratory diagnostics, EGDS was performed for 10 out of 15 patients examined at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute in whom, based on the results of the "GastroPanel®", the presence of atrophic gastritis in the antrum (or increased secretion of hydrochloric acid) was suspected. In 6 out of 10 cases, atrophic gastritis of the antrum was confirmed (in two of them, the atrophy extended to the body of the stomach and was assessed as severe). Of the 11 people with the "GastroPanel®" conclusion "Atrophic gastritis of the body of the stomach," an endoscopic examination was carried out in 7 persons, and in all these cases the diagnosis was confirmed, and in two people the conclusion was made of severe atrophic pangastritis.

Conclusion. "GastroPanel®" confirmed its high significance in identifying *H. pylori* infection and precancerous atrophic changes in the gastric mucosa. Regarding the occupational risks of infection among medical workers, we consider it advisable to conduct such screening without selecting an asymptomatic population.

Keywords: "GastroPanel®", medical workers, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, esophagogastroduodenoscopy

Conflict of interests: the publication was supported by ООО "Melon", the exclusive distributor of Biohit Oyj (Finland) in the Russian Federation.

For citation: Kaprin A.D., Sergeeva N.S., Pirogov S.S., Alentov I.I., Yutsevich O.K., Ryabtseva V.I., Minibaeva G.F., Marshutina N.V., Karmakova T.A. Detection Rate of *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis Using Serological Markers "GastroPanel®" Among Employees of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):57–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-57-71>

Частота обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита с помощью серологических маркеров «ГастроПанель®» у сотрудников ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

А.Д. Каприн^{1,2,3}, Н.С. Сергеева^{2*}, С.С. Пирогов², И.И. Алентов², О.К. Юцевич², В.И. Рябцева², Г.Ф. Минибаева², Н.В. Маршутина², Т.А. Кармакова²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: с помощью серологических маркеров пепсиногена I, пепсиногена II, гастрина-17 и антител класса IgG к *H. pylori* («ГастроПанель®») оценить частоту инфекции *H. pylori* и ассоциированных с ней заболеваний желудка среди врачей и медперсонала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Материалы и методы. Сотрудники трех филиалов ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ ($n = 434$, средний возраст — $48,5 \pm 0,6$ года) были обследованы с использованием лабораторного набора «ГастроПанель®» («GastroPanel®», Biohit Oy, Финляндия). При выявлении серологических маркеров атрофии желудка проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) видеоэндоскопом «Olympus GIF-HQ190» (Япония) в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI Dual Focus).

Результаты. Отсутствие патологических изменений, выявляемых «ГастроПанелью®», установлено в 23,3 % случаев, гиперацидное состояние — в 18,4 %, а гипоацидное — в 5,2 %, что составило 46,9 % наблюдений. Повышенный уровень антител к *H. pylori* обнаружен у 43,3 % обследованных. Атрофический гастрит в теле желудка по результатам «ГастроПанели®» выявлен в 4,8 % наблюдений (медиана возраста — 59 лет), в антральном отделе — в 4,8 % наблюдений (медиана возраста — 52 года). В течение двух месяцев после лабораторной диагностики ЭГДС была выполнена 10 из 15 обследованным филиала МНИОИ им. П.А. Герцена, у которых по результатам «ГастроПанели®» заподозрено наличие атрофического гастрита в антральном отделе (или повышенной секреции соляной кислоты). В 6 из 10 случаев подтвержден атрофический гастрит антрального отдела (в двух из них атрофия распространялась и на тело желудка и расценена как тяжелая). Из 11 человек с заключением «ГастроПанели®» «Атрофический гастрит тела желудка» эндоскопическое исследование проведено у 7 лиц, и во всех этих случаях диагноз был подтвержден, причем у двух из них выставлено заключение «Тяжелый атрофический пангастрит».

Выводы и обсуждения. «ГастроПанель®» подтвердила высокую значимость в выявлении инфицированности *H. pylori* и предраковых атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. Учитывая профессиональные риски инфицирования медицинских работников, считаем целесообразным проведение подобного скрининга независимо от наличия гастроэнтерологических симптомов.

Ключевые слова: «ГастроПанель®», медицинские работники, *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, эзофагогастродуоденоскопия

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке ООО «Мелон» — эксклюзивного дистрибьютора Biohit Oy (Финляндия) в Российской Федерации.

Для цитирования: Каприн А.Д., Сергеева Н.С., Пирогов С.С., Алентов И.И., Юцевич О.К., Рябцева В.И., Минибаева Г.Ф., Маршутина Н.В., Кармакова Т.А. Частота обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита с помощью серологических маркеров «ГастроПанель®» у сотрудников ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):57–71. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-57-71>

Introduction

Stomach cancer is one of the most common in the structure of cancer incidence in Russia. Patients with gastric cancer in 1/3 of primary cases have stage IV disease, which causes their low survival rate [1, 2].

Treatment of precancerous changes in the gastric mucosa using endoscopic and minimally invasive surgical methods provides a favorable long-term prognosis and a good quality of life for patients [3].

These data are based on many years of research devoted to the search for effective methods of

screening for early gastric cancer. Upper endoscopy is an effective method of early diagnosis, but it requires modern equipment and highly qualified specialists. Laboratory screening methods for solving these problems with high sensitivity and specificity have not yet been proposed.

At the same time, to date we have achieved significant knowledge of the etiology and pathogenesis of gastric cancer. Thus, chronic infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) as the main cause of chronic gastritis, leading to atrophy of the gastric mucosa, and peptic ulcers [4], as well as the description of the Correa cascade [5] caused

the classification of *H. pylori* as a carcinogen of the first order by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 1994. Some authors think that *H. pylori* is the cause of about 60 % of all cases of gastric cancer [5].

According to the results of the analysis of publications up to 2017 in Russia [6], *H. pylori* infection was detected in 65–92 % of the adult population (depending on the region), which is confirmed in later publications [7–10]. At the same time, according to the multicenter study of 2022, in recent years there has been a tendency to decrease the proportion of *H. pylori* infected [11].

Medical workers are at risk for *H. pylori* infection [12–14], this infection is detected in doctors 1.3–2.3 times more often than in people not associated with medical activities [15], and increases with age and work experience [15, 16]. The authors note a particularly high prevalence among gastroenterologists [17, 18], endoscopists [18], and nursing staff.

Since *H. pylori* eradication using the developed antibiotic therapy regimens has been proven to reduce the number of cases of stomach cancer [19], its detection and elimination is a step towards the prevention of this disease. Taking into account the stages of cancer development in *H. pylori*-infected stomach, a laboratory complex diagnostic method “GastroPanel®” (Biohit Oyj, Finland) was developed, including 4 tests that quantify blood levels: antibodies to *H. pylori*, levels of pepsinogen I (PGI), pepsinogen II (PGII) and gastrin-17b (G-17b), which together make it possible to indirectly detect infection of the stomach with *H. pylori*, hypo- and hyperacid conditions, as well as atrophic gastritis of the antrum and stomach body as a precancerous condition [20–22].

Currently, “GastroPanel®” is recommended by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the detection for *H. pylori* infection and atrophic gastritis.

Among the Russian population, a population study using the “GastroPanel®” was initiated and performed in collaboration with Western colleagues in 2016 (St. Petersburg) [23]. The results of a database search indicate that no such studies were conducted in Russia during the coronavirus pandemic and subsequent years.

The aim of the study is to evaluate the frequency of detection of *H. pylori* infection and related stomach diseases among doctors and mid-level staff of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation using “GastroPanel”.

Materials and methods

Employees of all ages in all branches of the National Medical Research Radiological Center were asked to perform an examination using the laboratory test “GastroPanel®”. The study included 434 participants – 421 employees and 13 members of their families, parents (the latter made up the oldest age group). The ratio of men and women among those examined was 1:5.9; the mean age was 48.5 ± 0.6 years (median – 49 years). The dominant group (40.9 %) was represented by the age group of 36–50 years.

Peripheral venous blood for research was collected on an empty stomach, in vacuum tubes with EDTA-K2. The blood plasma was separated by centrifugation at 3000 rpm, aliquoted and stored until the measurement procedure at -20°C . The levels of PGI, PGII, G-17b and antibodies to *H. pylori* using a “GastroPanel®” (Biohit Oyj, Finland) were determined by enzyme immunoassays (EIAs). The optical density was measured using a Multiscan EX microplate photometer (Thermo Electron, Germany). The reference values of the markers, in accordance with the instructions for the kits, were as follows: PGI – 30–160 $\mu\text{g/L}$, PGII – 3–15 $\mu\text{g/L}$, PGI/PGII ratio – 3–20, G-17b – 1–7 pmol/L, antibodies to *H. pylori* – < 30 enzyme immunounits (EIU).

During the analysis of the obtained data, the automated interpretation of the results by the GastroSoft™ software was considered. Depending on the levels of four markers, the program gave one of six conclusions for each individual case (Table 1) [21], which are based on the Sydney Classification of gastritis [24]. In cases of conclusions of categories 5 and 6, gastroscopy was recommended to the examined persons, at the conclusion of category 4, it was recommended to conduct a respiratory test for the presence of *H. pylori*; at conclusions of categories 2 and 3, if necessary, to consult a gastroenterologist.

Upper endoscopy was performed using the Olympus EVIS Exera III system of the Olympus GIF-HQ190 endoscope (Japan) using the mode of narrow-spectral endoscopy with optical image magnification (NBI Dual Focus). The use of expert-class endoscopic equipment makes it possible not only to determine the type of atrophic gastritis directly in the process of endoscopic examination, but also to stage the degree and prevalence of atrophy. When examining the gastric mucosa in the NBI Dual Focus mode, the signs of its atrophy were the presence of whitish areas without a pitting pattern [25].

The etiopathogenetic classification of atrophic gastritis by R.G. Strickland and J.R. Mackay

Table 1. Options for interpreting the “GastroPanel®” results
Таблица 1. Варианты интерпретации результатов «ГастроПанели®»

CC КЗ	PGI	PGII	PGI/ PGII	G-17b	Antibodies to <i>H. pylori</i> Антитела к <i>H. pylori</i>	Interpretation Интерпретация	Our recommendations Наши рекомендации
1	N	N	N	N	N	Healthy gastric mucosa (no atrophy, no <i>H. pylori</i>) Здоровая слизистая (без атрофии, без инфекции <i>H. pylori</i>)	—
2	N	N	N	L	N	Healthy gastric mucosa. High acid output Здоровая слизистая. Повышенная секреция кислоты в теле желудка	Consultation with a gastroenterologist (if necessary) Консультация гастроэнтеролога (при необходимости)
3	N or H N или H	N or H N или H	N	H	N	Healthy mucous membrane. Low acid output due to e.g. PPI medication Здоровая слизистая. Пониженная секреция кислоты вследствие, например, приема ИПП	Consultation with a gastroenterologist (if necessary) Консультация гастроэнтеролога (при необходимости)
4	N or H N или H	N or H N или H	N	N or H N или H	H	Active <i>H. pylori</i> infection Активная инфекция <i>H. pylori</i>	The urea breath test for the presence of <i>H. pylori</i> ; if confirmed, specific therapy as prescribed by a gastroenterologist Сдать дыхательный тест на наличие <i>H. pylori</i> ; при подтверждении — специфическая терапия по назначению гастроэнтеролога
5	L	L	L	H	N or H N или H	Atrophic gastritis in the corpus Атрофический гастрит в теле желудка	Esophagogastroduodenoscopy followed by consultation with a gastroenterologist ЭГДС с последующей консультацией врача-гастроэнтеролога
6	N	N	N	L	H	Atrophic gastritis in the antrum Атрофический гастрит в антральном отделе желудка	Esophagogastroduodenoscopy followed by consultation with a gastroenterologist ЭГДС с последующей консультацией врача-гастроэнтеролога

Note: CC — category of conclusion; assessment of marker levels: N — normal, L — low, H — high; PPIs — proton pump inhibitors.
Примечание: КЗ — категория заключения; оценка уровней маркеров: N — норма, L — понижен, H — повышен; ИПП — ингибиторы протонной помпы.

[26], the Kimura – Takemoto criteria [27] and the EGA (Endoscopic Gastric Atrophy) scale [28] were used in the conclusions of endoscopic studies.

According to the classification proposed in 1973 by R.G. Strickland and J.R. Mackay [26], all cases of atrophic gastritis are divided into three types, according to their etiology and pathogenesis:

- A – autoimmune, characterized by pronounced atrophy of the mucous membrane of the stomach body exclusively;
- B – *H. pylori*-associated (or post-*Helicobacter pylori*), in which atrophy is most often localized in the antrum of the stomach and, with its progression, spreads to the body of the stomach from the lower third to the upper one;
- C – chemical (reflux), characterized by the presence of inflammation and, in some cases, atrophy in the antrum of the stomach, developing as a result of the damaging effect of bile.

In some cases, polyetiological pangastritis of types A + B or A + B + C can be observed, when atrophy is detected simultaneously in the body and antrum of the stomach, and its causes are both the production of antibodies to parietal cells and the effects of *H. pylori* and bile [29].

According to the Kimura – Takemoto classification [27], criteria for the prevalence of gastric mucosal atrophy along the horizontal (C) and vertical (O) axes are used (Table 2):

- C1 – atrophy spreads from the antrum to the corner of the stomach;
- C2 – atrophy is detected along small curvature in the lower and middle third of the stomach body;
- C3 – atrophy is detected in the upper third of the stomach body;
- O1 – atrophy is limited by a small curvature;
- O2 – atrophy spreads to the anterior and posterior walls;
- O3 – atrophy is detected along large curvature.

The endoscopic scale for assessing the degree and prevalence of gastric mucosal atrophy according to K. Kimura and T. Takemoto has undergone changes twice since its appearance. The latest modification, developed in 2017 by J.H. Song et al., called Endoscopic Grading Atrophy (EGA), seems to be the most convenient for both practical application and statistical analysis [28]. According to it, only 3 degrees of prevalence of gastric mucosal atrophy should be distinguished (Table 2):

- EGA I – mild (C1, C2);
- EGA II – moderate (C3, O1);
- EGA III – severe (O2, O3).

Statistical data processing was carried out using the Statistica 12.6 software package (IBM SPSS Statistics 23, USA), as well as Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA).

Results

The age distribution of the examined persons shown in Fig. 1 was close to that among all employees of the Center. The ratio of men and women in the screening group was 1:5.9, and among all employees of the Center – 1:3.1.

The primary analysis of the conclusions based on the results of the study of the levels of four markers of the “GastroPanel®”, issued by the GastroSoft™ program, is presented in Table 3. The absence of pathological changes detected by the “GastroPanel®” was found only in 23.3 % of the examined persons; increased secretion of hydrochloric acid – in 18.4 % of young people, and decreased secretion of hydrochloric acid – in 5.2 % of cases in the older age group of the examined cohort. Increased levels of antibodies to *H. pylori* was detected in 43.3 % of the examined patients, and in a quarter of them it was extremely high (> 670 EIU), exceeding the values of the highest calibrator.

Table 2. Assessment of the prevalence and severity of atrophy of the gastric mucosa in accordance with the EGA scale and Kimura – Takemoto criteria [27]

Таблица 2. Оценка распространенности и тяжести атрофии слизистой оболочки желудка в соответствии со шкалой EGA и критериями Kimura – Takemoto [27]

Degree of atrophy Степень атрофии		EGA (J.H. Song et al., 2017)		
		EGA I	EGA II	EGA III
EGA (K. Kimura, T. Takemoto, 1996)	C1	Mild atrophy Слабая атрофия	Moderate atrophy Умеренная атрофия	Severe atrophy Тяжелая атрофия
	C2			
	C3			
	O1			
	O2			
	O3			

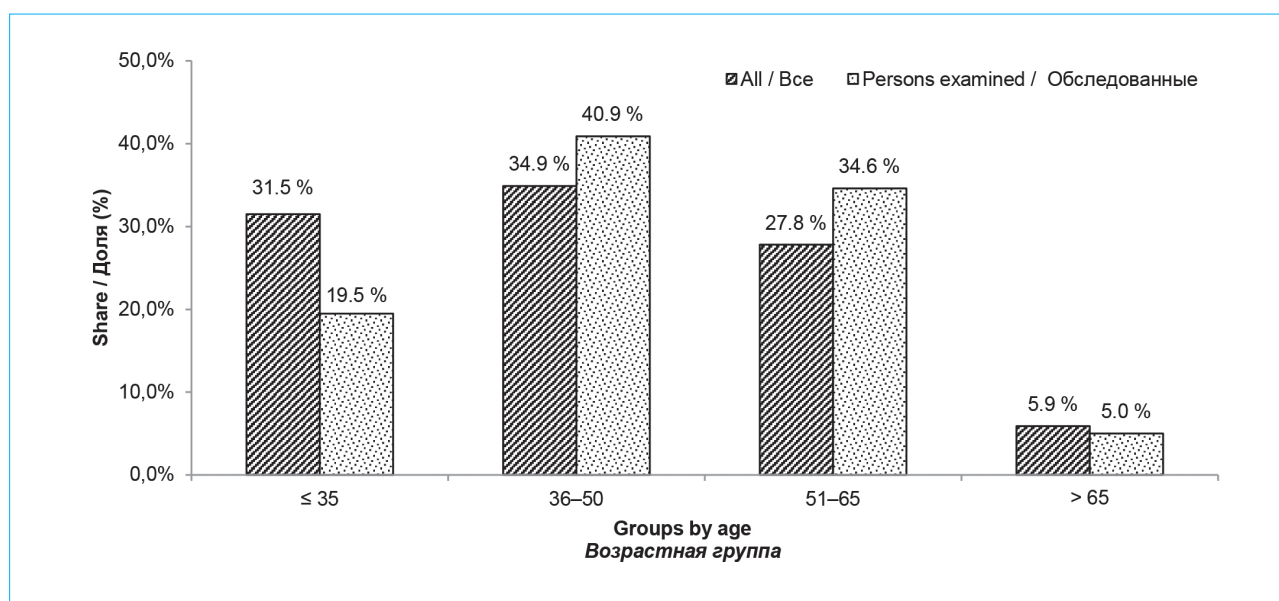


Figure 1. Distribution of examined persons and all employees of the Center by age

Рисунок 1. Распределение обследованных и всех сотрудников Центра по возрасту

Table 3. Results of the study of “GastroPanel®” markers and the age of the participants (data for the National Medical Research Radiological Centre)

Таблица 3. Результаты исследования маркеров «ГастроПанели®» и возраст участников (данные по ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ)

CC КЗ	Basic information on the conclusion Основная информация по заключению	n (%)	Age, years Возраст, лет Me (Q1; Q3)
1	Absence of disturbances in the secretion of HCl, <i>H. pylori</i> , atrophic gastritis Отсутствие нарушений секреции HCl, <i>H. pylori</i> , атрофического гастрита	101 (23.3 %)	47 (37; 56)
2	Increased HCl secretion Повышенная секреция HCl	80 (18.4 %)	43 (32; 54)
3	Decreased HCl secretion Пониженная секреция HCl	23 (5.2 %)	55 (47; 63)
4	<i>H. pylori</i> infection Инфекция <i>H. pylori</i>	188 (43.3 %)	50 (42; 58)
5	Atrophic gastritis in the body of the stomach Атрофический гастрит в теле желудка	21 (4.8 %)	59 (52; 62)
6	Atrophic gastritis in the antrum of the stomach, or increased secretion of HCl Атрофический гастрит в антральном отделе желудка либо повышенная секреция HCl	21 (4.8 %)	52 (45; 57)
Total / Всего		434	49 (39; 58)

Note: CC — category of conclusion.

Примечание: КЗ — категория заключения.

The results of the determination of four markers of the “GastroPanel®” indirectly indicated the presence of atrophic gastritis in the stomach body in 21 of the 434 examined (4.8 %), and all of them belonged to the older age group (Table 3). Conclusions on the probability of the presence of atrophic gastritis in the antrum, or on increased

secretion of hydrochloric acid only were obtained in 21 of the 434 surveyed (4.8 %). These two categories of individuals were recommended to have an upper endoscopy.

The results of the upper endoscopy were analyzed for employees of one of the branches — the P. Herzen Moscow Oncology Research Institute.

Within two months after laboratory diagnosis, upper endoscopy was performed in 7 out of 11 (64.6 %) employees of the P. Herzen Moscow Oncology Research Institute from the group “Atrophic gastritis in the body of the stomach” and in 10 out of 15 (66.7 %) employees from the group “Atrophic gastritis in the antrum, or increased secretion of hydrochloric acid”.

Table 4 systematizes the endoscopic findings in 10 examined patients, to whom the GastroSoft™ program gave a conclusion about the presence of *H. pylori* infection (due to increased levels of antibodies to *H. pylori*) and the probability of atrophic gastritis in the antrum of the stomach (justification — low G-17b level in combination with high levels of antibodies to *H. pylori*) or only increased secretion hydrochloric acid (justification — low G-17b level).

In 6 out of 10 examined patients of this subgroup, endoscopy confirmed the presence of atrophic gastritis; in one observation, non-atrophic reflux gastritis was detected; in three examined patients, in accordance with the concept of “GastroPanel®”, the totality of analyses should be interpreted as increased secretion of hydrochloric acid in the stomach. According to endoscopic

signs, atrophic gastritis in 5 out of 6 cases was considered *H. pylori*-associated, which is consistent with the presence of high titers of antibodies to *H. pylori*; in one case, atrophic gastritis of combined etiology (*H. pylori*-associated + autoimmune) was established (Table 4). In 3 out of 5 cases with staging *H. pylori*-associated gastritis atrophy was observed mainly in the antrum of the stomach (C1–C2); in 2 cases, atrophic gastritis spread to the body of the stomach. In 3 out of 5 cases, atrophy was regarded as mild, in two cases — as severe (Table 4).

The applicability of the “GastroPanel®” to assess the presence and genesis of atrophy is illustrated by clinical observation. In Subject No. 3, a woman, 55 years old, as part of noninvasive screening of precancerous changes in the gastric mucosa, “GastroPanel®” tests were performed, which indirectly indicated the presence of *H. pylori* infection; low G-17b levels were also observed (Table 5).

These results indicated either increased secretion of hydrochloric acid in the stomach or atrophic gastritis of the antrum of the stomach. To differentiate these two variants, the GastroSoft™ analytical system recommends performing EGDS

Table 4. Endoscopic findings during EGD in individuals who received a conclusion from the GastroSoft™ program “*H. pylori* infection; the results indicate either atrophic gastritis of the antrum of the stomach, or increased secretion of hydrochloric acid”

Таблица 4. Эндоскопические находки при ЭГДС у лиц, получивших заключение программы GastroSoft™ «Инфекция *H. pylori*; результаты свидетельствуют либо об атрофическом гастрите антрального отдела желудка, либо о повышенной секреции соляной кислоты»

No. / №	Atrophy Атрофия	Type of gastritis (ABC) Тип гастрита (АВС)	K-T* atrophy К-Т* атрофия	EGA atrophy ЕГА атрофия
1	Yes Да	B	C1	I
2	Yes Да	B	O3	III
3	Yes Да	B	C2	I
4	Yes Да	B	C1	I
5	Yes Да	B	O3	III
6	Yes Да	A + B	n/st** н/ст**	n/st н/ст
7	No Нет	C	n/st н/ст	n/st н/ст
8	No Нет	—	—	—
9	No Нет	—	—	—
10	No Нет	—	—	—

Note: * — atrophy according to K. Kimura, T. Takemoto; ** — not staged.

Примечание: * — атрофия по К. Kimura, Т. Takemoto; ** — не стадирована.

Table 5. Results of “GastroPanel®” tests for Subject No. 3**Таблица 5.** Результаты тестов «ГастроПанели®» обследуемой № 3

Marker / Маркер	Level / Уровень	Norm / Норма
Pepsinogen I (PGI) Пепсиноген I (PGI)	67.0 µg/L 67,0 мкг/л	30–160 µg/L 30–160 мкг/л
Pepsinogen II (PGII) Пепсиноген II (PGII)	11.0 µg/L 11,0 мкг/л	3–15 µg/L 3–15 мкг/л
PGI/PGII	6.1	3–20
Gastrin-17b (G-17b) Гастрин-17b (G-17b)	< 1 pmol/L < 1 пмоль/л	1–7 pmol/L 1–7 пмоль/л
Antibodies to <i>H. pylori</i> Антитела к <i>H. pylori</i>	> 670.0 EIU	< 30 EIU

or measuring the amount of G-17b after protein stimulation.

The employee underwent endoscopy in the P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, which identified circular atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach with minor atrophy along a small curvature in the lower third of the stomach body, which, according to the Kimura – Takemoto classification, corresponds to a closed type of C2 atrophy (Figs. 2, 3), and according to the EGA scale – to Category I. Typical endoscopic signs of *H. pylori*-associated gastritis were also identified, such as enlarged gastric fields, deepened furrows, pseudoborrows, expanded and elongated pits of the epithelium of the stomach body (Fig. 4), surrounded by a whitish corolla (Fig. 5), which indicates the activity of the process and correlates with the data of the “GastroPanel®”. Contamination of the gastric

mucosa of *H. pylori* was confirmed by cytological examination of biopsies.

The results of an endoscopic examination in the subjects with the conclusion of the GastroSoft™ program “Atrophic gastritis of the stomach body due to an autoimmune disease or a previous *H. pylori* infection” are systematized in Table 6. The justification for such a conclusion of the program were the levels of PGI and PGII, PGI/PGII ratio, and G-17b levels below the lower limit of the norm in combination with the absence of increased levels of antibodies to *H. pylori* (the exception is observation No. 6, in which a slightly increased level of antibodies to *H. pylori* was noted).

According to the results of endoscopy, all examined employees of this group had atrophy of the gastric mucosa (Table 6). At the same time, in 5 out of 7 examined persons atrophy was of a mixed nature (types “A + B”, “A + C”

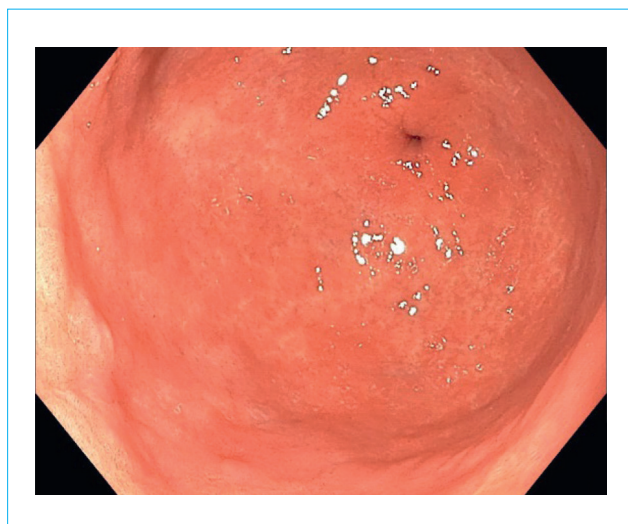


Figure 2. Atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach (white light examination)

Рисунок 2. Атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (осмотр в белом свете)

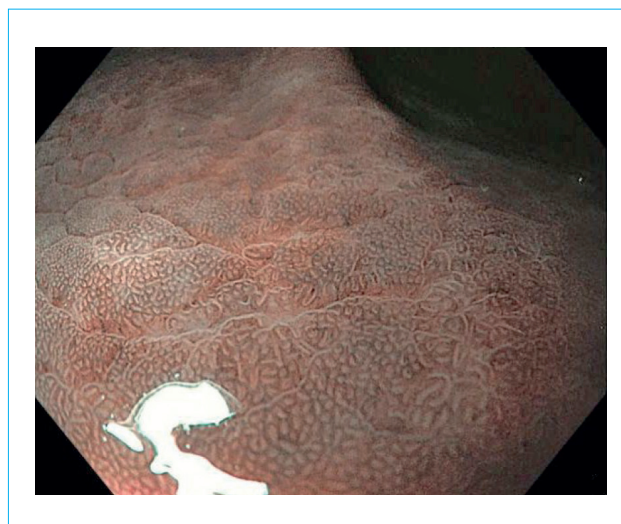


Figure 3. Atrophy of the mucous membrane of the antrum of the stomach (examination in NBI Dual Focus mode)

Рисунок 3. Атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

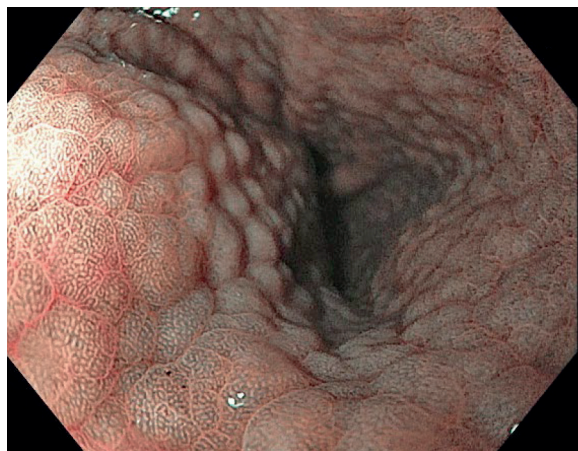


Figure 4. Dilated and elongated pits of the epithelium of the mucous membrane of the body of the stomach (examination in NBI Dual Focus mode)

Рисунок 4. Расширенные и удлиненные ямки эпителия слизистой оболочки тела желудка (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

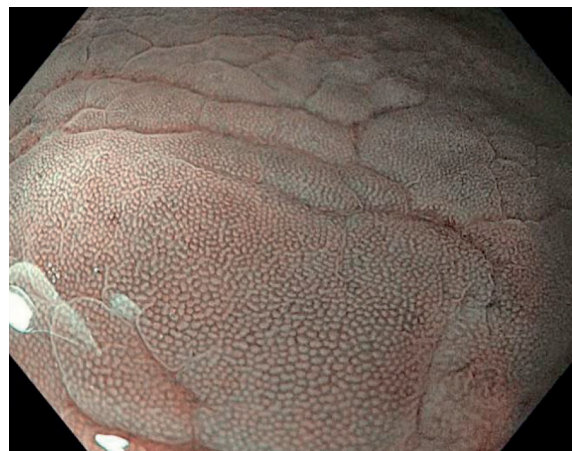


Figure 5. Whitish rims around the pits (examination in NBI Dual Focus mode)

Рисунок 5. Белесоватые венчики вокруг ямок (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

Table 6. Endoscopic findings during EDG in the examined individuals in cases classified by the conclusion of the GastroSoft™ program into the category “Atrophic gastritis of the body of the stomach due to an autoimmune disease or previous *H. pylori* infection”

Таблица 6. Эндоскопические находки при ЭДГС у обследованных лиц в случаях, отнесенных заключением программы GastroSoft™ к категории «Атрофический гастрит тела желудка вследствие аутоиммунного заболевания или перенесенной инфекции *H. pylori*»

No. / №	Atrophy Атрофия	Type of gastritis (ABC) Тип гастрита (ABC)	K-T* atrophy К-Т* атрофия	EGA atrophy ЕГА атрофия
1	Yes Да	A + C	n/st** н/ст**	n/st н/ст
2	Yes Да	B	O3	III
3	Yes Да	B + C	O2	III
4	Yes Да	A + B + C	n/st н/ст	n/st н/ст
5	Yes Да	A + B	n/st н/ст	n/st н/ст
6	Yes Да	A + B	n/st н/ст	n/st н/ст
7	Yes Да	B + C	C2	I

Note: * — atrophy according to K. Kimura, T. Takemoto; ** — not staged.

Примечание: * — атрофия по К. Kimura, Т. Takemoto; ** — не стадируется.

or “A + B + C” according to the classification of R.G. Strickland and J.R. Mackay), that is there were atrophic changes in the mucous membrane that were regarded as pangastritis with damage to the body and antrum of the stomach, and atrophy in the stomach body had autoimmune genesis. It should be noted that autoimmune gastritis (type A) is not recommended to be staged on the EGA scale, since the patterns

of atrophy in such situations do not meet the Kimura — Takemoto criteria. In the two remaining patients, atrophy spread from the antrum of the stomach to the body of the stomach and was quite pronounced (O2 and O3, according to the Kimura — Takemoto classification, Grade III — on the EGA scale). In our opinion, endoscopic examination using expert-class equipment makes it possible to differentiate atrophy of the

Table 7. Results of “GastroPanel®” tests in the Subject No. 1**Таблица 7.** Результаты тестов «ГастроПанели®» у обследуемой № 1

Marker / Маркер	Level / Уровень	Norm / Норма
Pepsinogen I (PGI) Пепсиноген I (PGI)	< 10 µg/L < 10 мкг/л	30–160 µg/L 30–160 мкг/л
Pepsinogen II (PGII) Пепсиноген II (PGII)	10.6 µg/L 10,6 мкг/л	3–15 µg/L 3–15 мкг/л
PGI/PGII	0.9	3–20
Gastrin-17b (G-17b) Гастрин-17b (G-17b)	> 30.0 pmol/L > 30,0 пмоль/л	1–7 pmol/L 1–7 пмоль/л
Antibodies to <i>H. pylori</i> Антитела к <i>H. pylori</i>	< 15 EIU	< 30 EIU

stomach body due to the autoimmune process and *H. pylori*. Thus, atrophy in type A gastritis will be most pronounced in the body of the stomach along large curvature, while in type B gastritis with widespread atrophy, these changes will prevail along small curvature.

The following clinical observation corresponds to the described data. Female subject No. 1, 50 years old, underwent “GastroPanel®” tests as part of noninvasive screening of precancerous changes in the gastric mucosa. According to the results obtained, the woman has a reduced PGI, a reduced PGI/PGII ratio and an increased G-17b level (Table 7).

The data indicate the presence of atrophy of the mucous membrane of the proximal parts of the stomach either as a result of autoimmune gastritis (which is more likely) or as a result

of a past *H. pylori* infection. An increased level of G-17b indicates a decrease in the secretory activity of the stomach, which is more typical for atrophic gastritis of autoimmune origin.

The employee underwent an endoscopy, which revealed pronounced atrophy of the stomach body — thinning of the mucous membrane of the bottom and body of the stomach (Fig. 6), when examined in the NBI Dual Focus mode, whitish areas of mucosal atrophy devoid of pits were visualized (Fig. 7). The mucous membrane of the antrum corresponded to the norm, examined both in white light and in the narrow-spectrum mode. Also, typical signs of *H. pylori* contamination were not detected. Based on the data obtained during endoscopic examination, the picture of chronic atrophic gastritis of autoimmune origin was not in doubt.

**Figure 6.** Atrophy of the mucous membrane of the proximal parts of the stomach (white light examination)

Рисунок 6. Атрофия слизистой оболочки проксимальных отделов желудка (осмотр в белом свете)

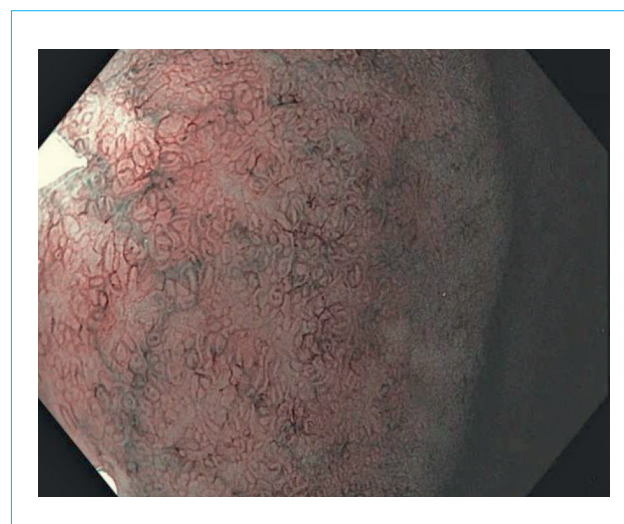
**Figure 7.** Atrophy of the mucous membrane of the proximal parts of the stomach (examination in NBI Dual Focus mode)

Рисунок 7. Атрофия слизистой оболочки проксимальных отделов желудка (осмотр в режиме NBI Dual Focus)

Discussion

This study presents the results of screening of employees of three branches of National Medical Research Radiological Centre, carried out using “GastroPanel®” tests and aimed at detecting cases of *H. pylori* infection, various variants of atrophic gastritis and functional disorders in the stomach (hypo- and hyperacid conditions). The research included 434 participants, including 13 family members.

The peculiarity of the study was the absence of age restrictions and the presence of any gastroenterological symptoms. Therefore, the screening was of an “opportunistic” nature, as part of a voluntary medical examination “at the workplace”.

All participants of the program were over 25 years old, the median age was 49 years, the distribution of subjects by age corresponded to that of all employees of the Center. Consequently, employees of all age groups responded equally to the offer to participate in the screening. At the same time, it should be noted that the number of men among examined persons turned out to be almost 6 times less than that one of women (1:5.9) even though among all employees of the Center this ratio was 1:3.1. For the preparation of programs of this type it is important to consider that men are less eager to undergo examination, taking into account that stomach cancer occurs with equal frequency in men and women [1].

The absence of secretion disorders, *H. pylori* and atrophic gastritis in general was detected in 23.3 % of cases, hyperacid condition — in 18.4 % (in the youngest group, median — 43 years), and hypoacid condition — in 5.2 % of cases (in the older age group, median — 55 years). These disorders are functional, and, as a result, are a variant of the norm (within the framework of conditions detected by the “GastroPanel®”). Consequently, the conditional norm was generally detected in 46.9 % of the observations. This is twice the number of cases of the conditional norm (21.7 %) established during the examination of the asymptomatic population of St. Petersburg in 2016 [23]. The cited work presents data from a survey of 918 people (646 women and 272 men) aged 26–83 years (mean age — 51.8 years). According to formal criteria, our study and the study performed in St. Petersburg included a similar contingent of participants, with the difference that we did not impose such a restriction on participation as the absence of symptoms of diseases of the gastrointestinal tract. It cannot be excluded that the lower frequency of stomach disorders in medical staff that we have identified is associated

with more careful observance of sanitary standards and proper nutrition of their diet than in general population.

Among the staff of the Center, an increased level of antibodies to *H. pylori* (indirectly indicating infection of the gastric mucosa) was found in 43.3 % of the surveyed, which is close to the indicators of such countries as Great Britain (35.3 %), Germany (35.3 %), the USA (35.6 %) [30]. According to the meta-analysis of publications for 1970–2016, the infection rate in Russia was higher than 80 % [30]. The high level of *H. pylori* infection (80–90 %) in different regions of Russia is confirmed by Russian publications [6–10, 23]. In the above-cited publication L.D. Roman et al. [23] on the results of a survey of the population of St. Petersburg, an increased level of antibodies to *H. pylori* was detected in 76.7 % of the surveyed.

It is recognized that the infection rate is related to hygiene standards. Probably, lower infection rates among the Center’s staff are associated with a more responsible approach to hygiene in the medical community and in everyday life compared with the common Russian population. On the other hand, it cannot be excluded that the relatively low *H. pylori* infection rate in the staff of the Center is comparable to the general trend of decreasing *H. pylori* prevalence in Russia [11]. At the same time, in this aspect, the publication of N.V. Bakulina et al. [16] is of particular interest, which provides the results of an examination of 1,154 doctors from 14 regions of Russia using a ¹³C urease (“respiratory”) test for the presence of *H. pylori*. The authors found that the infection rate of doctors increases with age (> 30 years — 45.2 %; 51–60 years — 60–65 %) and correlates with work experience. Similar foreign publications [18] demonstrate that the incidence of infection depends on the medical specialty: it is maximal in endoscopists and high in surgeons, hematologists, gastroenterologists, and is the lowest in therapists.

The focus of this study is to identify atrophic gastritis as a precancerous disease. Approximately 10 % of *H. pylori* infected patients develop chronic atrophic gastritis and 1–5 % of them develop intestinal type of gastric cancer [20, 31]. According to the results of the “GastroPanel®”, atrophic gastritis in the stomach body was detected in 4.8 % of observations (21/434) in the older age group (median age — 59 years), in the antrum (or increased secretion of hydrochloric acid) — also in 4.8 % (median age — 52 years). These figures are more than 10 times higher than those obtained using the “GastroPanel®” and published

in the meta-analysis by K. Syrjänen [32]: chronic atrophic gastritis of the stomach body was detected in 0.3 % of observations, of the antrum — in 0.2 %. However, in the cited study [32], screening was performed in an asymptomatic population. At the same time, L.D. Roman et al. [23] according to the conclusion of the “GastroPanel®” revealed atrophic gastritis of the stomach body in 7.5 % of the examined Russians, pangastritis — in 1 % and atrophic gastritis of the antrum — in 2.3 %. We believe that the higher percentage of atrophic gastritis that we identified (in comparison with the meta-analysis data presented in [32]) is due to at least two reasons: inclusion in the study regardless of the presence of gastroenterological symptoms and the awareness of some of the people who took part in screening about the presence of atrophic gastritis according to a previously performed upper endoscopy.

The results of the targeted follow-up examination — upper endoscopy using expert class endoscopic equipment — were analyzed for employees of one of the branches of the Center (P. Herzen Moscow Oncology Research Institute). Of the 15 people in which atrophic gastritis in

the antrum was suspected (or increased secretion of hydrochloric acid), according to the results of the “GastroPanel®”, an endoscopic examination was performed in 10 persons. Atrophic gastritis of the antrum was confirmed in 6 out of 10 cases (in two of them, atrophy spread to the body of the stomach and was regarded as severe). In 4 out of 6 cases, it was newly diagnosed. Of the 11 people with the conclusion of the “GastroPanel®” “Atrophic gastritis of the body of the stomach”, an endoscopic examination was performed in 7 persons, and in all these cases the diagnosis was confirmed, in two of them severe atrophic pangastritis was diagnosed. All the examined patients from this group were diagnosed for the first time.

Conclusion

“GastroPanel®” has confirmed its high importance in detecting *H. pylori* infection and precancerous atrophic changes in the gastric mucosa. Considering the occupational risks of infection for medical workers, we consider it not only appropriate but also necessary to conduct such screening without selecting an asymptomatic population.

References / Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2021 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. (eds). Condition of the oncological help to the population of Russia in 2022. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.)].
- Conti C.B., Agnesi S., Scaravaglio M., Masseria P., Dinelli M.E., Oldani M., et al. Early gastric cancer: Update on prevention, diagnosis and treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2149. DOI: 10.3390/ijerph20032149
- Moss S.F. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;3(2):183–91. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001
- Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгуплин 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.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Shenguplin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Mainstream and innovations (Literature review and resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association on May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
- Девятко А.О., Носкова Т.А., Шевченко Н.В. Опыт применения тестовой системы «GASTROPANEL» при проведении диспансеризации работников ОАО «РЖД». *Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием «Профессия и здоровье»*. Владивосток: НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ); 2021:173–6. [Devyatko A.O., Noskova T.A., Shevchenko N.V. Experience of using the test system «GASTROPANEL» in the preventive medical examination of workforce in JSC RZD. *Materialy 16-go Rossijskogo Nacional'nogo Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem “Professija i zdorov’e”*. Vladivostok: NPO Association of Physicians and Specialists in Occupational Medicine (AMT); 2021:173–6. (In Russ.)]. DOI: 10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-173-176
- Бессонов П.П., Бессонова Н.Г., Кривошапкин Б.А. Вопросы факторов риска атрофического гастрита у жителей Якутии. *MEDICUS*. 2019;2(26):22–8. [Bessonov P.P., Bessonova N.G., Krivoshapkin B.A. The issues of risk factors of atrophic gastritis among residents of Yakutia. *MEDICUS*. 2019;2(26):22–8. (In Russ.)].
- Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Алешкина А.В. и др. Полиморфизм гена *il1b* в сибирской популяции ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*

- гуя. 2017;9(145):10–7. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Alyoshkina A.V., et al. IL1B polymorphism is associated with an increased risk of gastric cancer in the population of Western Siberia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;9(145):10–7. (In Russ.)].
10. Русаков Н.В., Бобровницкий И.П., Герман С.В., Русакова Е.В. Актуальные гигиенические и эпидемиологические проблемы хеликобактериозов. *Гигиена и санитария*. 2018;97(12):1179–83. [Rusakov N.V., Bobrovnickiy I.P., German S.V., Rusakova E.V. Actual hygienic and epidemiological problems of helicobacteriosis. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(12):1179–83. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1179-1183
 11. 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
 12. Лузина Е.В., Дутова А.А., Лазебник Л.Б., Ларева Н.В. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у медицинских работников. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;3:28–40. [Luzina E.V., Dutova A.A., Lazebnik L.B., Lareva N.V. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in healthcare workers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;3:28–40. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-28-40
 13. Kheyre H., Morais S., Ferro A., Costa A.R., Norton P., Lunet N., et al. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(6):657–74. DOI: 10.1007/s00420-018-1315-6
 14. Mastromarino P., Conti C., Donato K., Strappini P.M., Cattaruzza M.S., Orsi G.B. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? *J Hosp Infect*. 2005;60(3):261–8. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.12.019
 15. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–9. [Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhijsky V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to the ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49
 16. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):20–4. [Bakulina N.V., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Ilchishina T.A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;148(12):20–4. (In Russ.)].
 17. Peters C., Schablon A., Harling M., Wohler C., Costa J.T., Nienhaus A. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infect Dis*. 2011;11:154. DOI: 10.1186/1471-2334-11-154
 18. Makristathis A., Hirschl A.M., Mégraud F., Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12641. DOI: 10.1111/hel.12641
 19. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Feng R.E., et al.; China Gastric Cancer Study Group. *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
 20. Loo A., Dumitrascu D.L. *Helicobacter pylori* infection, gastric cancer and Gastropanel. *Rom J Intern Med*. 2016;54(3):151–6. DOI: 10.1515/rjim-2016-0025
 21. Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., Sillakivi T., Sipponen P., Härkönen M., et al. GastroPanel® biomarker assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–104. DOI: 10.21873/anticancer.13218
 22. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J., Sipponen P., Nyhlin H., Talley N.J., et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(12):1448–55. DOI: 10.1080/00365520802273025
 23. Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O.A., Araslanova E.I., Eklund C., Hendolin P., et al. Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis in a population-based screening with serum biomarker panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res*. 2016;36(8):4129–38.
 24. Misiewicz J.J. The Sydney system: A new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):207–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x
 25. Saka A., Yagi K., Nimura S. OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig Endosc*. 2015;27(7):734–41. DOI: 10.1111/den.12483
 26. Strickland R.G., Mackay I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*. 1973;5(18):426–40. DOI: 10.1007/BF01071995
 27. Kimura K., Satoh K., Ido K., Taniguchi Y., Takimoto T., Takemoto T. Gastritis in the Japanese stomach. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;214:17–20; discussion: 21–3. DOI: 10.3109/00365529609094509
 28. Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. *Gut Liver*. 2017;11(5):612–9. DOI: 10.5009/gnl16488
 29. Rugge M., Sugano K., Sacch D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An update in 2020. *Curr Treat Options Gastro*. 2020;3(18):488–503. DOI: 10.1007/s11938-020-00298-8
 30. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
 31. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему. *РМЖ*. 2016;11:673–7. [Evsytina Yu.V. Eradication of *H. pylori*: A modern look at an old problem. *RMJ*. 2016;11:673–7. (In Russ.)].
 32. Syrjänen K. A panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5133–44. DOI: 10.21873/anticancer.11083

Information about the authors

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Education, Chief Oncologist of the Russian Federation; General Director, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.

Сведения об авторах

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, главный онколог РФ; генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Contact information: kaprin@mail.ru;
249036, Obninsk, Koroleva str., 4,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Natalia S. Sergeeva* — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: prognoz.01@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Igor I. Alentov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: igoralentov@gmail.com;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Olga K. Yutsevich — Junior Researcher at the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: o.yutsevitch@yandex.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-9853>

Valeriia I. Ryabtseva — Clinical Resident at the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: valeryappv@gmail.com;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-7695>

Guzel F. Minibaeva — Clinical Resident at the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: guzelya.minibaeva@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6457-8292>

Контактная информация: kaprin@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Сергеева Наталья Сергеевна* — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prognoz.01@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Алентов Игорь Игоревич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igoralentov@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Юцевич Ольга Константиновна — младший научный сотрудник отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: o.yutsevitch@yandex.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-9853>

Рябцева Валерия Игоревна — клинический ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valeryappv@gmail.com;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-7695>

Минибеева Гузель Фаритовна — клинический ординатор отдела эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: guzelya.minibaeva@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6457-8292>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Nina V. Marshutina — Cand. Sci. (Biol.), Researcher at the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: nin.mars@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Tatiana A. Karmakova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Department of Prediction of the Effectiveness of Conservative Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: kalmar123@yandex.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Маршутина Нина Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nin.mars@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Кармакова Татьяна Анатольевна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kalmar123@yandex.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Submitted: 08.11.2023 Accepted: 06.02.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 08.11.2023 Принята: 06.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024



Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ

Е.А. Куприянова¹, М.И. Маркелова¹, Э.А. Зиятдинова¹, Д.Д. Сафина¹,
А.Г. Сафин¹, И.М. Алиева¹, Р.К. Залялов¹, Р.А. Абдулхаков², Т.В. Григорьева¹,
С.Р. Абдулхаков^{1,2*}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

Цель исследования: оценить состав микробиоты слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с симптомами диспепсии. Проанализировано по два образца слизистой оболочки желудка каждого пациента — из тела и антрального отдела. В полученных биоптатах определяли наличие инфекции *H. pylori* методом ПЦР, проводили выделение РНК и подготовку библиотек для метатранскриптомного анализа гена *16S rRNA*. Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, США).

Результаты. В группе *H. pylori*-положительных пациентов выявлено снижение видового разнообразия на фоне преобладания бактерий вида *Helicobacter pylori*, что было подтверждено с помощью индекса Шеннона, среднее значение которого составило 3,6 в группе *H. pylori*-положительных и 5,4 в группе *H. pylori*-отрицательных пациентов. В случае отсутствия *H. pylori* наблюдали увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. Уровень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка варьирует в антральном отделе и теле желудка, в отдельных случаях достигая разницы в 3,5 раза. При сравнении представленности других бактерий в теле и антральном отделе желудка статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы. Состав микробиоты желудка существенно отличается в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. Наличие *H. pylori* сопровождается снижением видового разнообразия бактерий с преобладанием в составе желудочного микробиома *H. pylori*.

Ключевые слова: *H. pylori*, диспепсия, микробиота желудка, метатранскриптом, секвенирование *16S rRNA*

Финансирование: работа выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» за счет средств субсидии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по проекту № FZSM-2023-0013 государственного задания Казанского федерального университета.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Куприянова Е.А., Маркелова М.И., Зиятдинова Э.А., Сафина Д.Д., Сафин А.Г., Алиева И.М., Залялов Р.К., Абдулхаков Р.А., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р. Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):72–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82>

Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis

Elena A. Kupriyanova¹, Maria I. Markelova¹, Elvira A. Ziyatdinova¹, Dilyara D. Safina¹, Airat G. Safin¹, Ilmira M. Alieva¹,
Ramil K. Zalyalov¹, Rustam A. Abdulkhakov², Tatiana V. Grigoryeva¹, Sayar R. Abdulkhakov^{1,2*}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Aim: to assess the composition of the microbiota of the mucous membrane of the body and the antrum of the stomach.

Materials and methods. Sixty patients with dyspeptic symptoms were included into the study. Two biopsy samples of the gastric mucosa (from the body of the stomach and the antrum) were obtained from each patient. The presence of *H. pylori* infection was confirmed by PCR; RNA was isolated and then libraries were prepared for metatranscriptomic analysis of the *16S rRNA* gene. Sequencing was performed on MiSeq (Illumina, USA) using MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, USA).

Results. The bacterial diversity decreases with the predominance of *Helicobacter pylori* species in *H. pylori*-positive patients. These results were confirmed by the Shannon index, the average value of which was 3.6 in the *H. pylori*-positive group and 5.4 in the *H. pylori*-negative group. In *H. pylori*-negative patients an increase in the represen-

tation of *Streptococcus*, *Prevotella* and *Alloprevotella* genera was observed. The level of *H. pylori* contamination of the gastric mucosa varies in the antrum and body of the stomach, in some cases reaching a 3.5-fold difference. Representation of other bacteria in the body and antrum of the stomach does not differ significantly.

Conclusion. The bacterial composition of the stomach is dependent on the presence of *H. pylori*. *H. pylori* leads to the decrease of the bacterial diversity with the predominance of *H. pylori* in gastric microbiome.

Keywords: *H. pylori*, dyspepsia, gastric microbiota, metatranscriptome, 16S rRNA sequencing

Financial support: this work was carried out within the framework of the "Priority-2030" strategic academic leadership program with subsidies from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under project No. FZSM-2023-0013 of the state assignment of the Kazan Federal University.

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

For citation: Kupriyanova E.A., Markelova M.I., Ziyatdinova E.A., Safina D.D., Safin A.G., Alieva I.M., Zalyalov R.K., Abdulkhakov R.A., Grigoryeva T.V., Abdulkhakov S.R. Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):72–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82>

Введение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит около 10^{14} микробных клеток [1]. При этом микроорганизмы представлены в ЖКТ неравномерно, их количество и разнообразие увеличивается от проксимальных к дистальным отделам ЖКТ, где их содержание является максимальным [2].

На протяжении длительного периода считалось, что желудок является стерильным органом, а слизистая оболочка желудка непригодна для микроорганизмов. Открытие в 1982 г. бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и дальнейшие исследования с использованием современных методов молекулярной биологии опровергли предыдущие представления о стерильности желудка и подтвердили, что вид *H. pylori* является не единственным, способным выжить в кислой среде желудка, а определенные анатомические особенности органа формируют внутри него уникальный бактериальный состав, отличный от других отделов пищеварительного тракта [3].

В настоящее время доказано, что инфекция *H. pylori* может приводить к хроническим воспалительным изменениям слизистой оболочки желудка, а в дальнейшем — к развитию предраковых изменений слизистой оболочки: атрофии, кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии (дисплазии), известных как каскад Correa [4]. В связи с этим еще в 1994 г. бактерия *H. pylori* была отнесена Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IACR) Всемирной организации здравоохранения к канцерогенам первой группы [5].

Однако на сегодня известно, что и другие виды бактерий, помимо *H. pylori*, могут провоцировать развитие хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и даже способствовать развитию рака желудка [6]. Вместе с тем остается малоизученным взаимное влияние *H. pylori* и других представителей микробиоты желудка. Предположительно именно эти взаимоотношения в рамках микробного сообщества желудка могут

обуславливать развитие патологических изменений слизистой оболочки и, возможно, способствовать прогрессированию имеющихся заболеваний желудка. Учитывая морфологические и функциональные, в том числе обусловленные продукцией соляной кислоты, особенности различных отделов желудка, очевидно, что микробный состав в разных отделах желудка может отличаться. Это, в свою очередь, и объясняет необходимость забора биоптатов из антрального отдела и тела желудка при проведении диагностики инфекции *H. pylori* с использованием быстрого уреазного теста.

Цель данного исследования — оценка состава микробиоты слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

Материалы и методы

Образцы биологического материала

В исследование были включены пациенты, обратившиеся с диспепсическими жалобами к терапевту и/или гастроэнтерологу Медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и прошедшие эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Отбор пациентов в исследование проводили в соответствии с разработанными критериями включения/невключения.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; наличие диспепсических симптомов; отсутствие в анамнезе эрадикационной терапии *H. pylori*; добровольное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденное подписанием формы информированного согласия. **Критерии не включения:** наличие полипов или злокачественного новообразования желудка, выявленное по результатам ЭГДС; наличие в анамнезе сопутствующих состояний и заболеваний, которые могут привести к выраженным изменениям состава микробиоты ЖКТ (воспалительных заболеваний кишечника, синдрома мальабсорбции); наличие ожирения; прием некоторых лекарственных средств (иммуносупрессивные препараты, цитостатики, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, пребиотики, пробиотики, регулярный прием ингибиторов

протонной помпы, висмута трикалия дицитрата, нестероидных противовоспалительных препаратов) в течение трех месяцев до момента включения в исследование.

При ЭГДС всем пациентам проводили забор не менее двух биоптатов из антрального отдела и тела желудка.

Всего в исследование были включены 60 пациентов: 49 женщин и 21 мужчина в возрасте от 24 до 67 лет. Было получено 120 биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Все образцы хранились в стабилизационном растворе RNA later при температуре -80°C .

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 20 от 27.12.2019 г.).

Выделение РНК

Биоптаты слизистой оболочки желудка, хранившиеся в растворе RNA later, размораживали при комнатной температуре. Затем кусочки ткани переносили в пробирки, содержащие смесь 790 мкл реагента TRIzol (Thermo Fisher, США), 10 мкл гликогена, 300 мг стеклянных шариков размером 0,1 мм и один керамический шарик размером 6,35 мм, и гомогенизировали на приборе FastPrep 24 (MP Biomedicals, США) до получения однородного раствора. Дальнейшее выделение проводили по протоколу, рекомендованному производителем, с небольшими модификациями. Добавляли 160 мкл хлороформа, тщательно перемешивали и инкубировали 3 мин при комнатной температуре. Затем смесь центрифугировали 15 мин при скорости 12 000 g и температуре 4°C . Верхнюю водную фазу переносили в чистую пробирку, добавляли 400 мкл изопропилового спирта, перемешивали и оставляли инкубироваться при температуре -20°C в течение часа. Затем образцы центрифугировали 10 мин при скорости 12 000 g и температуре 4°C , супернатант отбирали, а полученный осадок трижды промывали 800 мкл 75%-ого этанола, центрифугуя 5 мин при скорости 7500 g. Остатки этанола затем отбирали и осадок просушивали в течение 5 мин, после чего растворяли в 50 мкл воды. Выделенную РНК хранили при температуре -80°C . Концентрации нуклеиновых кислот были измерены на флуориметре Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием наборов реагентов Qubit RNA HS Assay Kit.

Секвенирование ДНК-библиотек

С выделенной РНК проводили обратную транскрипцию с помощью обратной транскриптазы RNAscribe («Биолабмикс», Россия) для получения кДНК. Данный шаг был необходим для того, чтобы охарактеризовать только метаболически активную часть микробиоты. Для подготовки библиотек с полученной кДНК проводили ПЦР с праймерами к *16S pPHK* (вариабельный участок V3–V4). Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием

набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, США).

Анализ данных

В результате секвенирования были получены последовательности региона V3–V4 *16S pPHK* в формате fastq для каждого образца. После предварительной фильтрации ридов по качеству, тримминга служебных последовательностей и удаления химерных сиквентов риды были проанализированы с использованием метагеномного пайплайна QIIME (v. 2). Таксономический состав микробного сообщества оценивали путем присваивания ридам операционных таксономических единиц (operational taxonomic units, OTU). Для этих целей использовали базу референсных последовательностей GreenGenes2. Для оценки метагеномного разнообразия вычисляли индекс Шеннона. Статистическую обработку материала исследования проводили при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corp., США).

Результаты

Всего в исследование было включено 120 парных биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, полученных от 60 пациентов. Однако 28 биообразцов от 14 пациентов были исключены из дальнейшего анализа в связи с малым количеством материала, недостаточным для секвенирования.

На основании данных эндоскопического исследования у 65 % пациентов, включенных в анализ, были выявлены эндоскопические признаки хронического неактивного гастрита без признаков атрофии слизистой оболочки; меньшую часть (33 %) составили пациенты с признаками острого эрозивного гастрита; у одного пациента были выявлены эндоскопические признаки язвенной болезни желудка в стадии обострения.

Общий бактериальный состав слизистой оболочки желудка

Полученные в ходе секвенирования данные были проанализированы в программной среде QIIME2 и базе данных Greengenes2. Таксономический анализ выявленных OTU показывает, что доминирующими классами в слизистой оболочке желудка у включенных в исследование пациентов являются *Campylobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* и *Gammaproteobacteria* – 20,4, 20,3, 15 и 11,2 % соответственно (рис. 1). Оставшиеся классы бактерий, содержание которых в исследуемых образцах составляет 3 % и менее, представлены *Clostridia*, *Alphaproteobacteria*, *Fusobacteria*, *Negativicutes*. Около 17 % от общих метатранскриптомных данных представляют собой мало представленные (< 1 %) и неидентифицированные классы бактерий.

Более детальный анализ образцов кДНК, подвергнутых секвенированию, позволил определить бактериальный состав биоптатов желудка вплоть

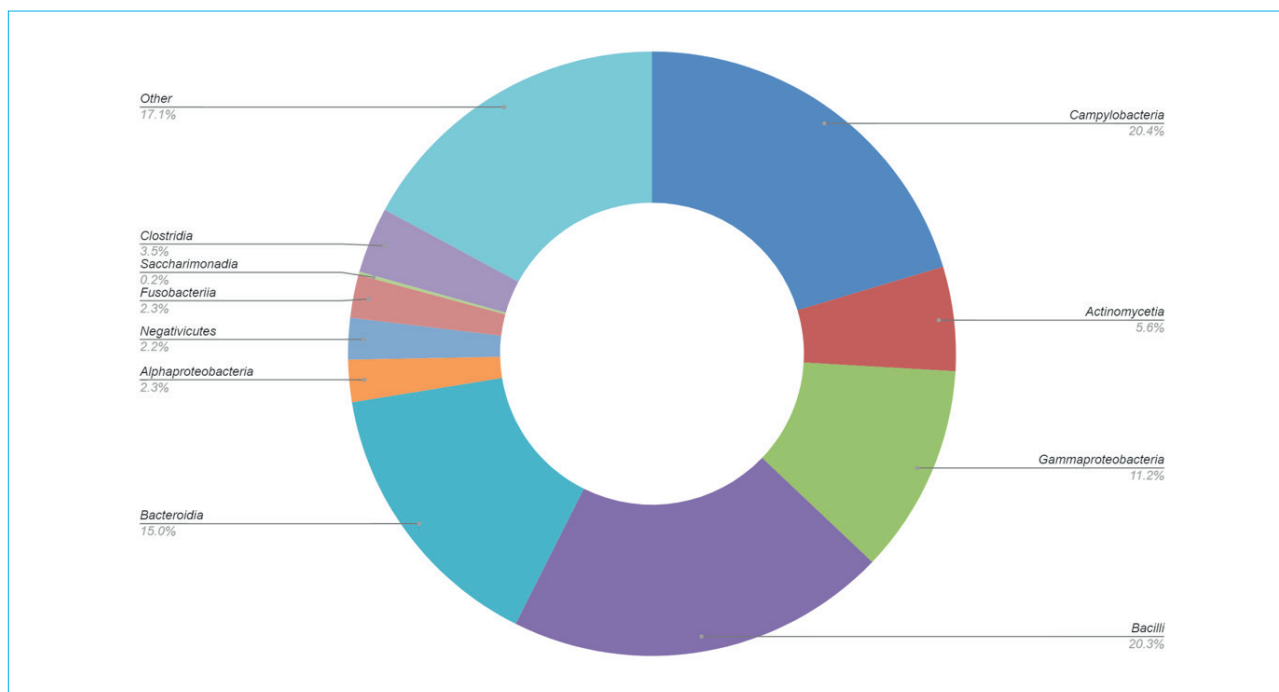


Рисунок 1. Представленность основных классов бактерий в биоптатах слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка

Figure 1. Representation of the main classes of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach

до рода и, в некоторых случаях, вида бактерий (рис. 2, 3). При сравнении двух точек забора биоптатов слизистой оболочки (тело и антральный отдел) доминирующая часть бактериального сообщества остается неизменной: преобладают представители родов *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. Помимо доминирующих представителей, микробиота желудка включает бактерии родов *Veillonella*, *Gemella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas* и *Lawsonella*.

Бактериальный состав микробиоты слизистой оболочки желудка у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов

В группу *H. pylori*-положительных по результатам секвенирования были отнесены все пациенты, биообразцы слизистой оболочки желудка которых (хотя бы один из отделов — тело или антральный отдел) содержали более 2 % бактерий *H. pylori* в составе микробиома. Таким образом, статус *H. pylori*-положительных получили образцы 20 пациентов из 46 (43,47 %).

У большинства *H. pylori*-положительных пациентов было обнаружено значительное (до 90 %) доминирование бактерий рода *Helicobacter* (рис. 4). В меньшей степени были представлены бактерии рода *Streptococcus*, в частности вид *Streptococcus vestibularis*, а также родов *Prevotella* и *Alloprevotella*. В случае отсутствия инфекции *H. pylori* (рис. 5) было обнаружено увеличение представленности бактерий родов

Streptococcus (40,1 % vs. 15,2 %), *Prevotella* (3,8 % vs. 1,7 %) и *Alloprevotella* (6 % vs. 1,9 %), а также присутствие в большем количестве бактерий родов *Gemella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas*, которые, согласно данным литературы, можно рассматривать в качестве представителей нормальной микробиоты желудка [8].

Снижение видового (таксономического) разнообразия в группе *H. pylori*-положительных пациентов также было подтверждено с помощью индекса Шеннона, среднее значение которого составило 3,6 в группе *H. pylori*-положительных и 5,4 в группе *H. pylori*-отрицательных (рис. 6). Наблюдается взаимосвязь между снижением уровня биоразнообразия и значительным преобладанием в составе микробиоты желудка *H. pylori*-положительных пациентов бактерий *H. pylori*.

Обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки разных отделов желудка

Рекомендации по диагностике инфекции *H. pylori* предполагают необходимость забора биоптатов как из антрального отдела, так и из тела желудка [9]. Это объясняется возможностью колонизации бактерией тела желудка и отсутствием (или обнаружением в меньшем количестве) *H. pylori* в антральном отделе желудка в ряде случаев, например при выраженной атрофии слизистой оболочки антрального отдела. Как видно из рисунка 7, уровень обсемененности бактерией *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела и тела

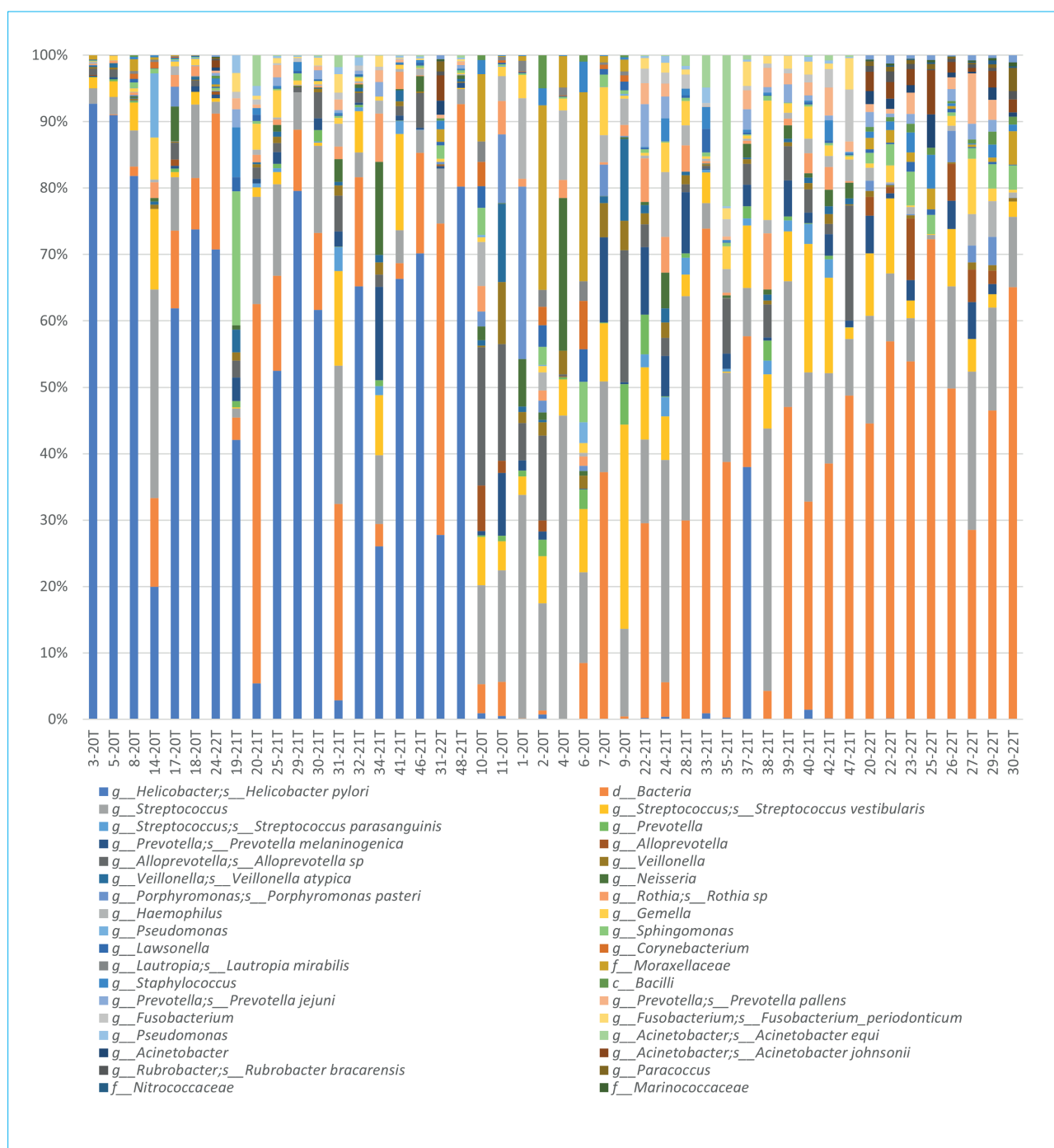


Рисунок 2. Представленность основных родов и видов бактерий в биоптатах слизистой оболочки тела желудка (образцы с 3-20T по 31-22T — *H. pylori*-положительные, с 10-20T по 30-22T — *H. pylori*-отрицательные)

Figure 2. Representation of the main genera and species of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the body of the stomach (samples from 3-20T to 31-22T — *H. pylori*-positive, from 10-20T to 30-22T — *H. pylori*-negative)

желудка значительно отличается у одного и того же пациента. Например, в случае образцов 3-20, 5-20 и 8-20 проценты обсемененности антрального отдела и тела желудка составляют 25 и 87, 33 и 81, 32 и 69% соответственно.

Подобные вариации могут приводить к ложноотрицательным результатам при классическом

тестировании биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка на наличие инфекции *H. pylori* и подтверждают необходимость забора биоптатов для выявления *H. pylori* из двух разных отделов — тела и антрального отдела желудка.

При сравнении представленности других бактерий в теле и антральном отделе желудка статисти-



Рисунок 3. Представленность основных родов и видов бактерий в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка (образцы с 3-20А по 31-22А — *H. pylori*-положительные, с 10-20А по 30-22А — *H. pylori*-отрицательные)

Figure 3. Representation of the main genera and species of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the antrum of the stomach (samples from 3-20A to 31-22A — *H. pylori*-positive, from 10-20A to 30-22A — *H. pylori*-negative)

чески значимых различий выявлено не было как в случае *H. pylori*-положительных, так и у *H. pylori*-отрицательных пациентов.

Обсуждение

В настоящем исследовании был изучен состав микробиоты желудка у пациентов с симптомами диспепсии и различным *H. pylori*-статусом.

Отличительной особенностью данного исследования является то, что наличие *H. pylori* подтвердили при помощи анализа выделенной РНК с применением метода обратной транскрипции. Данный

метод позволяет охарактеризовать метаболически активную часть микробиоты. В настоящей работе было выявлено, что преобладающими в биоптатах желудка являются представители четырех классов бактерий: *Campylobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* и *Gammaproteobacteria*. Согласно данным литературы, данные бактерии являются наиболее часто встречающимися обитателями желудка человека [10]. Результаты настоящего исследования в целом согласуются с результатами аналогичных работ по изучению состава микробиоты желудка, представленными в литературе, в том числе с данными отечественных исследований [6, 11–14]. Однако

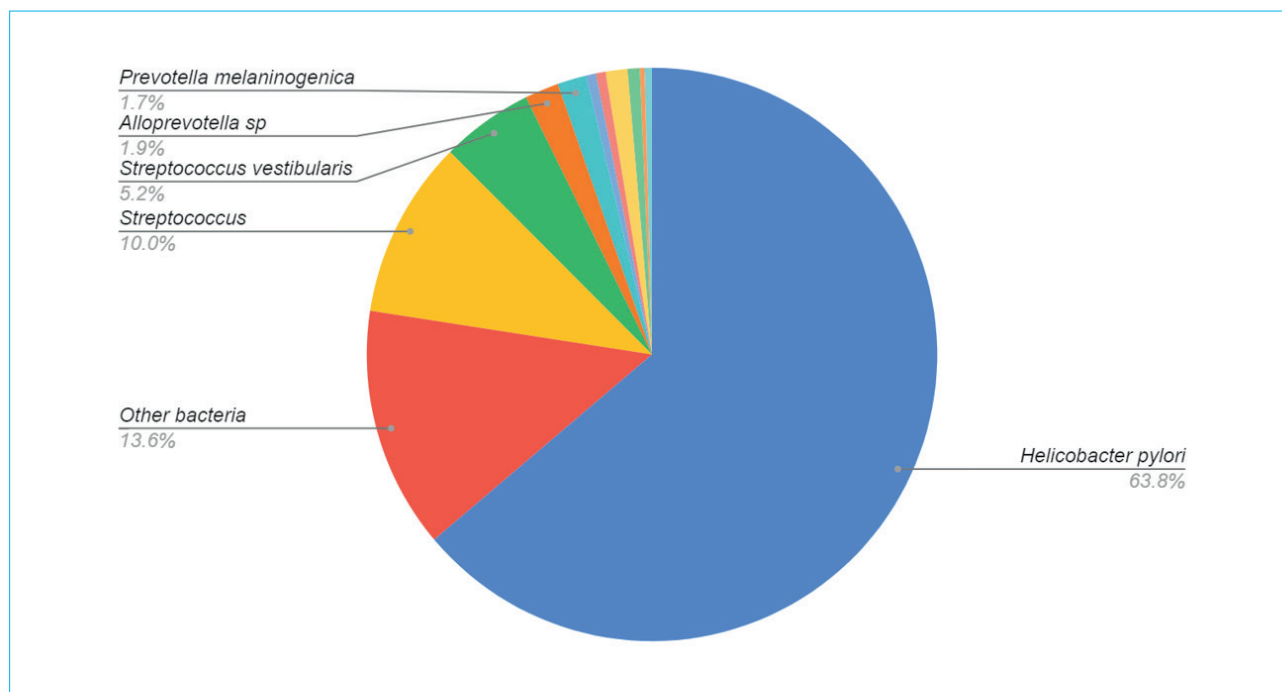


Рисунок 4. Представленность различных родов и видов бактерий в микробиоте желудка *H. pylori*-положительных пациентов

Figure 4. Representation of various genera and species of bacteria in the gastric microbiota of *H. pylori*-positive patients

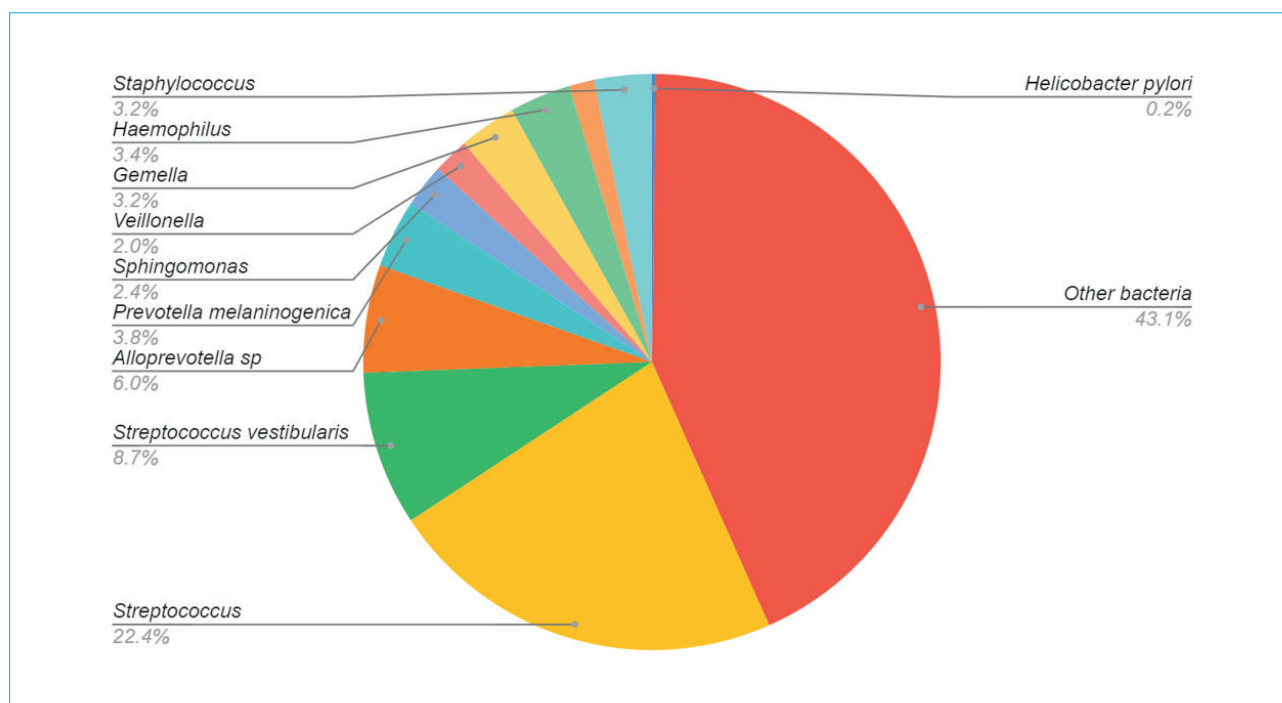


Рисунок 5. Представленность различных родов и видов бактерий в микробиоте желудка *H. pylori*-отрицательных пациентов

Figure 5. Representation of various genera and species of bacteria in the gastric microbiota of *H. pylori*-negative patients

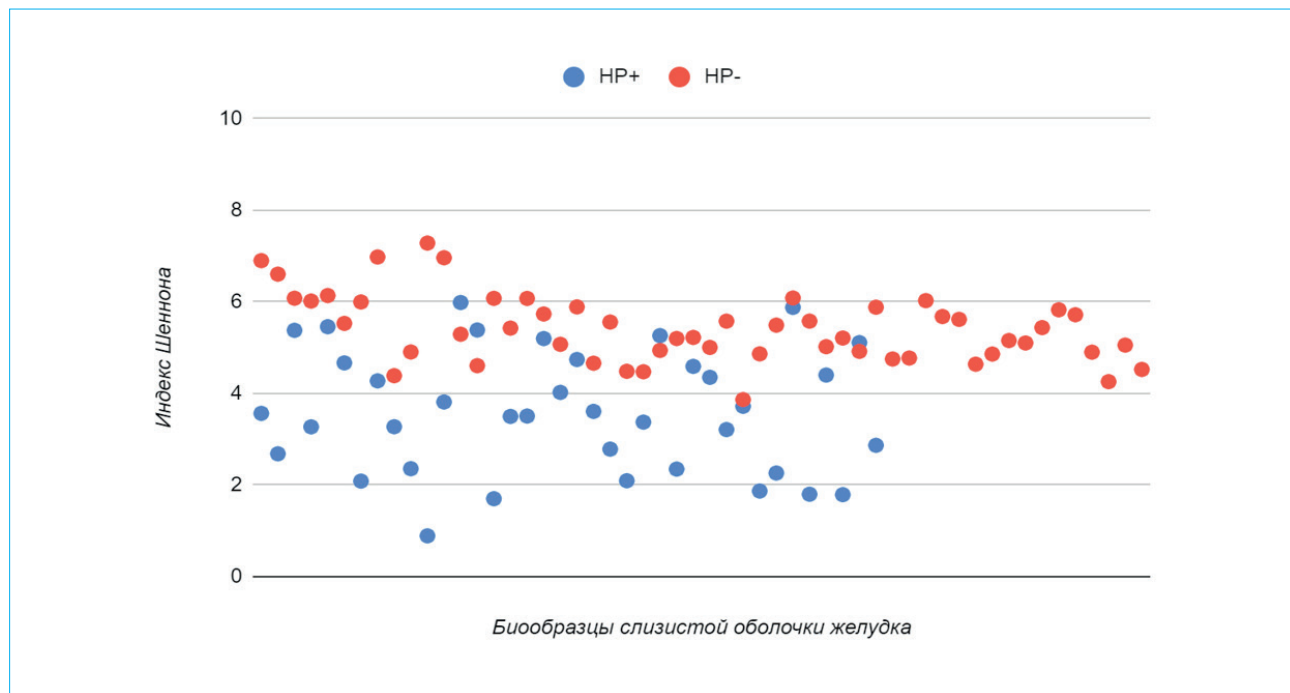


Рисунок 6. Видовое разнообразие микробиоты желудка (индекс Шеннона) в группах *H. pylori*-положительных (HP⁺) и *H. pylori*-отрицательных (HP⁻) пациентов

Figure 6. Species diversity of the gastric microbiota (Shannon index) in the groups of *H. pylori*-positive (HP⁺) and *H. pylori*-negative (HP⁻) patients

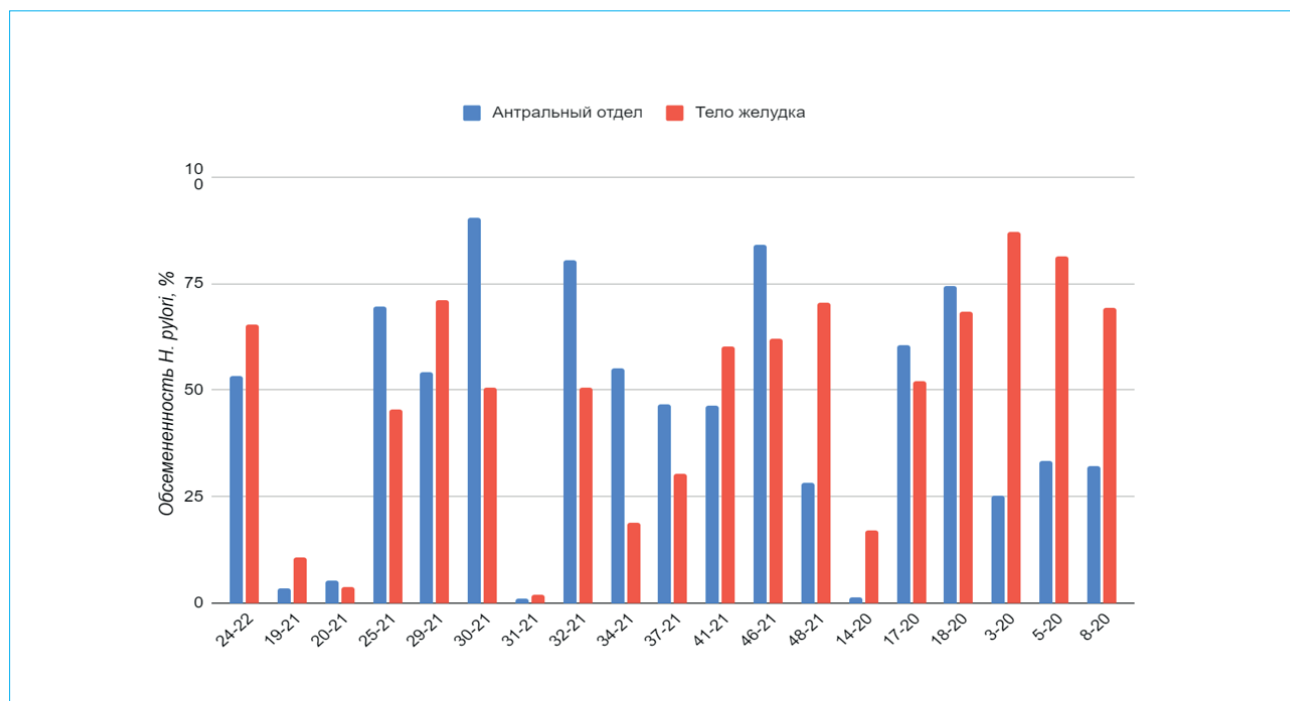


Рисунок 7. Обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка

Figure 7. *H. pylori* contamination of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach

следует отметить, что в перечисленных исследованиях применялись несколько иные методы изучения состава микробиоты желудка — наиболее часто микробиом был изучен на уровне ДНК бактерий при помощи секвенирования гена *16S rRNA*. Таким образом, бактериальный состав желудка на уровне классов бактерий является сходным для подавляющего большинства людей, и различия могут быть более выраженными на уровне семейств и родов. Выявлено, что качественный состав микробиоты желудка как *H. pylori*-отрицательных, так и *H. pylori*-положительных пациентов сопоставим, однако наблюдаются значительные различия в количественном соотношении представителей микробиоты желудка в сравниваемых группах пациентов, что подтверждает результаты, описанные ранее другими исследователями [15–17].

В случае отсутствия инфекции *H. pylori* показано увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. В ранее проведенных исследованиях, посвященных изучению состава микробиоты желудка у пациентов с хроническим гастритом, было показано, что существует значимая отрицательная корреляционная связь между наличием *H. pylori* и долей бактерий рода *Streptococcus*: присутствие *H. pylori* сдерживает рост бактерий рода *Streptococcus*, а у *H. pylori*-отрицательных пациентов их количество увеличивается [18]. Также установлено, что при раке желудка происходит увеличение количества и преобладание бактерий рода *Streptococcus* в слизистой оболочке желудка [19,

20], что существенно отличается от состава бактерий здоровых людей или пациентов с хроническим гастритом [21]. В связи с этим *Streptococcus* рассматривается как потенциальный маркер для прогнозирования развития рака желудка [22], однако данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

В группе *H. pylori*-положительных пациентов наблюдается преобладание бактерий рода *Helicobacter* (до 90 %), что сопровождается значительным снижением видового разнообразия микробного сообщества. Как известно, биоразнообразие является одной из важнейших характеристик микробиоты: чем больше видовое разнообразие микробного сообщества, тем более оно «надежно» и тем более «стабильным» является состав микробного сообщества. Аналогичного рода изменения бактериального состава микробиоты желудка в группе *H. pylori*-положительных пациентов широко описаны в литературе [23–25]. Большинство авторов сходятся во мнении, что снижение видового разнообразия микробиоты желудка, преобладание бактерий рода *Helicobacter* можно рассматривать в качестве дополнительного фактора «агрессии», способствующего развитию и прогрессированию заболеваний желудка.

Обнадеживающим является тот факт, что вышеописанные изменения состава микробиоты желудка на фоне инфекции *H. pylori* являются потенциально обратимыми и эрадикация бактерии может способствовать восстановлению и увеличению биоразнообразия микробного сообщества желудка [26, 27].

Литература / References

1. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: Next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011;5:71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
2. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
3. Petra C.V., Rus A., Dumitrascu D.L. Gastric microbiota: Tracing the culprit. *Clujul Med*. 2017;90(4):369–76. DOI: 10.15386/cjmed-854
4. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
5. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1–241.
6. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., Nelson K.E., Purdom E.A., Franco F., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(3):732–7. DOI: 10.1073/pnas.0506653103
7. Hunt R.H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):121–41. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.009
8. Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A., Hansen R., Kupcinskas J., Rokkas T., et al. Systematic review: Gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(6):582–602. DOI: 10.1111/apt.15650
9. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
10. Doohan D., Rezakitha Y., Waskito L., Vilaichone R., Yamaoka Y., Miftahussurur M. Integrating microbiome, transcriptome and metabolome data to investigate gastric disease pathogenesis: A concise review. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2021;23:e9. DOI: 10.1017/erm.2021.8
11. Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А. и др. 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., et al. 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]
12. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2905–14. DOI: 10.1111/1462-2920.12285
 13. Parks D.H., Chuvochina M., Waite D.W., Rinke C., Skarshewski A., Chaumeil P.A., et al. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nat Biotechnol*. 2018;36(10):996–1004. DOI: 10.1038/nbt.4229
 14. Miao R., Wan C., Wang Z. The relationship of gastric microbiota and *Helicobacter pylori* infection in pediatric population. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12676. DOI: 10.1111/hel.12676
 15. Vasapolli R., Schütte K., Schulz C., Vital M., Schomburg D., Pieper D.H., et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastrointestinal tract of healthy individuals. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1081–92.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.068
 16. Maldonado-Contreras A., Goldfarb K.C., Godoy-Vitorino F., Karaoz U., Contreras M., Blaser M.J., et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J*. 2011;5(4):574–9. DOI: 10.1038/ismej.2010.149
 17. Chen C.C., Liou J.M., Lee Y.C., Hong T.C., El-Omar E.M., Wu M.S. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. DOI: 10.1080/19490976.2021.1909459
 18. Parsons B.N., Ijaz U.Z., D'Amore R., Burkitt M.D., Eccles R., Lenzi L., et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006653
 19. Shao D., Vogtmann E., Liu A., Qin J., Chen W., Abnet C.C., et al. Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China. *Cancer*. 2019;125(2):3993–4002. DOI: 10.1002/cncr.32403
 20. Dai D., Yang Y., Yu J., Dang T., Qin W., Teng L., et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2021;12(12):1104. DOI: 10.1038/s41419-021-04396-y
 21. Coker O.O., Dai Z., Nie Y., Zhao G., Cao L., Nakatsu G., et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018;67(6):1024–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314281
 22. Qi Y.F., Sun J.N., Ren L.F., Cao X.L., Dong J.H., Tao K., et al. Intestinal microbiota is altered in patients with gastric cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1193–203. DOI: 10.1007/s10620-018-5411-y
 23. Guo Y., Cao X.S., Zhou M.G., Yu B. Gastric microbiota in gastric cancer: Different roles of *Helicobacter pylori* and other microbes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12:1105811. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1105811
 24. Gantuya B., El-Serag H.B., Matsumoto T., Ajami N.J., Qyuntsetseg K., Azzaya D., et al. Gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-negative and -positive gastritis among high incidence of gastric cancer area. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):504. DOI: 10.3390/cancers11040504
 25. He C., Peng C., Wang H., Ouyang Y., Zhu Z., Shu X., et al. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12590. DOI: 10.1111/hel.12590
 26. Li T.H., Qin Y., Sham P.C., Lau K.S., Chu K.M., Leung W.K. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2017;7:44935. DOI: 10.1038/srep44935
 27. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S.T.Y., Lau H.C.H., et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020;69(9):1572–81. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826

Сведения об авторах

Куприянова Елена Андреевна — научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: fewrandomletters@gmail.com; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-4217>

Маркелова Мария Ивановна — научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: mimarkelova@gmail.com; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Зиятдинова Эльвира Альбертовна — заведующая клинико-диагностической лабораторией № 1 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: elvira.ziyatdinova@list.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-811X>

Information about the authors

Elena A. Kupriyanova — Researcher, Laboratory of Multiomics Technologies of Living Systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: fewrandomletters@gmail.com; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-4217>

Maria I. Markelova — Researcher, Laboratory of Multiomics Technologies of Living Systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: mimarkelova@gmail.com; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Elvira A. Ziyatdinova — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory No. 1 of the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: elvira.ziyatdinova@list.ru; 420043, Kazan, Chekhov str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-811X>

Сафина Дилъра Дамировна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: dilyarad04@yandex.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3089>

Сафин Айрат Габбасович — врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии № 2 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; заслуженный врач Республики Татарстан. Контактная информация: tabibrkb2@gmail.com; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

Алиева Ильмира Марсовна — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: alievai77@mail.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0745-9100>

Залялов Рамиль Камилевич — врач-эндоскопист, исполняющий обязанности заведующего эндоскопическим отделением № 1 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: romazzol@mail.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7459-9878>

Абдулхаков Рустам Аббасович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заслуженный врач Республики Татарстан. Контактная информация: rustemabdul@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Григорьева Татьяна Владимировна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: tatatabio@inbox.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Абдулхаков Сайяр Рустамович* — кандидат медицинских наук, доцент, 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; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Dilyara D. Safina — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: dilyarad04@yandex.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3089>

Airat G. Safin — Endoscopist, Head of the Endoscopy Department No. 2, Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University; Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. Contact information: tabibrkb2@gmail.com; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

Ilmira M. Alieva — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist at the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: alievai77@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0745-9100>

Ramil K. Zalyalov — Endoscopist, Acting Head of the Endoscopy Department No. 1 of the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: romazzol@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7459-9878>

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. Contact information: rustemabdul@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Tatiana V. Grigoryeva — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Research Laboratory of Genetics of Microorganisms, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: tatatabio@inbox.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Sayar R. Abdulkhakov* — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Internal Disease, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University. Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Поступила: 26.12.2023 Принята: 16.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 26.12.2023 Accepted: 16.02.2024 Published: 30.04.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis

Elena A. Kupriyanova¹, Maria I. Markelova¹, Elvira A. Ziyatdinova¹, Dilyara D. Safina¹, Airat G. Safin¹, Ilmira M. Alieva¹, Ramil K. Zalyalov¹, Rustam A. Abdulkhakov², Tatiana V. Grigoryeva¹, Sayar R. Abdulkhakov^{1,2*}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Aim: to assess the composition of the microbiota of the mucous membrane of the body and the antrum of the stomach.

Materials and methods. Sixty patients with dyspeptic symptoms were included into the study. Two biopsy samples of the gastric mucosa (from the body of the stomach and the antrum) were obtained from each patient. The presence of *H. pylori* infection was confirmed by PCR; RNA was isolated and then libraries were prepared for metatranscriptomic analysis of the *16S rRNA* gene. Sequencing was performed on MiSeq (Illumina, USA) using MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, USA).

Results. The bacterial diversity decreases with the predominance of *Helicobacter pylori* species in *H. pylori*-positive patients. These results were confirmed by the Shannon index, the average value of which was 3.6 in the *H. pylori*-positive group and 5.4 in the *H. pylori*-negative group. In *H. pylori*-negative patients an increase in the representation of *Streptococcus*, *Prevotella* and *Alloprevotella* genera was observed. The level of *H. pylori* contamination of the gastric mucosa varies in the antrum and body of the stomach, in some cases reaching a 3.5-fold difference. Representation of other bacteria in the body and antrum of the stomach does not differ significantly.

Conclusion. The bacterial composition of the stomach is dependent on the presence of *H. pylori*. *H. pylori* leads to the decrease of the bacterial diversity with the predominance of *H. pylori* in gastric microbiome.

Keywords: *H. pylori*, dyspepsia, gastric microbiota, metatranscriptome, *16S rRNA* sequencing

Financial support: this work was carried out within the framework of the "Priority-2030" strategic academic leadership program with subsidies from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under project No. FZSM-2023-0013 of the state assignment of the Kazan Federal University.

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

For citation: Kupriyanova E.A., Markelova M.I., Ziyatdinova E.A., Safina D.D., Safin A.G., Alieva I.M., Zalyalov R.K., Abdulkhakov R.A., Grigoryeva T.V., Abdulkhakov S.R. Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):72–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82>

Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ

Е.А. Куприянова¹, М.И. Маркелова¹, Э.А. Зиятдинова¹, Д.Д. Сафина¹, А.Г. Сафин¹, И.М. Алиева¹, Р.К. Залялов¹, Р.А. Абдулхаков², Т.В. Григорьева¹, С.Р. Абдулхаков^{1,2*}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

Цель исследования: оценить состав микробиоты слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с симптомами диспепсии. Проанализировано по два образца слизистой оболочки желудка каждого пациента — из тела и антрального отдела. В полученных биоптатах определяли наличие инфекции *H. pylori* методом ПЦР, проводили выделение РНК и подготовку библиотек для метатранскриптомного анализа гена *16S rRNA*. Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, США).

Результаты. В группе *H. pylori*-положительных пациентов выявлено снижение видового разнообразия на фоне преобладания бактерий вида *Helicobacter pylori*, что было подтверждено с помощью индекса Шеннона, среднее значение которого составило 3,6 в группе *H. pylori*-положительных и 5,4 в группе *H. pylori*-отрицательных пациентов. В случае отсутствия *H. pylori* наблюдали увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. Уровень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки

желудка варьирует в антральном отделе и теле желудка, в отдельных случаях достигая разницы в 3,5 раза. При сравнении представленности других бактерий в теле и антральном отделе желудка статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы. Состав микробиоты желудка существенно отличается в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. Наличие *H. pylori* сопровождается снижением видового разнообразия бактерий с преобладанием в составе желудочного микробиома *H. pylori*.

Ключевые слова: *H. pylori*, диспепсия, микробиота желудка, метатранскриптом, секвенирование 16S рРНК

Финансирование: работа выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» за счет средств субсидии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по проекту № FZSM-2023-0013 государственного задания Казанского федерального университета.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Куприянова Е.А., Маркелова М.И., Зиятдинова Э.А., Сафина Д.Д., Сафин А.Г., Алиева И.М., Залялов Р.К., Абдулхаков Р.А., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р. Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):72–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82>

Introduction

The human gastrointestinal tract contains about 10^{14} microbial cells [1]. Microorganisms are presented unevenly: their number and diversity increase from the proximal to the distal parts of the gastrointestinal tract, where their content is maximum [2].

For a long time, it was believed that the stomach was a sterile organ, and the gastric mucosa was considered uninhabitable. The discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in 1982 and further research using modern methods of molecular biology refuted previous ideas about the sterility of the stomach and confirmed that *H. pylori* species are not the only one capable to survive in the acidic environment of the stomach. Certain anatomical features of stomach form a unique bacterial composition in it, which is different from other parts of the digestive tract [3].

It has now been proven that *H. pylori* infection can lead to chronic inflammation of the gastric mucosa, and subsequently to the development of precancerous changes in the mucosa: atrophy, intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia (dysplasia), known as the “Correa’s cascade” [4]. In this regard, back in 1994, *H. pylori* was classified by the International Agency for Research on Cancer (IACR) of the World Health Organization as a Group 1 carcinogen [5].

However, today it is known that other types of bacteria, in addition to *H. pylori*, can provoke the development of chronic inflammatory changes in the gastric mucosa, and even contribute to the development of gastric cancer [6]. However, the mutual influence of *H. pylori* and other representatives of the gastric microbiota remains poorly understood. Presumably, these relationships within the microbial community of the stomach can determine the development of pathological changes

in the mucous membrane and, possibly, contribute to the progression of existing diseases of stomach. Considering the morphological and functional characteristics of different parts of stomach, including those caused by the production of hydrochloric acid, it is obvious that the microbial composition in different parts of stomach may differ. This, in turn, explains the need to take biopsy samples from the antrum and body of the stomach when diagnosing *H. pylori* infection using a rapid urease test.

Thus, the **aim of this study** was to assess the composition of the microbiota of the mucous membrane of the body and the antrum of the stomach.

Materials and methods

Biological samples

The study included patients who were admitted with dyspeptic complaints to a primary care physician and/or gastroenterologist of the Medical and Sanitary Unit of the Kazan (Volga Region) Federal University and underwent upper gastrointestinal endoscopy. Patients were selected for the study in accordance with the inclusion/exclusion criteria.

Inclusion criteria were the following: age 18 years or older; presence of dyspeptic symptoms; no history of *H. pylori* eradication therapy; voluntary consent of the patient to participate in the study, confirmed by signing the informed consent form. **Exclusion criteria:** polyps or gastric malignancy revealed by endoscopy; a history of concomitant conditions and diseases that can lead to pronounced changes in the composition of the gastrointestinal microbiota: inflammatory bowel diseases; malabsorption syndrome; obesity, etc.; patients’ taking certain medications (immunosuppressive drugs, cytostatics, glucocorticosteroids, antibiotics, prebiotics, probiotics, regular use of

proton pump inhibitors, bismuth tripotassium dicitrate, non-steroidal anti-inflammatory drugs) for three months before inclusion in the study.

During endoscopy, all patients underwent collection of at least two biopsies from the antrum and body of the stomach.

A total of 60 patients (49 women and 21 men, aged 24 to 67 years) were included in the study; respectively, 120 biopsies of the gastric mucosa of the antrum and body of the stomach were obtained. All samples were stored in RNA later solution at -80°C .

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Kazan (Volga Region) Federal University (protocol No. 20 dated December 27, 2019).

RNA isolation

Biopsies of the gastric mucosa, stored in RNA later solution, were thawed at room temperature. The tissue pieces were then transferred into tubes containing a mixture of 790 μL of TRIzol reagent (Thermo Fisher, USA) and 10 μL of glycogen, 300 mg of 0.1 mm glass beads and one 6.35 mm ceramic bead, and homogenized on a FastPrep 24 instrument (MP Biomedicals, USA) until a homogeneous solution was obtained. Further isolation was carried out according to the protocol recommended by the manufacturer, with minor modifications. 160 μL of chloroform was added, mixed thoroughly and incubated for 3 min at room temperature. Then the mixture was centrifuged for 15 min at a speed of 12,000 g and a temperature of 4°C . The upper aqueous phase was transferred to a clean tube, 400 μL of isopropyl alcohol was added, mixed and left for incubation at -20°C for an hour. Then the samples were centrifuged for 10 min at a speed of 12,000 g at 4°C , the supernatant was collected, and the resulting sediment was washed three times with 800 μL of 75 % ethanol, centrifuging for 5 min at 7500 g. The remaining ethanol was removed, the precipitate was dried for 5 min, and was dissolved in 50 μL of water afterwards. The isolated RNA was stored at -80°C . Nucleic acid concentrations were measured on a Qubit 2.0 fluorimeter (Thermo Fisher Scientific, USA) using Qubit RNA HS Assay Kits.

Sequencing

The isolated RNA was reverse transcribed using RNAscribe reverse transcriptase (Biolabmix, Russia) to obtain cDNA. This step was necessary to characterize only the metabolically active part of the microbiota. To prepare libraries with the resulting cDNA, PCR was performed with *16S rRNA* gene primers (V3–V4 variable region). Sequencing was carried out on a MiSeq instrument (Illumina, USA) using the MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, USA).

Data analysis

As a result of sequencing, sequences of the V3–V4 region of *16S rRNA* were obtained in fastq format for each sample. After preliminary filtering of reads by quality, trimming of service sequences, and removal of chimeric sequences, the reads were analyzed using the QIIME metagenomic pipeline (v. 2). The taxonomic composition of the microbial community was assessed by assigning operational taxonomy units (OTU) to reads. The GreenGenes2 reference sequence database was used for these purposes. The Shannon index was calculated to assess metagenomic diversity. Statistical processing of the research material was carried out using the Microsoft Excel 2021 software package (Microsoft Corp., USA).

Results

A total of 120 paired biopsies of the gastric mucosa of the antrum and body of the stomach, obtained from 60 patients, were included in the study. However, 28 samples from 14 patients were excluded from further analysis due to the small amount of material insufficient for sequencing.

Based on endoscopic data, 65 % of the patients included in the analysis had endoscopic signs of chronic non-atrophic gastritis, a minority (33 %) were patients with the signs of acute erosive gastritis, one patient had endoscopic signs of gastric ulcer exacerbation.

General bacterial composition of the gastric mucosa

The data obtained during sequencing were analyzed in the QIIME2 software and the Greengenes2 database. Taxonomic analysis of the identified OTUs shows that the dominating classes in the gastric mucosa of the patients included in the study are *Campylobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* and *Gammaproteobacteria* – 20.4 %, 20.3 %, 15 % and 11.2 %, respectively (Fig. 1). The remaining classes of bacteria, representing 3 % or less of gastric microbiota of studied samples, were *Clostridia*, *Alphaproteobacteria*, *Fusobacteria*, *Negativicutes*. About 17 % of the total metatranscriptomic data included underrepresented (< 1 %) and unidentified bacterial classes.

A more detailed analysis of cDNA samples subjected to sequencing made it possible to determine the bacterial composition of gastric biopsies down to the genus and, in some cases, species of bacteria (Figs. 2, 3). In general, when comparing two mucosal biopsy sites (body and antrum), the dominant part of the bacterial community remains unchanged: representatives of *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Prevotella* and *Alloprevotella* genera are prevailing. In addition to the dominant

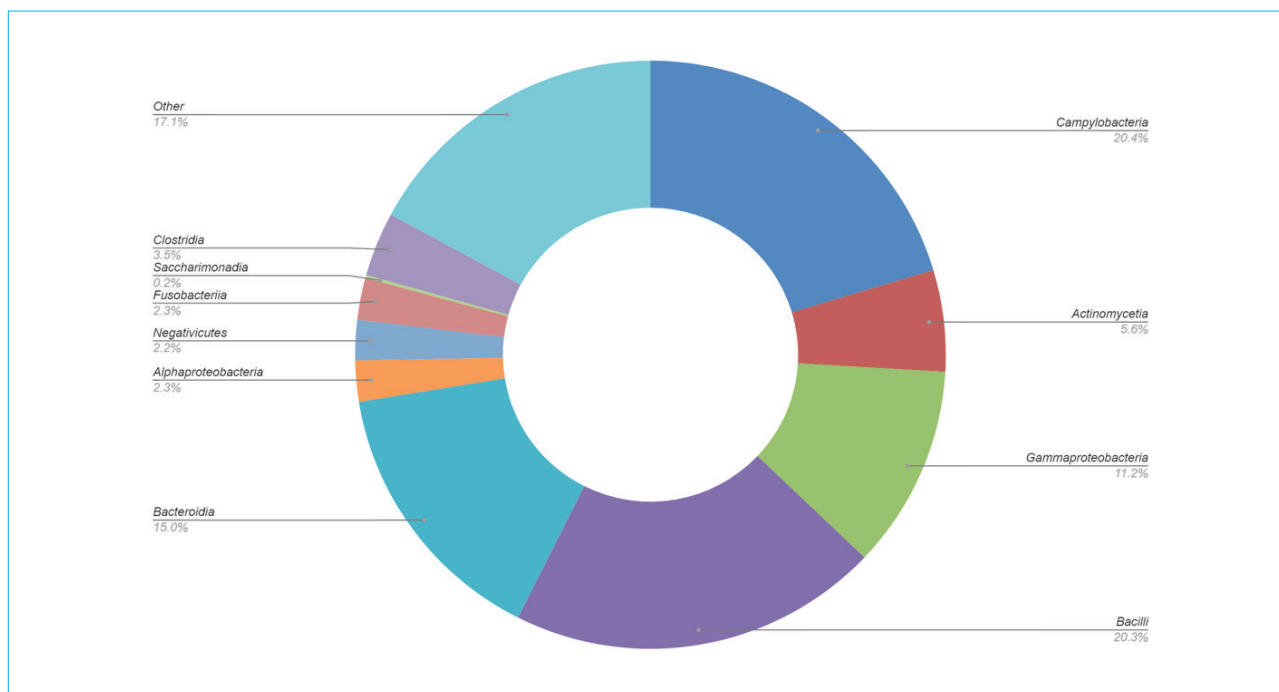


Figure 1. Representation of the main classes of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach

Рисунок 1. Представленность основных классов бактерий в биоптатах слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка

representatives, the gastric microbiota includes bacteria of the *Veillonella*, *Gemella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas* and *Lawsonella* genera.

Bacterial composition of the microbiota of the gastric mucosa in *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients

Based on sequencing results, the *H. pylori*-positive group included all patients whose biosamples (at least one of the compartments — body or antrum) contained > 2 % of the *H. pylori* in the gastric microbiome. Thus, biosamples of 20 out of 46 patients (43.47 %) were considered as *H. pylori*-positive.

In majority of *H. pylori*-positive patients, a significant (up to 90 %) dominance of bacteria of the *Helicobacter* genus was found (Fig. 4). Bacteria of the *Streptococcus* genus, in particular *Streptococcus vestibularis* species, as well as *Prevotella* and *Alloprevotella* genera, were represented to a lesser extent. In *H. pylori*-negative samples (Fig. 5) an increase in the representation of *Streptococcus* (40.1 % vs. 15.2 %), *Prevotella* (3.8 % vs. 1.7 %) and *Alloprevotella* (6 % vs. 1.9 %) genera was found, as well as the greater abundance of *Gemella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas* genera, which,

according to the literature data, can be considered as normal gastric microbiota representatives [8].

The decrease in species (taxonomic) diversity in the group of *H. pylori*-positive patients was also confirmed using the Shannon index, the average value of which was 3.6 in *H. pylori*-positive group and 5.4 in *H. pylori*-negative group (Fig. 6). There is a relationship between a decrease in biodiversity and a significant predominance of *H. pylori* in gastric microbiota of *H. pylori*-positive patients.

***H. pylori* prevalence in the gastric mucosa of different parts of stomach (body and antrum)**

H. pylori diagnosing guidelines suggest the need to take biopsies from both the antrum and the body of the stomach [9]. This is explained by the possibility of colonization of the body and the absence (or detection in smaller quantities) of *H. pylori* in the antrum in some cases, for example, in severe atrophy of the antral mucosa. The level of *H. pylori* contamination of the gastric mucosa in the antrum and body of the stomach differs in the same patient, in some cases reaching a significant difference (Fig. 7). For example, in case of samples 3-20, 5-20 and 8-20, the percentages of contamination of the antrum and body are 25 and 87, 33 and 81, 32 and 69 %, respectively.

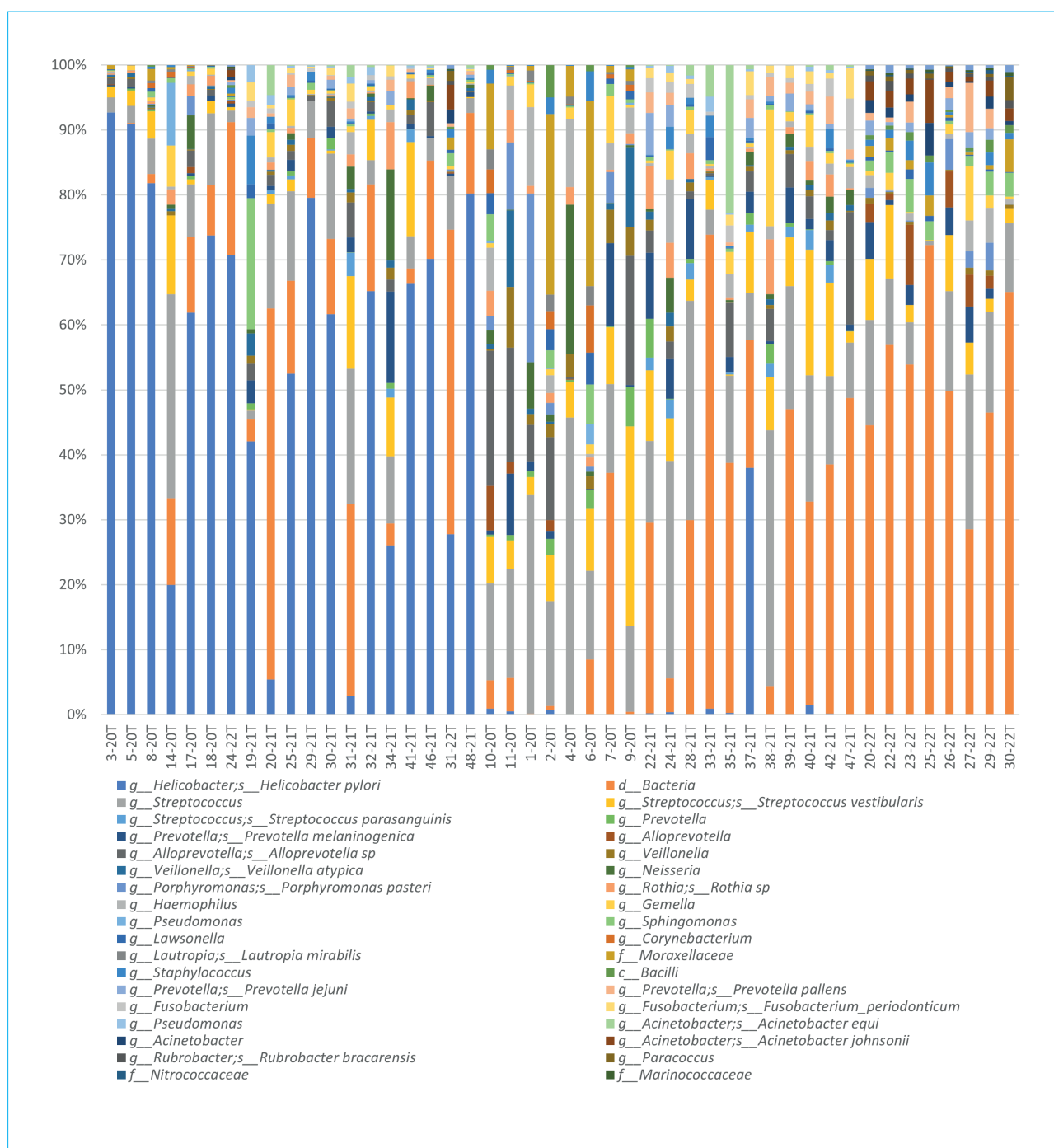


Figure 2. Representation of the main genera and species of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the body of the stomach (samples from 3-20T to 31-22T — *H. pylori*-positive, from 10-20T to 30-22T — *H. pylori*-negative)

Рисунок 2. Представленность основных родов и видов бактерий в биоптатах слизистой оболочки тела желудка (образцы с 3-20Т по 31-22Т — *H. pylori*-положительные, с 10-20Т по 30-22Т — *H. pylori*-отрицательные)

Such variations can lead to false-negative results when testing biopsies of the gastric antrum for *H. pylori* infection and support the need to obtain biopsies from two different parts: the body and the antrum.

When comparing the representation of other bacteria in the body and antrum of the stomach, no statistically significant differences were found in either *H. pylori*-positive or *H. pylori*-negative patients.

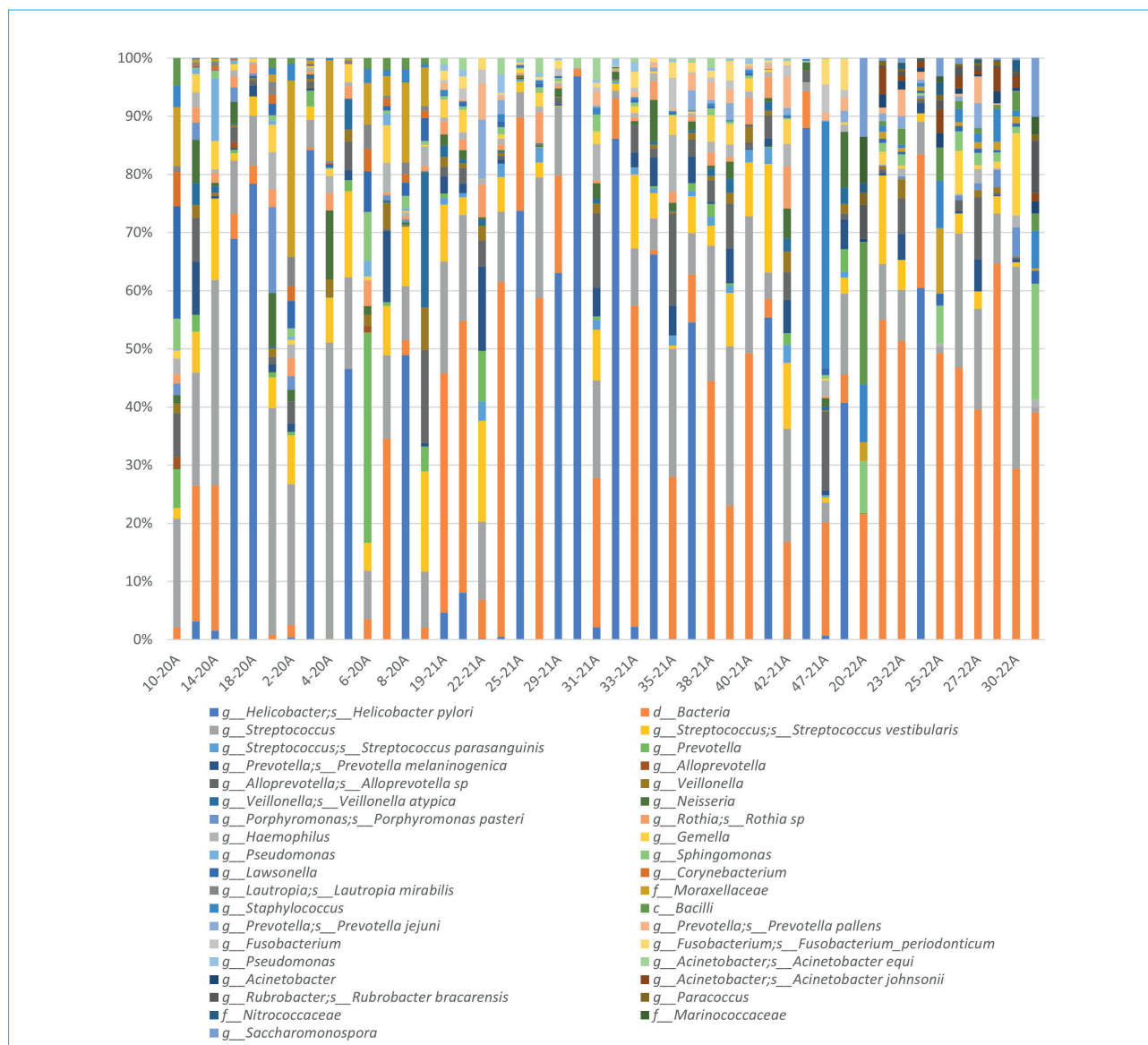


Figure 3. Representation of the main genera and species of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the antrum of the stomach (samples from 3-20A to 31-22A — *H. pylori*-positive, from 10-20A to 30-22A — *H. pylori*-negative)

Рисунок 3. Представленность основных родов и видов бактерий в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка (образцы с 3-20А по 31-22А — *H. pylori*-положительные, с 10-20А по 30-22А — *H. pylori*-отрицательные)

Discussion

The present study examined the composition of the gastric microbiota in patients with symptoms of dyspepsia and different *H. pylori* status.

A distinctive feature of this study is that the presence of *H. pylori* was confirmed by analyzing isolated RNA using the reverse transcription method. This method makes it possible to characterize the metabolically active part of the microbiota. In this study, it was revealed that representatives of four classes of bacteria were predominant

in gastric biopsies — *Campylobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* and *Gammaproteobacteria*. According to the literature, these bacteria are the most common inhabitants of the human stomach [10]. The results of this study are generally consistent with the results of similar studies on the composition of the gastric microbiota presented in the literature, including data from domestic studies [6, 11–14]. However, it should be noted that in the listed studies, slightly different methods were used to study the composition of the gastric microbiota: most often, the microbiome was studied at the

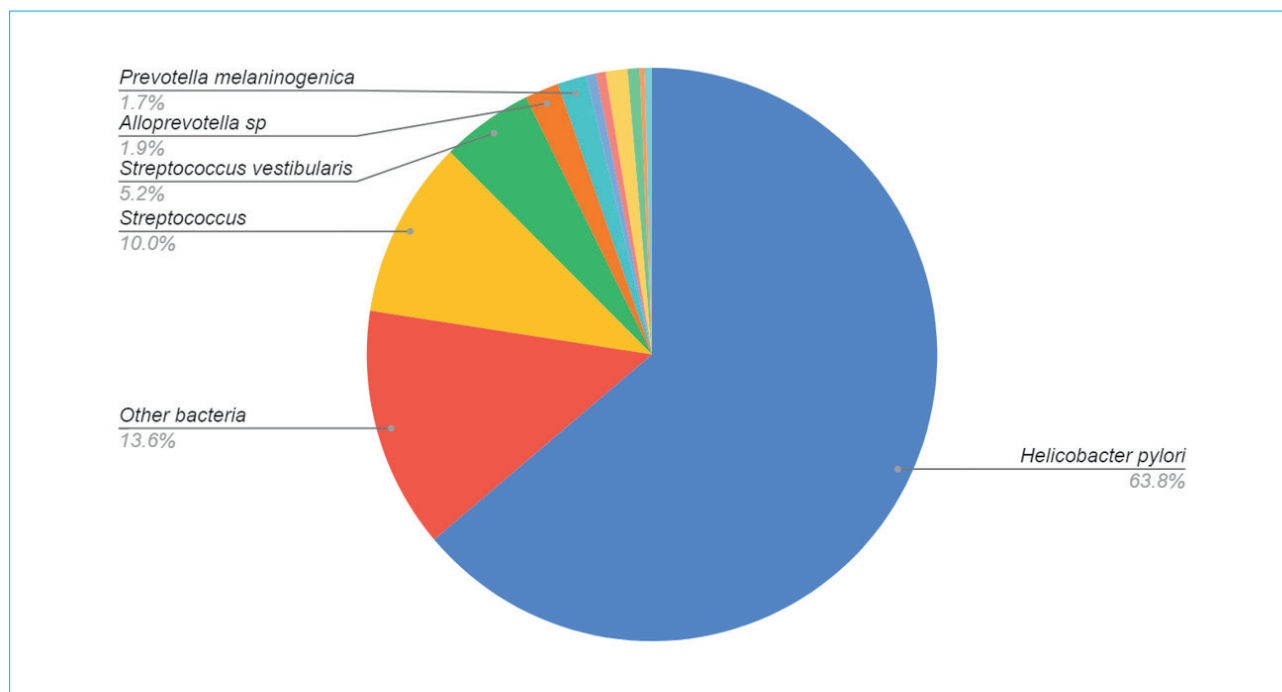


Figure 4. Representation of various genera and species of bacteria in the gastric microbiota of *H. pylori*-positive patients

Рисунок 4. Представленность различных родов и видов бактерий в микробиоте желудка *H. pylori*-положительных пациентов

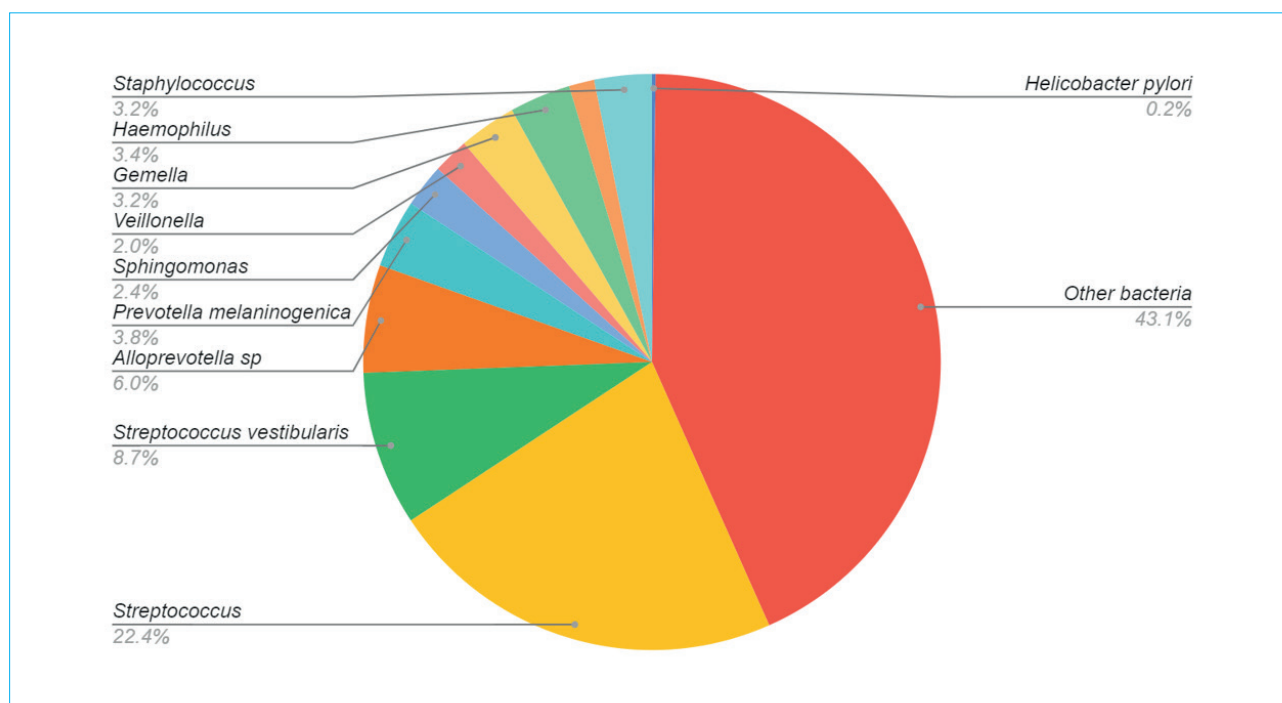


Figure 5. Representation of various genera and species of bacteria in the gastric microbiota of *H. pylori*-negative patients

Рисунок 5. Представленность различных родов и видов бактерий в микробиоте желудка *H. pylori*-отрицательных пациентов

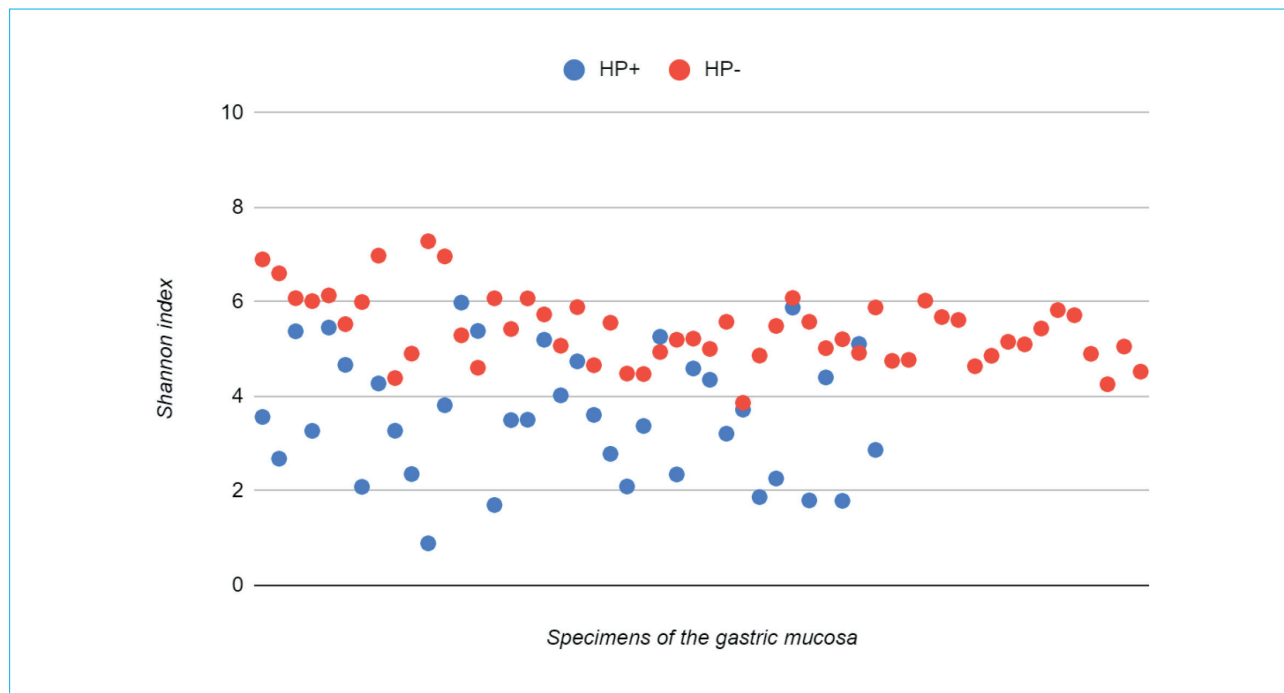


Figure 6. Species diversity of the gastric microbiota (Shannon index) in the groups of *H. pylori*-positive (HP⁺) and *H. pylori*-negative (HP⁻) patients

Рисунок 6. Видовое разнообразие микробиоты желудка (индекс Шеннона) в группах *H. pylori*-положительных (HP⁺) и *H. pylori*-отрицательных (HP⁻) пациентов

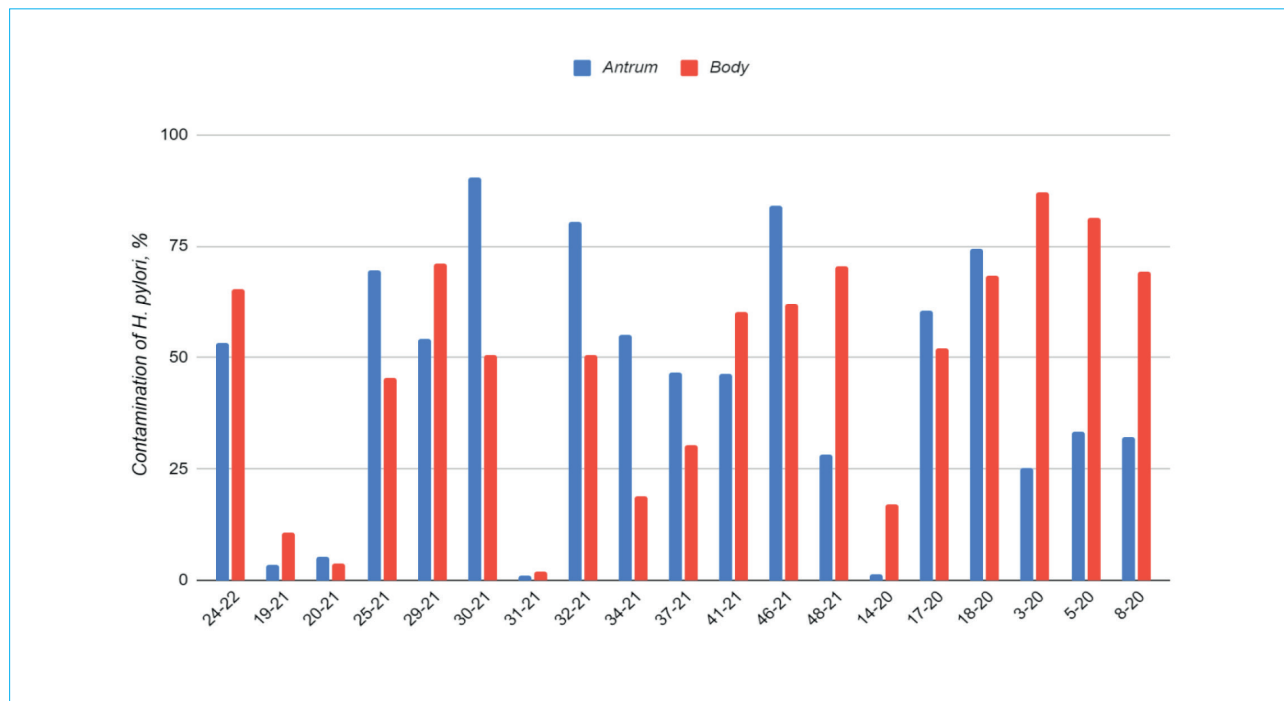


Figure 7. *H. pylori* contamination of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach

Рисунок 7. Обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка

level of bacterial DNA using *16S rRNA* gene sequencing. Thus, the bacterial composition of the stomach at the bacterial class level is similar for the vast majority of people, and differences may be more pronounced at the family and genus level. It was revealed that the qualitative composition of the gastric microbiota of both *H. pylori*-negative and *H. pylori*-positive patients is comparable. However, there are significant differences in the quantitative ratio of representatives of the gastric microbiota in the compared groups of patients, which confirms the results described previously by other researchers [15–17].

In the absence of *H. pylori* infection, an increase in the representation of bacteria of the *Streptococcus*, *Prevotella* and *Alloprevotella* genera was shown. Previous studies examining the composition of the gastric microbiota in patients with chronic gastritis showed that there was a significant negative correlation between the presence of *H. pylori* and the abundance of bacteria of the *Streptococcus* genus: the presence of *H. pylori* inhibited the growth of *Streptococcus*, and in *H. pylori*-negative patients their number increased [18]. It has also been established that there is an increase in the number and predominance of *Streptococcus* genus in gastric mucosa in case of stomach cancer [19, 20], which differs significantly from the composition of bacteria in

healthy humans or patients with chronic gastritis [21]. In this regard, *Streptococcus* is considered as a potential marker for predicting the development of gastric cancer [22], but this issue needs further research.

In the group of *H. pylori*-positive patients there is a predominance of bacteria of the *Helicobacter* genus (up to 90 %), which is accompanied by a significant decrease in the species diversity of the microbial community. As known, biodiversity is one of the most important characteristics of the microbiota: the greater the species diversity of the microbial community is, the more “reliable” and the more “stable” is the composition of the microbial community. Similar changes in the bacterial composition of the gastric microbiota in a group of *H. pylori*-positive patients are widely described in the literature [23–25]. Most authors agree that a decrease in the species diversity of the gastric microbiota and the predominance of *Helicobacter* genus can be considered as an additional “aggressive” factor contributing to the development and progression of gastric diseases.

It is encouraging that the described changes in the composition of the gastric microbiota due to *H. pylori* infection are potentially reversible, and *H. pylori* eradication can help restore and increase the biodiversity of the gastric microbial community [26, 27].

References / Литература

- Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: Next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011;5:71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
- Petra C.V., Rus A., Dumitrascu D.L. Gastric microbiota: Tracing the culprit. *Chujul Med*. 2017;90(4):369–76. DOI: 10.15386/cjmed-854
- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1–241.
- Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., Nelson K.E., Purdom E.A., Francois F., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(3):732–7. DOI: 10.1073/pnas.0506653103
- Hunt R.H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):121–41. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.009
- Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A., Hansen R., Kupcinskas J., Rokkas T., et al. Systematic review: Gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(6):582–602. DOI: 10.1111/apt.15650
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
- Doohan D., Rezkitha Y., Waskito L., Vilaichone R., Yamaoka Y., Miftahussurur M. Integrating microbiome, transcriptome and metabolome data to investigate gastric disease pathogenesis: A concise review. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2021;23:e9. DOI: 10.1017/erm.2021.8
- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А. и др. 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., et al. 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
12. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2905–14. DOI: 10.1111/1462-2920.12285
 13. Parks D.H., Chuvochina M., Waite D.W., Rinke C., Skarshewski A., Chaumeil P.A., et al. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nat Biotechnol*. 2018;36(10):996–1004. DOI: 10.1038/nbt.4229
 14. Miao R., Wan C., Wang Z. The relationship of gastric microbiota and *Helicobacter pylori* infection in pediatric population. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12676. DOI: 10.1111/hel.12676
 15. Vasapolli R., Schütte K., Schulz C., Vital M., Schomburg D., Pieper D.H., et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastrointestinal tract of healthy individuals. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1081–92.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.068
 16. Maldonado-Contreras A., Goldfarb K.C., Godoy-Vitorino F., Karaoz U., Contreras M., Blaser M.J., et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J*. 2011;5(4):574–9. DOI: 10.1038/ismej.2010.149
 17. Chen C.C., Liou J.M., Lee Y.C., Hong T.C., El-Omar E.M., Wu M.S. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. DOI: 10.1080/19490976.2021.1909459
 18. Parsons B.N., Ijaz U.Z., D'Amore R., Burkitt M.D., Eccles R., Lenzi L., et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006653
 19. Shao D., Vogtmann E., Liu A., Qin J., Chen W., Abnet C.C., et al. Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China. *Cancer*. 2019;125(2):3993–4002. DOI: 10.1002/cncr.32403
 20. Dai D., Yang Y., Yu J., Dang T., Qin W., Teng L., et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2021;12(12):1104. DOI: 10.1038/s41419-021-04396-y
 21. Coker O.O., Dai Z., Nie Y., Zhao G., Cao L., Nakatsu G., et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018;67(6):1024–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314281
 22. Qi Y.F., Sun J.N., Ren L.F., Cao X.L., Dong J.H., Tao K., et al. Intestinal microbiota is altered in patients with gastric cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1193–203. DOI: 10.1007/s10620-018-5411-y
 23. Guo Y., Cao X.S., Zhou M.G., Yu B. Gastric microbiota in gastric cancer: Different roles of *Helicobacter pylori* and other microbes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12:1105811. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1105811
 24. Gantuya B., El-Serag H.B., Matsumoto T., Ajami N.J., Qyuntsetseg K., Azzaya D., et al. Gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-negative and -positive gastritis among high incidence of gastric cancer area. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):504. DOI: 10.3390/cancers11040504
 25. He C., Peng C., Wang H., Ouyang Y., Zhu Z., Shu X., et al. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12590. DOI: 10.1111/hel.12590
 26. Li T.H., Qin Y., Sham P.C., Lau K.S., Chu K.M., Leung W.K. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2017;7:44935. DOI: 10.1038/srep44935
 27. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S.T.Y., Lau H.C.H., et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020;69(9):1572–81. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826

Information about the authors

Elena A. Kupriyanova — Researcher, Laboratory of Multiomics Technologies of Living Systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: fewrandomletters@gmail.com; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-4217>

Maria I. Markelova — Researcher, Laboratory of Multiomics Technologies of Living Systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: mimarkelova@gmail.com; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Elvira A. Ziyatdinova — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory No. 1 of the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: elvira.ziyatdinova@list.ru; 420043, Kazan, Chekhov str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-811X>

Сведения об авторах

Куприянова Елена Андреевна — научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: fewrandomletters@gmail.com; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-4217>

Маркелова Мария Ивановна — научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: mimarkelova@gmail.com; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Зиятдинова Эльвира Альбертовна — заведующая клинико-диагностической лабораторией № 1 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: elvira.ziyatdinova@list.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-811X>

Dilyara D. Safina — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: dilyarad04@yandex.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3089>

Airat G. Safin — Endoscopist, Head of the Endoscopy Department No. 2, Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University; Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. Contact information: tabibrkb2@gmail.com; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

Ilmira M. Alieva — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist at the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: alievai77@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0745-9100>

Ramil K. Zalyalov — Endoscopist, Acting Head of the Endoscopy Department No. 1 of the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: romazzol@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7459-9878>

Rustam A. Abdulkhakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. Contact information: rustemabdul@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Tatiana V. Grigoryeva — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Research Laboratory of Genetics of Microorganisms, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: tatabio@inbox.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Sayar R. Abdulkhakov* — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Internal Disease, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University. Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Сафина Дилъра Дамировна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: dilyarad04@yandex.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3089>

Сафин Айрат Габбасович — врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии № 2 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; заслуженный врач Республики Татарстан. Контактная информация: tabibrkb2@gmail.com; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

Алиева Ильмира Марсовна — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: alievai77@mail.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0745-9100>

Залялов Рамиль Камилевич — врач-эндоскопист, исполняющий обязанности заведующего эндоскопическим отделением № 1 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: romazzol@mail.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7459-9878>

Абдулхакوف Рустам Аббасович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заслуженный врач Республики Татарстан. Контактная информация: rustemabdul@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

Григорьева Татьяна Владимировна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: tatabio@inbox.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Абдулхакوف Сайяр Рустамович* — кандидат медицинских наук, доцент, 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; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Submitted: 26.12.2023 Accepted: 16.02.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 26.12.2023 Принята: 16.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Meta-Analysis and Systematic Review of the Role of Appendectomy in the Pathogenesis of Colorectal Cancer

Mohammad Iman Abili Nezhad, Nooshi Pormehr Yabandeh*

Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

Aim. Given the potential for physiological alterations in the gastrointestinal tract following appendix removal, which may influence carcinogenesis, we embarked on a systematic review and meta-analysis to explore the possible association between appendectomy and the subsequent risk of colorectal cancer (CRC).

Methods. Our systematic investigation utilized sources including the Cochrane Library, Embase, PubMed, ClinicalTrials.gov, and Web of Science, covering research up to February 1, 2023. We assessed the impact of appendectomy on colorectal cancer, employing a random effects model to calculate the pooled hazard ratio (HR) for developing CRC post-appendectomy and its 95 % confidence interval (CI).

Results. This review and meta-analysis incorporated a total of 10 studies, comprising 1,001,693 cases of appendectomy and 39,463 instances of CRC. The meta-analysis revealed a pooled HR of 1.04 (95 % CI: 1.0–1.08) for developing CRC following appendectomy. Notably, the HR for CRC development increased to 1.20 (95 % CI: 0.69–1.69) when considering only cases with more than 10 years of follow-up.

Conclusion. The findings indicate a marginally increased risk of colorectal cancer in cases without a specified follow-up period. However, this elevated risk did not persist over the long term (exceeding 10 years). The heterogeneity of the included studies appears to have influenced our results. Nevertheless, it is advisable for physicians to weigh the potential benefits of alternative therapies and consider the future complications that may arise from an unnecessary appendectomy.

Keywords: colorectal cancer, appendectomy, colon cancer

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

For citation: Nezhad M.I.A., Yabandeh N.P. Meta-Analysis and Systematic Review of the Role of Appendectomy in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):7–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-942>

Метаанализ и систематический обзор роли аппендэктомии в патогенезе колоректального рака

М.И.А. Нежад, Н.П. Ябанде*

Университет медицинских наук, Забол, Иран

Цель. Учитывая возможность физиологических изменений в желудочно-кишечном тракте после удаления аппендикса, которые могут влиять на канцерогенез, мы выполнили систематический обзор и метаанализ с целью изучения возможной связи между аппендэктомией и последующим риском колоректального рака (КРР).

Методы. В систематическом исследовании использовались такие источники, как Кокрейновская библиотека, Embase, PubMed, ClinicalTrials.gov и Web of Science, охватывающие исследования до 1 февраля 2023 г. Проведена оценка влияния аппендэктомии на колоректальный рак, при этом была использована модель случайных эффектов для расчета объединенного отношения рисков (ОР) развития колоректального рака после аппендэктомии и его 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. В данный обзор вошли 10 исследований, включающих 1 001 693 случая аппендэктомии и 39 463 случая КРР. Метаанализ выявил совокупный ОР, равный 1,04 (95% ДИ: 1,0–1,08) для развития колоректального рака после аппендэктомии. Примечательно, что ОР развития КРР увеличился до 1,20 (95% ДИ: 0,69–1,69) при рассмотрении только случаев с периодом наблюдения более 10 лет.

Заключение. Результаты указывают на незначительно повышенный риск колоректального рака в случаях без определенного периода наблюдения. Однако этот повышенный риск не сохранялся в долгосрочной перспективе (более 10 лет). Гетерогенность включенных исследований, по-видимому, повлияла на наши результаты. Тем не менее врачам рекомендуется взвесить потенциальную пользу альтернативных методов лечения и принять во внимание будущие осложнения, которые могут возникнуть в результате ненужной аппендэктомии.

Ключевые слова: колоректальный рак, аппендэктомия, рак толстой кишки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нежад М.И.А., Ябанде Н.П. Метаанализ и систематический обзор роли аппендэктомии в патогенезе колоректального рака. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):7–90. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-942>

Introduction

Surgical appendectomy, the standard treatment for appendicitis, is the most common cause of abdominal surgery worldwide. This procedure is predominantly performed in cases of concern for acute appendicitis (AA) [1]. While appendectomy remains the preferred method, there is growing evidence that alternatives, like antibiotics, may effectively treat uncomplicated AA [2]. Furthermore, incidental appendectomy is frequently performed in women, often during procedures such as salpingectomy or hysterectomy [3].

The primary indications for this frequent surgery are threefold: 1) The appendix, especially the vermiform appendix, is historically regarded as a vestigial organ. 2) The long-term effects of losing the appendix are thought to be negligible. 3) AA is a potentially fatal disease; though the findings are mixed, some studies have indicated an increased risk of cancer, particularly in individuals with a history of appendectomy [4].

Considering the appendix's role in immune functions, it is essential to evaluate whether its presence or absence is linked to the development of other diseases, including colorectal cancer, inflammatory diseases, and infections [5]. The outcomes of previous studies in this area have been inconsistent [6–11]. Consequently, a comprehensive review study is needed to amalgamate these findings. Given that appendectomy is often undertaken for elective indications, the objective of our study is to determine whether the surgeries in question might increase the risk of developing CRCs.

Material and methods

Search strategy and selection criteria

To identify relevant studies, we conducted searches on Web of Science, Cochrane Library, PubMed, Embase, and ClinicalTrials.gov, up to February 2023, without restrictions on publication date, language, or article type. Our search strategy employed both free text terms and Medical Subject Headings (MeSH) with the keywords “appendectomy”, “colon cancer”, “rectal cancer”, and “colorectal cancer”. This study adhered to the MOOSE guidelines and the Cochrane Handbook. Additionally, we manually searched the references of included studies to ensure comprehensive coverage.

Data extraction and outcome measures

Data were independently extracted by two authors (MA and NP) using a standardized template. The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale was utilized to evaluate the quality of the studies. Any disagreements were resolved through discussion,

and a third researcher verified the quality assessment and accuracy of data extraction.

Statistical analysis

The primary outcome of interest was the odds ratio (OR) of post-appendectomy colorectal cancer (CRC). For our meta-analysis, we used hazard ratios (HR) to evaluate survival outcomes. In cases where studies did not present HRs or ORs, we calculated these ratios using the provided information (exposed, non-exposed, and incidence of CRC). Given the low incidence of CRC, standardized incidence ratios (SIR), HRs, and relative risks (RR) were treated as equivalent to ORs. Analytical tools included the Cochran Q test, I^2 , tau test, and DerSimonian – Laird random-effects models.

Statistical significance was set at a p-value < 0.05. Heterogeneity among studies was assessed using the I^2 statistic, with I^2 values of 76–100 %, 61–75 %, 31–60 %, and 0–30 % indicating considerable, substantial, moderate, and low heterogeneity, respectively.

To evaluate publication bias, we employed Egger's funnel plot (trim-and-fill method). Meta-regression was conducted to identify sources of heterogeneity. Sensitivity analyses were performed to assess the impact of individual studies on the overall results or heterogeneity. All analyses were conducted using Stata v. 14.1 (StataCorp, College Station, USA), with a p-value of 0.05 determining statistical significance.

Results

Study selection

During the initial screening, we identified 526 non-duplicated articles through database searching. Two reviewers selected potentially relevant studies published between 2013 and 2023, eventually including 10 studies in the review. The study selection process is detailed in the PRISMA flow chart shown in Figure 1.

A total of 10 studies encompassing 16,659,230 subjects were included, all of which were retrospective in nature. Among these, three studies originated from Korea, three from China, two from the USA, one from Hungary, and one from Sweden. The overall mean follow-up duration was 12 years (Table 1).

The Association between appendectomy and developing CRC

The current analysis included 1,001,693 cases of appendectomy, of which 39,463 resulted in CRC. Out of the 10 studies, three found no significant association between appendectomy and CRC risk, one indicated a reduced risk of CRC

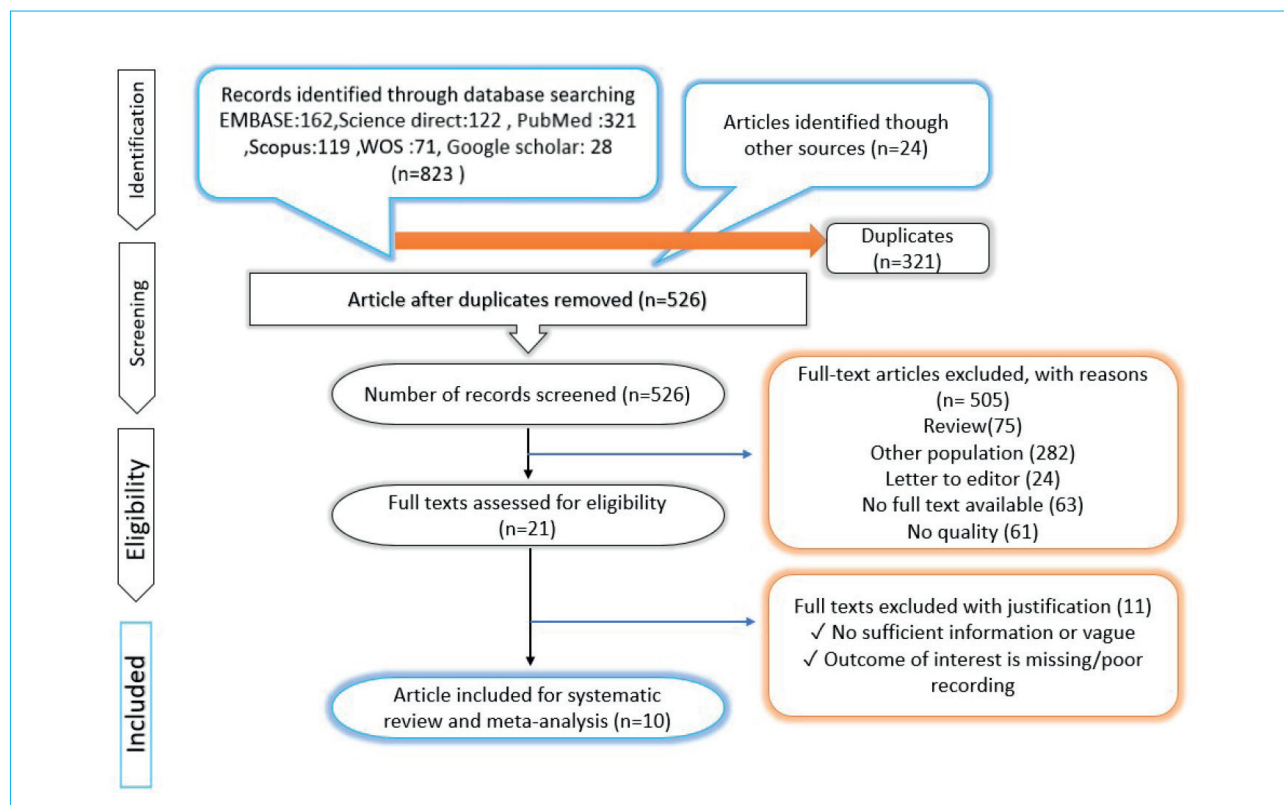


Figure 1. PRISMA flow diagram for the inclusion of the studies

Table 1. General characteristics of the included studies

First author	Publication year	Country	Design	Sample size	Age	Follow up	Gender (%)	
							Female	Male
van den Boom [36]	2022	Netherlands	Retrospective	7136	>55 (69.8 ± 9.3)	13.3	60.3	39.7
Shi [37]	2021	China	Retrospective	135.468	>18	N/A	N/A	N/A
Mándi [38]	2021	Hungary	Retrospective	860	38.5	15	N/A	N/A
Lee [39]	2021	Korea	Retrospective	486.844	N/A	12.31	47.7	52.3
Dahabra [40]	2021	USA	Retrospective	13.689.430	>30	5.0	N/A	N/A
Park [41]	2020	Korea	Retrospective	632.404	44.06 ± 14.09	5.6	57.02	42.98
Lee [9]	2018	Korea	Retrospective	707.663	41.70 ± 14.7	13.66	49.09	50.91
Song [8]	2016	Sweden	Retrospective	480.382	32.5 ± 19.6	18.6 ± 10.9	45.30	54.70
Wu [10]	2015	China	Retrospective	379.619	31.8 ± 18.38	12.31	51.71	48.29
Ugai [42]	2022	USA	Retrospective	139.424	N/A	N/A	N/A	N/A

Note: N/A — data not available.

post-appendectomy, five reported a significant increase in CRC risk following appendectomy, and one identified a significant association specifically among women and the elderly (Table 2).

Meta-analysis of the HR of developing CRC after appendectomy

Our meta-analysis revealed a pooled HR of 1.04 (95% CI: 1.0–1.08) for the risk of developing CRC post-appendectomy (Table 2, Fig. 2).

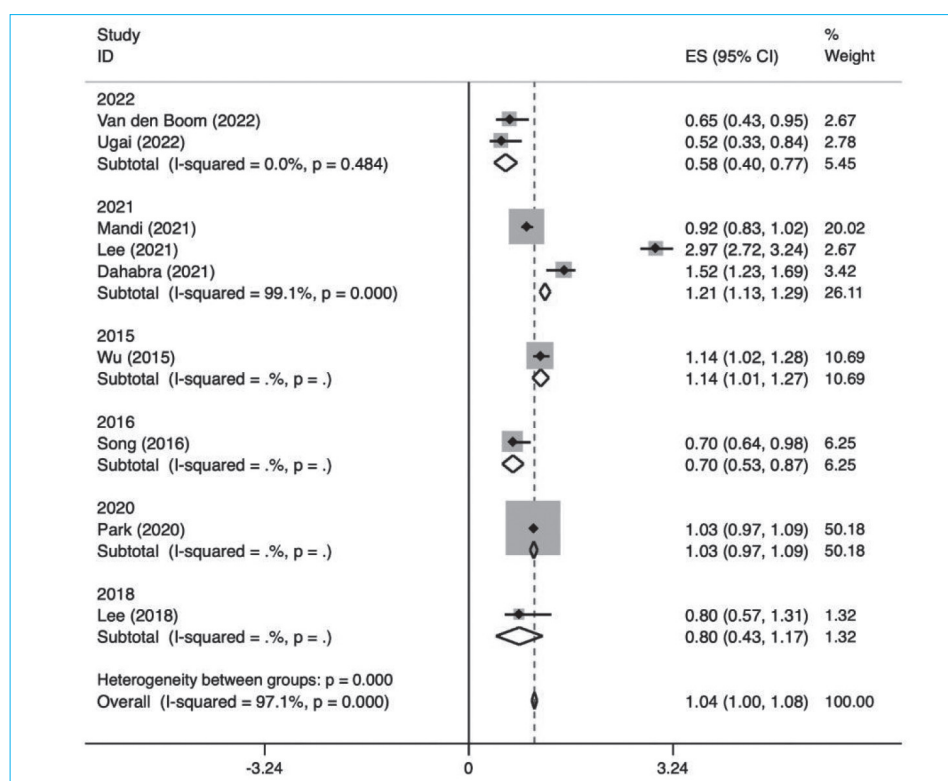
Analysis based on follow-up time yielded a pooled HR of 1.20 (95% CI: 0.69–1.69) for developing CRC after more than 10 years post-appendectomy (Table 2, Fig. 3).

Subgroup analysis was conducted according to the country of the included studies. The results showed the highest HR (1.14) in China, followed by Korea (1.12), the USA (1.07), Hungary (0.92), and Sweden (0.70) (Fig. 4).

Table 2. Systematic review of the studies regarding the association between appendectomy and risk of CRC development

Author	Appendectomy cases	Result	CRC cases	HR (95% CI)	≥ 60	Men to women HR
van den Boom	1373	Appendectomy cases have reduced risk of CRC	216	0.65 (0.43–0.95)	N/A	N/A
Ugai	N/A	No significant association was found between appendectomy and risk of CRC	2819	0.52 (0.33–0.84)	N/A	N/A
Mandi	185	No significant association was found between appendectomy and risk of CRC	6000	0.92	N/A	1.06
Wu	84,408	Appendectomy cases might have increased risk of CRC	10,637	1.14 (1.02–1.28)	12.8	1.15
Song	480,382	No significant association was found between appendectomy and risk of CRC	3733	0.7 %	N/A	N/A
Lee	243,422	Appendectomy cases had higher risk of developing CRC at the first post-operative year	4324	2.97 (2.72–3.24)	N/A	N/A
Park	158,101	Women and elderly patients are at higher risk of developing CRC after appendectomy	2699	1.034 (0.973–1.098)	N/A	0.695
Dahabra	N/A	Appendectomy cases have increased risk of CRC	0.08	1.52 (1.23–1.69)	N/A	1.84
Lee	N/A	Appendectomy cases might have increased risk of CRC	N/A	0.80 (0.57–1.13)	N/A	N/A
Shi	33,822	Appendectomy cases have increased risk of CRC	N/A	N/A	N/A	1.19

Note: N/A – data not available.

**Figure 2.** Meta-analysis of the HR of developing CRC after appendectomy

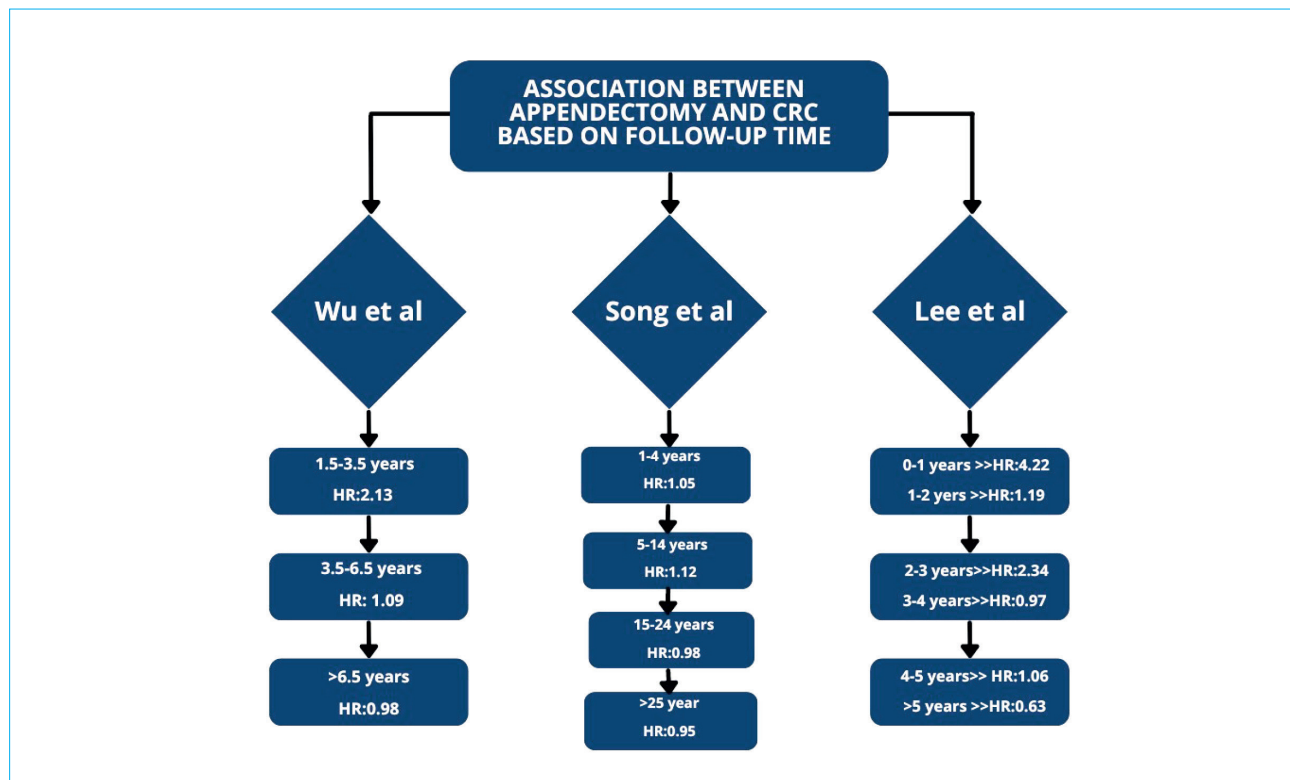


Figure 3. The association of the HR of developing CRC and appendectomy based on follow-up time in three included studies

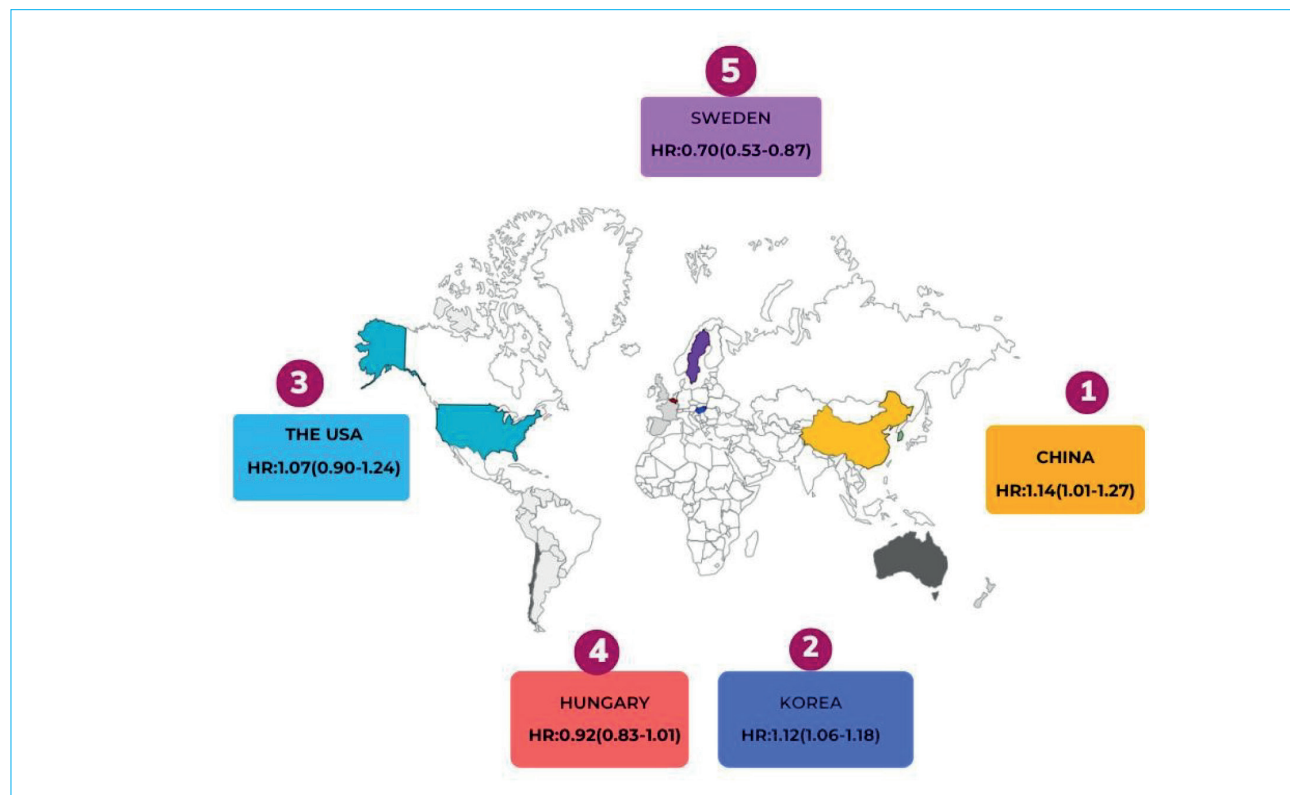


Figure 4. The association of the HR of developing CRC and appendectomy based on country of the included studies

Publication bias assessment

Figure 5 displays Egger's funnel plot for the studies included in our analysis, assessing the HR of developing CRC post-appendectomy. The plot suggests the possibility of publication bias (Fig. 5).

Discussion

The primary indication for an appendectomy is often acute appendicitis. However, there are instances where this surgery is considered in the absence of definitive imaging characteristics of appendicitis, primarily to address chronic abdominal pain [6]. Several research papers have evaluated the rate of colorectal cancer (CRC) in patients who previously underwent appendectomy [6, 7]. With advancements in medical imaging and CRC screening, leading to earlier diagnosis, our study aims to review more recent publications to ascertain the role of appendectomy in the pathogenesis of CRC in the general population.

Our study reported a pooled hazard ratio (HR) of 1.04 in patients who had undergone an appendectomy compared to those who had not. This finding is not entirely consistent with previous meta-analyses, which reported an HR of 1.31 for appendectomy patients [6]. Like our study, these analyses also noted high heterogeneity, possibly due to the lengthy follow-up periods and changing environmental factors over time [6]. Unfortunately, only three studies stratified HRs by follow-up time [8–10]. Each of these studies used different time frames for stratification, precluding a combined analysis. However, they all reported a higher risk of

developing CRC in the years immediately following appendectomy [8–10], with this risk decreasing over longer follow-up periods.

The appendix, a domicile for diverse colonic microbiomes and part of the gut-associated lymphoid tissue, plays a role in immune function. Removal of the appendix might diminish host immune barrier functions and microbial diversity, leading to a higher susceptibility to dysbiosis. This dysbiosis can induce various diseases via the brain-gut axis, including celiac disease, inflammatory bowel disease, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, neurological disorders, and cardiovascular disease [11–17]. Cohort studies have observed significant correlations between these diseases and a history of appendectomy [18–24]. Dysbiosis is also linked to certain cancers, such as gastrointestinal and breast cancers [25–31]. The disruption of the microbial ecosystem in the gastrointestinal tract post-appendectomy is reported to critically affect the pathogenesis of malignancy [8, 10]. However, the high heterogeneity among the included studies precludes definitive conclusions.

Some studies, including one by J.A. Rothwell et al., reported an inverse association between appendectomy and CRC risk [32]. They suggested that the association found in some previous studies might be due to selection bias, as their study only included appendectomies unrelated to intestinal issues, revealing an inverse relationship between CRC and appendectomy history [32]. This raises the possibility that studies reporting high short-term CRC rates post-appendectomy could be biased [8–10]. However, excluding patients with appendectomies

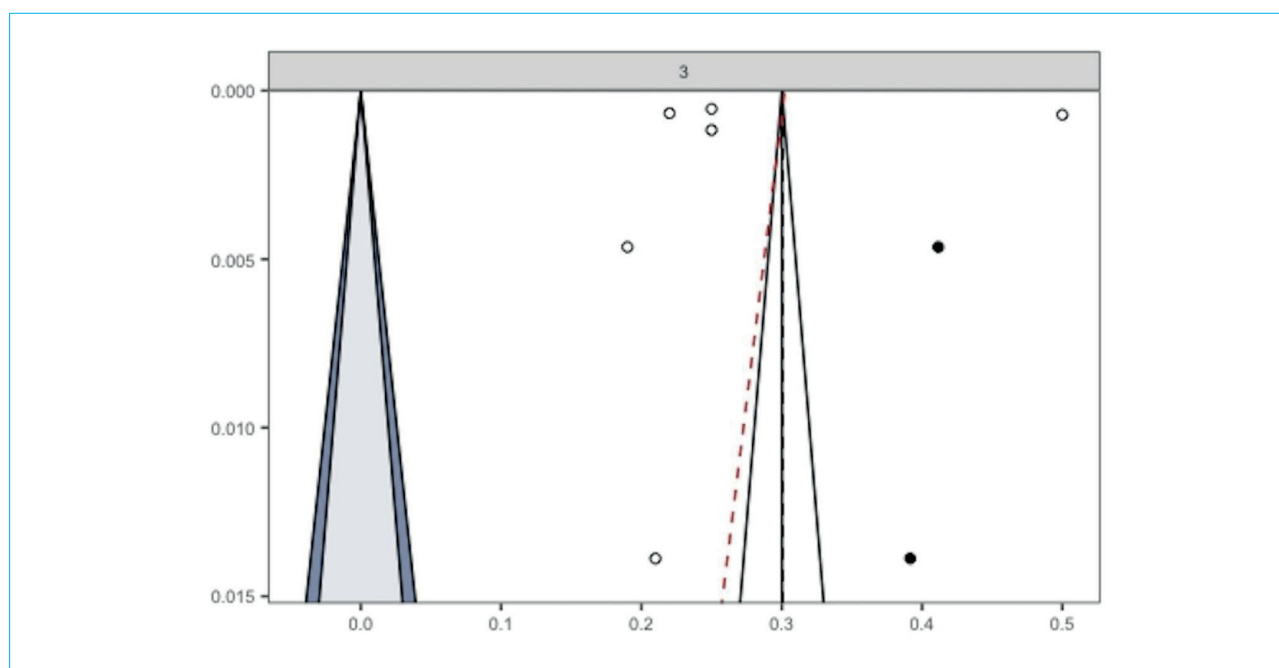


Figure 5. Egger's funnel plot for publication bias

due to intestinal problems could also introduce bias, possibly explaining the inverse association found by J.A. Rothwell et al. [32]. The appendix's role in lymphoid tissue development in the gut could imply that its absence limits inflammation and auto-reactive damage in the colorectal region [33, 34].

Given the varying follow-up periods in our included studies, we performed a subgroup analysis for HR after 10 years post-appendectomy, resulting in an HR of 1.20, aligning more closely with previous meta-analyses [6]. Due to the high heterogeneity in published papers, further prospective cohort studies are needed, taking into account factors such as the cause of appendectomy and follow-up duration.

The increased CRC risk should not influence physicians' decisions in acute complicated appendicitis cases. However, in uncomplicated cases, several studies suggest that antibiotic therapy is effective in treating 73 % of patients [35]. Considering the prevalence of incidental appendectomy, it is advisable for physicians to weigh the benefits and risks of appendectomy in non-emergent cases.

References / Литература

- Rasmussen T., Fomes S., Rosenberg J. Long-term complications of appendectomy: A systematic review. *Scand J Surg*. 2018;107(3):189–96. DOI: 10.1177/1457496918772379
- Podda M., Gerardi C., Cillara N., Fearnhead N., Gomes C.A., Birindelli A., et al. Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;270(6):1028–40. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003225
- Akbulut S., Koc C., Kocaaslan H., Gonultas F., Samdanci E., Yologlu S., et al. Comparison of clinical and histopathological features of patients who underwent incidental or emergency appendectomy. *World J Gastrointest Surg*. 2019;11(1):19–26. DOI: 10.4240/wjgs.v11.i1.19
- CODA Collaborative; Flum D.R., Davidson G.H., Monsell S.E., Shapiro N.I., Odom S.R., Sanchez S.E., et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1907–19. DOI: 10.1056/NEJMoa2014320
- Chung W.S., Chung S., Hsu C.Y., Lin C.L. Risk of inflammatory bowel disease following appendectomy in adulthood. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:661752. DOI: 10.3389/fmed.2021.661752
- Liu Z., Ma X., Zhu C., Fang J.Y. Risk of colorectal cancer after appendectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(3):350–8. DOI: 10.1111/jgh.16108
- Ábrahám S., Németh T., Benkő R., Matuz M., Otlakán A., Váczi D., et al. Evaluating the distribution of the locations of colorectal cancer after appendectomy and cholecystectomy. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):94. DOI: 10.1186/s12957-020-01861-4
- Song H., Abnet C.C., Andrén-Sandberg Å., Chaturvedi A.K., Ye W. Risk of gastrointestinal cancers among patients with appendectomy: A large-scale Swedish register-based cohort study during 1970–2009. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151262. DOI: 10.1371/journal.pone.0151262
- Lee J., Choe S., Park J.W., Jeong S.Y., Shin A. The risk of colorectal cancer after cholecystectomy or appendectomy: A population-based cohort study in Korea. *J Prev Med Public Health*. 2018;51(6):281–8. DOI: 10.3961/jpmph.18.105
- Wu S.C., Chen W.T., Muo C.H., Ke T.W., Fang C.W., Sung F.C. Association between appendectomy and subsequent colorectal cancer development: An Asian population study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118411. DOI: 10.1371/journal.pone.0118411
- Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1–10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
- Yoshida N., Yamashita T., Hirata K.I. Gut microbiome and cardiovascular diseases. *Diseases*. 2018;6(3):56. DOI: 10.3390/diseases6030056
- Sircana A., Framarin L., Leone N., Berrutti M., Castellino F., Parente R., et al. Altered gut microbiota in type 2 diabetes: Just a coincidence? *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):98. DOI: 10.1007/s11892-018-1057-6
- Horta-Baas G., Romero-Figueroa M.D.S., Montiel-Jarquín A.J., Pizano-Zárate M.L., García-Mena J., Ramírez-Durán N. Intestinal dysbiosis and rheumatoid arthritis: A link between gut microbiota and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. DOI: 10.1155/2017/4835189
- Szychlińska M.A., Di Rosa M., Castorina A., Mobasher A., Musumeci G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon*. 2019;5(1):e01134. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01134
- Griffiths J.A., Mazmanian S.K. Emerging evidence linking the gut microbiome to neurologic disorders. *Genome Med*. 2018;10(1):98. DOI: 10.1186/s13073-018-0609-3
- Maguire M., Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: Towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019;30(2):179–201. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0024
- Parian A., Limketkai B., Koh J., Brant S.R., Bitton A., Cho J.H., et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: Results from a large cohort and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1390–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311550
- Stellingwerf M.E., de Koning M.A., Pinkney T., Bejmelman W.A., D'Haens G.R., Buskens C.J. The risk of colectomy and colorectal cancer after appendectomy

Limitations

Our study has limitations, including the inability to examine the impact of the appendectomy's cause on our findings due to insufficient data. Another limitation is the inclusion of L. Dahabra et al.'s abstract, as it is not a full-text paper. However, its inclusion was necessary due to its significant findings on the appendectomy-CRC link, despite the limitations typical of abstracts.

Conclusion

In conclusion, the risk of colorectal cancer was slightly increased with no specified follow-up period. However, this risk was not observed in the long term (more than 10 years). Our results appear to be influenced by the heterogeneity of the included studies. Nonetheless, it is recommended for physicians to consider alternative therapies and be mindful of potential complications associated with unnecessary appendectomies.

- in patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):309–18. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy163
20. Tzeng Y.M., Kao L.T., Kao S., Lin H.C., Tsai M.C., Lee C.Z. An appendectomy increases the risk of rheumatoid arthritis: A five-year follow-up study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126816. DOI: 10.1371/journal.pone.0126816
 21. Lee Y.M., Kor C.T., Zhou D., Lai H.C., Chang C.C., Ma W.L. Impact of age at appendectomy on development of type 2 diabetes: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205502. DOI: 10.1371/journal.pone.0205502
 22. Kaplan G.G., Pedersen B.V., Andersson R.E., Sands B.E., Korzenik J., Frisch M. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut*. 2007;56(10):1387–92. DOI: 10.1136/gut.2007.121467
 23. Janszky I., Mukamal K.J., Dalman C., Hammar N., Ahnve S. Childhood appendectomy, tonsillectomy, and risk for premature acute myocardial infarction – a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2290–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr137
 24. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F., Tsai S.M. Increased risk of pulmonary tuberculosis among patients with appendectomy in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1573–7. DOI: 10.1007/s10096-014-2112-0
 25. Helminik B.A., Khan M.A.W., Hermann A., Gopalakrishnan V., Wargo J.A. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*. 2019;25(3):377–88. DOI: 10.1038/s41591-019-0377-7
 26. Wong S.H., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(11):690–704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8
 27. Gao Z., Guo B., Gao R., Zhu Q., Qin H. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol*. 2015;6:20. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020
 28. Abdulmir A.S., Hafidh R.R., Bakar F.A. Molecular detection, quantification, and isolation of *Streptococcus gallolyticus* bacteria colonizing colorectal tumors: Inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8. *Mol Cancer*. 2010;9:249. DOI: 10.1186/1476-4598-9-249
 29. Peters B.A., Dominianni C., Shapiro J.A., Church T.R., Wu J., Miller G., et al. The gut microbiota in conventional and serrated precursors of colorectal cancer. *Microbiome*. 2016;4(1):69. DOI: 10.1186/s40168-016-0218-6
 30. Wang T., Cai G., Qiu Y., Fei N., Zhang M., Pang X., et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 2012;6(2):320–9. DOI: 10.1038/ismej.2011.109
 31. Alhina E.A., Walton G.E., Commane D.M. The role of the gut microbiota in colorectal cancer causation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5295. DOI: 10.3390/ijms20215295
 32. Rothwell J.A., Mori N., Artaud F., Fournier A., Conte M., Boutron-Ruault M.C., et al. Colorectal cancer risk following appendectomy: a pooled analysis of three large prospective cohort studies. *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(5):486–9. DOI: 10.1002/cac2.12265
 33. Kooij I.A., Sahami S., Meijer S.L., Buskens C.J., Te Velde A.A. The immunology of the vermiform appendix: A review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(1):1–9. DOI: 10.1111/cei.12821
 34. Randal Bollinger R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S., Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *J Theor Biol*. 2007;249(4):826–31. DOI: 10.1016/j.jtbi.2007.08.032
 35. Salminen P., Paajanen H., Rautio T., Nordström P., Aarnio M., Rantanen T., et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(23):2340–8. DOI: 10.1001/jama.2015.6154
 36. van den Boom A.L., Lavrijssen B.D.A., Fest J., Ikram M.A., Stricker B.H., van Eijck C.H.J., et al. Appendectomy and the subsequent risk of cancer: A prospective population-based cohort study with long follow-up. *Cancer Epidemiol*. 2022;77:102120. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102120
 37. Shi F., Liu G., Lin Y., Guo C.L., Han J., She J. IDDF2021-ABS-0054 Appendectomy increases the risk of colorectal cancer through causing gut microbiota dysbiosis in a large population-based study. *Gut*. 2021;70 (Suppl 2):A17–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-IDDF.24
 38. Mándi M., Keleti G., Juhász M. The role of appendectomy and cholecystectomy in the pathogenesis of colorectal carcinomas. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;72:102991. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102991
 39. Lee S., Jang E.J., Jo J., Park S.J., Ryu H.G. Long-term impacts of appendectomy associated with increased incidence of inflammatory bowel disease, infection, and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(8):1643–52. DOI: 10.1007/s00384-021-03886-x
 40. Dahabra L., Tallat M., Abouyassine A., Deeb L. S134 Does appendectomy alter the risk of colorectal cancer? A large population-based study in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:S58–9. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773008.85391.1b
 41. Park Y.Y., Lee K.Y., Oh S.T., Park S.H., Han K.D., Lee J. A link between appendectomy and gastrointestinal cancers: A large-scale population-based cohort study in Korea. *Sci Rep*. 2020;10(1):15670. DOI: 10.1038/s41598-020-72770-5
 42. Ugai T., Kawamura H., Takashima Y., Okadome K., Shimizu T., Mima K., et al. Abstract B002: History of appendectomy and colorectal cancer incidence, overall and by intratumoral fusobacterium nucleatum status. *Cancer Res*. 2022;82(23 Suppl 1):B002. DOI: 10.1158/1538-7445.CRC22-B002

Information about the authors

Mohammad Iman Abili Nezhad — Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Zabol University of Medical Sciences.

Contact information: research1375@gmail.com;
9861615881, Iran, Zabol, Shahid Rajaei str.

Nooshi Pormehr Yabandeh* — Assistant Professor of Surgery, Department of Surgery, Zabol University of Medical Sciences

Contact information: research1378@gmail.com;
9861615881, Iran, Zabol, Shahid Rajaei str.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-1170>

Сведения об авторах

Нежад Мохаммад Иман Абили — доцент кафедры анестезиологии, Кафедра анестезиологии, Университет медицинских наук.

Контактная информация: research1375@gmail.com;
9861615881, Иран, г. Забол, ул. Шахида Раджаи.

Ябанде Нуши Пормер* — доцент кафедры хирургии, Университет медицинских наук.

Контактная информация: research1378@gmail.com;
9861615881, Иран, г. Забол, ул. Шахида Раджаи.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-1170>

Submitted: 24.12.2023 Accepted: 05.04.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 24.12.2023 Принята: 05.04.2024 Опубликовано: 30.04.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение

Ж.Г. Симонова^{1*}, О.В. Пестерева¹, Д.А. Дьяконов², М.А. Карепанов³, М.С. Ральникова³

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров, Российская Федерация

² ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Российская Федерация

³ КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с болезнью Уиппла, демонстрирующее сложности диагностики заболевания.

Основные положения. Описано клиническое наблюдение болезни Уиппла у мужчины в возрасте 61 года. Дебют заболевания проявился по типу полиартрита за 3 года до установления диагноза. Дальнейшее течение заболевания происходило в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, что затруднило диагностический поиск. Клинические проявления в виде лихорадки, суставного синдрома, диареи, лимфаденопатии, анемии и снижения массы тела позволили заподозрить болезнь Уиппла. Ключевым моментом для диагноза явились эндоскопические исследования с множественной биопсией тонкой кишки, что позволило гистологически выявить PAS-положительные макрофаги в слизистой оболочке тонкой кишки. Терапия цефтриаксоном на протяжении 14 дней, терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг 2 раза в день) на протяжении 14 месяцев привели к положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, исчезновению PAS-положительных макрофагов в слизистой оболочке тонкой кишки, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, PAS-положительные макрофаги, лимфаденопатия, суставной синдром, диарея, анемия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Симонова Ж.Г., Пестерева О.В., Дьяконов Д.А., Карепанов М.А., Ральникова М.А. Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):91–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-91-100>

Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up

Zhanna G. Simonova^{1*}, Olga V. Pestereva¹, Dmitry A. Dyakonov², Maksim A. Karepanov³, Maria S. Ralnikova³

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russian Federation

³ Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

Aim: to present a clinical observation of a patient with Whipple's disease, demonstrating the difficulties in diagnosing the disease.

Key points. A clinical observation of Whipple's disease in a 61-year-old man is described. The onset of the disease was manifested as polyarthritides three years before diagnosis. The further course of the disease occurred during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19, which made the diagnostic search difficult. Clinical manifestations of fever, arthralgias, diarrhea, lymphadenopathy, anaemia and weight loss raised suspicion of Whipple's disease. Key to the diagnosis were endoscopic studies with multiple small bowel biopsies, which allowed histological identification of PAS-positive macrophages in the small bowel mucosa. Therapy with ceftriaxone for 14 days, therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole (160 mg/800 mg twice a day) for 14 months resulted in positive clinical dynamics, improvement of laboratory parameters, disappearance of PAS-positive macrophages in the small intestinal mucosa, indicating remission of the disease.

Keywords: Whipple's disease, PAS-positive macrophages, lymphadenopathy, joint syndrome, diarrhea, anaemia

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

For citation: Simonova Z.G., Pestereva O.V., Dyakonov D.A., Karepanov M.A., Ralnikova M.S. Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):91–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-91-100>

Болезнь Уиппла (БУ) представляет собой редкое системное заболевание инфекционного генеза, имеющее хроническое течение, вызываемое грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*; от греч. *trophe* — питание, *eu* — барьер) [1, 2]. Первичное инфицирование *T. whipplei* происходит в детстве, протекая бессимптомно либо с клиникой гастроэнтерита, пневмонии, с дальнейшей элиминацией возбудителя [3, 4]. Передача инфекции от человека к человеку либо нозокомиальный путь инфицирования не зарегистрированы [5]. Согласно результатам исследования в Италии (2015 г.) распространенность БУ была расценена как 3 случая на 1 млн населения, причем 30 % составили женщины [6]. Более современные данные свидетельствуют о росте уровня заболеваемости БУ в мире, что составляет 1–6 новых случаев на 10 млн населения.

Основу патогенеза БУ составляет блокада лимфатического аппарата слизистой оболочки, лимфатических сосудов брыжейки и лимфатических узлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами. В результате нарушается функциональная активность макрофагов. При отсутствии выработки специфических антител макрофагами на присутствие чужеродных бактерий последние начинают активно размножаться, что приводит к развитию массивного клеточного инфильтрата, в последующем блокирующего лимфоотток и нарушающего транспорт жира. Далее из лимфатических узлов *T. whipplei* распространяется в синовиальные оболочки, плевру, перикард, головной мозг, способствуя постепенному прогрессированию заболевания и длительности патологического процесса [7, 8]. Классически БУ характеризуется развитием мигрирующей артралгии (73–80 %), хроническим нарушением пищеварения с диареей (72–81 %), абдоминальной болью (23–60 %), потерей веса (79–93 %), лимфаденопатией (35–66 %), гипохромной анемией [9]. При этом в последнее время были признаны другие, более частые формы инфекции *T. whipplei*, включающие локализованные формы, влияющие на сердечные клапаны или центральную нервную систему без кишечных симптомов, и бессимптомные формы, которые встречаются примерно у 4 % европейцев [10].

На начальной стадии первым признаком классической БУ в 80–90 % случаев является серонегативный артрит и/или артралгия, часто с лихорадкой, повышением белков острой фазы [11]. На второй стадии, в период развернутой клинической картины, поражается тонкая кишка с появлением гастроинтестинального синдрома, сопровождающегося диареей, снижением массы тела и метаболическими нарушениями. В большинстве случаев отмечается увеличение лимфоузлов и кожные проявления, такие как геморрагии и узелковая эритема. Для третьей стадии характерно появление хакексии и симптомов поражения центральной нервной системы, органов дыхания, сердца, глаз.

Диагноз чаще устанавливается после проведения морфологического исследования тонкой кишки, реже — по данным полимеразной цепной реакции. Следует подчеркнуть, что наличие артралгии, потери веса и диареи у мужчины среднего возраста свидетельствует в пользу БУ [12].

Наиболее ранним и очень часто единственным (в 75 % случаев) признаком БУ является суставной синдром, предшествующий развернутой клинической картине болезни в течение в среднем 6,7 года. Сложности для своевременной диагностики БУ обусловлены мультисистемностью поражения органов и, соответственно, вариабельностью клинических синдромов. В мировой литературе представлены сведения о более 2000 клинических случаях БУ, отражающих как поражения разных органов, так и варианты различного течения заболевания. В 2013 г. E. Maresi et al. опубликовали обзор 1000 клинических наблюдений периода 1957–2012 гг. [13]. Коллектив авторов, занимавшихся диагностикой и лечением БУ в Марселе (Centre National de Référence Rickettsia, Coxiella, Bartonella), полученные данные систематизировал и представил в клинических обзорах [9, 14]. В опубликованном обзоре U. Gunther et al. представлены сведения о 191 пациенте с БУ с классической клинической картиной [15]. Опыт лечения пациентов с БУ накоплен в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (ЦНИИГ) с 1987 г. Расширение методов диагностики *T. whipplei* способствовало увеличению числа клинических обзоров из различных центров [16, 17]. Мировое медицинское сообщество продолжает накапливать опыт диагностики и лечения БУ [18–22].

Пациент К., 61 год, русский, уроженец Кировской области, по специальности — отделочник по дереву в кустарной мастерской, госпитализирован 12.07.2022 г. в гастроэнтерологическое отделение Кировской областной клинической больницы с жалобами на повышение температуры тела до 37–38 °С, слабость, боли в суставах, сопровождающиеся отечностью и покраснением, скованность в теле при начале движений, отеки ног до средней трети голени, тошноту, потерю аппетита, снижение массы тела более чем на 20 кг за последний год, неоформленный стул до 5–6, иногда до 10 и более раз в день, водянистый, без патологических примесей.

Из анамнеза: считает себя больным с апреля 2019 г., когда стал отмечать периодические боли в коленных, голеностопных суставах, суставах кистей, сопровождающиеся отечностью, гиперемией. Не лечился. По поводу данных жалоб обратился к участковому терапевту в сентябре 2019 г. Обследован по поводу полиартрита. В анализе крови от 17.09.2019 г. впервые выявлено ускорение СОЭ до 75 мм/час, повышение уровня С-реактивного белка до 40 мг/л. Пациент был направлен на консультацию ревматолога для уточнения генеза имеющихся изменений и уточнения диагноза. Консультация ревматолога 23.09.2019 г.:

данных, говорящих о наличии ревматоидного артрита, псориатического артрита, системной красной волчанки, нет. Рекомендовано продолжить обследование для исключения патологии органов желудочно-кишечного тракта. 28.10.2019 г. впервые выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), заключение — эритематозная гастропатия. 30.10.2019 г. выполнена колоноскопия, при которой патологии не выявлено. По результатам МРТ брюшной полости от 25.11.2019 г. впервые выявлена брыжеечная лимфаденопатия. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки от 04.12.2019 г. — без патологии, фтизиатр не выявил данных в пользу диагноза «туберкулез». Исключены ВИЧ, вирусы гепатитов В и С. Дальнейшее обследование было приостановлено в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. В период с января 2020 г. по сентябрь 2021 г. самочувствие пациента ухудшалось, отмечались нарастающая слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, тревожность, снижение массы тела более чем на 20 кг; за медицинской помощью не обращался, не лечился. В октябре 2021 г. на фоне резкого ухудшения состояния, которое сопровождалось повышением температуры тела до 37–38 °С, нарастающей слабостью, исчезновением аппетита, тошнотой, болями в суставах, сопровождавшихся отечностью и покраснением, скованностью в теле при начале движений, периодических отеках ног до средней трети голеней, частым неоформленным стулом до 4–5 раз в день, пациент вновь продолжил обследование. 28.11.2021 г. по результатам КТ органов грудной клетки выявлена правосторонняя интерстициальная пневмония, 8 % поражения легких. С подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной правосторонней интерстициальной пневмонией, пациент был госпитализирован в специализированный госпиталь, где на фоне проводимой терапии (фавипиравир, апиксабан, глюкокортикостероиды, барicitиниб, антибиотики) стал более выраженным синдром диареи, частота стула возросла до 10 раз в сутки. Проведенная терапия ванкомицином, метронидазолом способствовала улучшению самочувствия, а данное состояние было расценено как антибиотик-ассоциированная (*C. difficile*-ассоциированная) диарея. Согласно данным лабораторных исследований от 29.11.2021 г.: анемия легкой степени (гемоглобин — 115 г/л), лейкоциты — $8,87 \times 10^9$ /л, СОЭ — 61 мм/ч; уровень билирубина, АЛТ, АСТ — в пределах нормы, СРБ — 87 мг/л, общий белок — 48,1 г/л, ревматоидный фактор — в норме, ВИЧ, маркеры гепатитов В и С — отрицательные. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендовано наблюдение у терапевта. В декабре 2021 г. в связи с ухудшением самочувствия пациента (нарастание слабости, сохранение синдрома диареи, болей в суставах) диагностический поиск с целью уточнения диагноза продолжен.

В анализе крови от 23.12.2021 г.: нарастание анемии (гемоглобин — 92 г/л), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 24,4 пг, тромбоциты — 380×10^9 /л, лейкоциты — $5,49 \times 10^9$ /л, СОЭ — 73 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин, печеночные трансаминазы — в норме, установлено снижение уровня сывороточного железа до 2,0 мкмоль/л, снижение общего белка до 48,1 г/л, сохранение высокого уровня СРБ — 28,4 мг/л (норма — 0–5 мг/л). По результатам УЗИ органов брюшной полости от 20.12.2021 г. выявлена выраженная лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинных лимфоузлов. ЭГДС от 24.11.2021 г.: признаки гастрита. При колоноскопии от 20.12.2021 г. обнаружены полипы нисходящего отдела толстой кишки; заключение гистологического исследования от 27.12.2021 г.: гиперпластические полипы нисходящего отдела толстой кишки. МРТ-энтерография от 30.12.2021 г.: патологических изменений тонкой кишки не выявлено. В январе 2022 г. обследование пациента продолжено в Центре онкологии и медицинской радиологии (г. Киров), где выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ КТ) всего тела (от затылочной кости до средней трети бедра), согласно заключению выявлена лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинных лимфоузлов, данных за онкологические заболевания, в том числе нейроэндокринные опухоли, нет. В отделении хирургии произведена лапароскопическая пункционная биопсия забрюшинного лимфоузла, гистологическое исследование выполнено в морфологической лаборатории Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови. Заключение от 10.02.2022 г.: по гистологической и иммуногистохимической картине данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено; патологические изменения соответствуют гранулематозному процессу / саркоидной реакции (туберкулез? саркоидоз?) в сочетании с признаками жирового перерождения. Дальнейшее обследование пациента продолжено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), где повторно 05.04.2022 г. выполнена ПЭТ КТ, заключение: увеличение лимфоузлов средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства с метаболической активностью. В целях диагностики злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта были исследованы маркеры гастроинтестинальных опухолей: хромогранин А — 121,48 мкг/л (норма — до 100 мкг/л), серотонин — 505 нг/мл (норма — 50–220 нг/мл), гастрин — 17 пг/мл (норма — 13–115 пг/мл). В общем анализе крови отмечено нарастание анемии (гемоглобин — 75 г/л), СОЭ — 60 мм/час. СРБ — 62,5 мг/л, общий белок — 44,6 г/л, альбумин — 26,8 г/л. Пациент выписан в связи с исключением онкологической природы симптомов. Спустя две недели после выписки из онкологического центра 10.05.2022 г. в связи с прогрессирующим ухудшением состояния

(нарастание слабости, периодическое повышение температуры тела до 37–38 °С, боли в суставах, диарея, снижение массы тела на 20 кг за последний год) пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение Кировской городской больницы № 7 по поводу энтерита неуточненной этиологии. Продолжено обследование. В общем анализе крови от 10.05.2022 г.: анемия (гемоглобин — 75 г/л), тромбоцитоз ($411 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ — 55 мм/час. Выявлено повышение уровня СРБ до 62,5 мг/л; уровень АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина, мочевины — в норме; снижение калия до 2,8 ммоль/л (норма — 3,5–5,1 ммоль/л), общего белка — до 44,6 г/л, альбумина — до 26,5 г/л. На фоне проведенного курса лечения (ферменты, метронидазол, ванкомицин, альбумин) отмечалось улучшение самочувствия. Пациент был выписан 20.05.2022 г. и менее через месяц (06.06.2022 г.) вновь госпитализирован в терапевтическое отделение Кировской городской больницы № 7 без улучшения самочувствия и без динамики показателей общего и биохимического анализа крови.

С целью уточнения диагноза, обследования, решения вопроса о повторном заборе внутрибрюшного лимфоузла для гистологического исследования 12.07.2022 г. пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Кировской областной клинической больницы. На момент поступления общее состояние пациента было средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, сухие. Тургор снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, ИМТ — 20,3 кг/м² (вес — 60 кг, рост — 172 см). Периферические отеки в области нижней трети голени. Пальпируются увеличенные шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы размерами до 1–1,5 см. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно — над легкими ясный легочный звук. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания — 18 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 82 в минуту. АД — 95/60 мм рт. ст. Пульс — 82 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена, размеры по Курлову: 9 × 8 × 7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

Сохраняется снижение уровня общего белка до 57,3 г/л, альбумина — до 24,2 г/л; повышение уровня С-реактивного белка до 82,25 мг/л. Установлено изменение электролитного баланса: гипокалиемия (уровень калия — 3,41 ммоль/л; норма — 3,5–5,1 ммоль/л), гипокальциемия (уровень ионизированного кальция — 1,08 ммоль/л; норма — 1,13–1,32 ммоль/л), повышение уровня хлора — 110,3 ммоль/л (норма — 98–106 ммоль/л),

уровень натрия в норме — 139,8 ммоль/л. Антитела к тканевой трансглутаминазе IgG, к дезаминированным пептидам глиадин IgG, к эндомизию (ЕМА) — отрицательно. Продолжен диагностический поиск для исключения лимфопролиферативных и инфекционных заболеваний. Проба Кумбса (прямая, непрямая) — отрицательный результат. Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, антитела к *Treponema pallidum*, реакция Видала (антитела к паратифу А и В, тифу), маркеры вирусных гепатитов — результаты отрицательные. Эластаза в стуле — 100 мкг/г; копрограмма — нейтральный жир ++. Посев кала на *C. difficile* — рост не обнаружен. Посев кала на группу патогенных микроорганизмов — рост анаэробной флоры не обнаружен.

07.07.2022 г. проведена КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства. В легких диффузное утолщение внутридолевого интерстиция, мелкие очаги по ходу междолевой плевры. Сердце не увеличено. Кранио-каудальный размер печени — 200 мм, плотность паренхимы — 14–18 НУ. Желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен. Поджелудочная железа: головка — 20 мм, тело — 19 мм, хвост — 15 мм. Вирсунгов проток — до 1 мм. Селезенка — 73 × 54 × 81 мм. Стенки толстой и тонкой кишки не расширены. Аорта не расширена. Парааортальные лимфоузлы в поперечнике — до 16 мм. Множественные мезентериальные лимфоузлы — до 15 мм. Заключение: интерстициально-очаговые изменения в легких; диффузные изменения в печени; забрюшинная и мезентериальная лимфаденопатия (рис. 1).

Видеоколоноскопия от 14.07.2022 г.: осмотрены терминальные отделы подвздошной кишки (примерно 15,0 см) — слизистая оболочка рыхлая, диффузно ярко гиперемирована, сосудистый рисунок не просматривается, точечный белый налет, что расценено как признаки энтерита (рис. 2). Баугиниевая заслонка розеткообразная, сомкнута, не изменена. Стенки толстой кишки эластичные, тонус сохранен, слизистая оболочка со смазанным сосудистым рисунком. Взята биопсия из тонкой и толстой кишки.

Заключение ЭГДС от 13.07.2022 г.: пищевод проходим, кардия смыкается; стенки желудка эластичные, складки средней высоты; привратник круглый, смыкается; слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки рыхлая, гиперемирована, с белым налетом. Выполнена биопсия из двенадцатиперстной кишки (рис. 3).

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки продемонстрировали изменение гистоархитектоники за счет деформации ворсинок, скопления между криптами и в строме пеннистых макрофагов, наличие в цитоплазме макрофагов большого количества PAS-положительных микроорганизмов, что свидетельствует о болезни Уиппла (рис. 4).

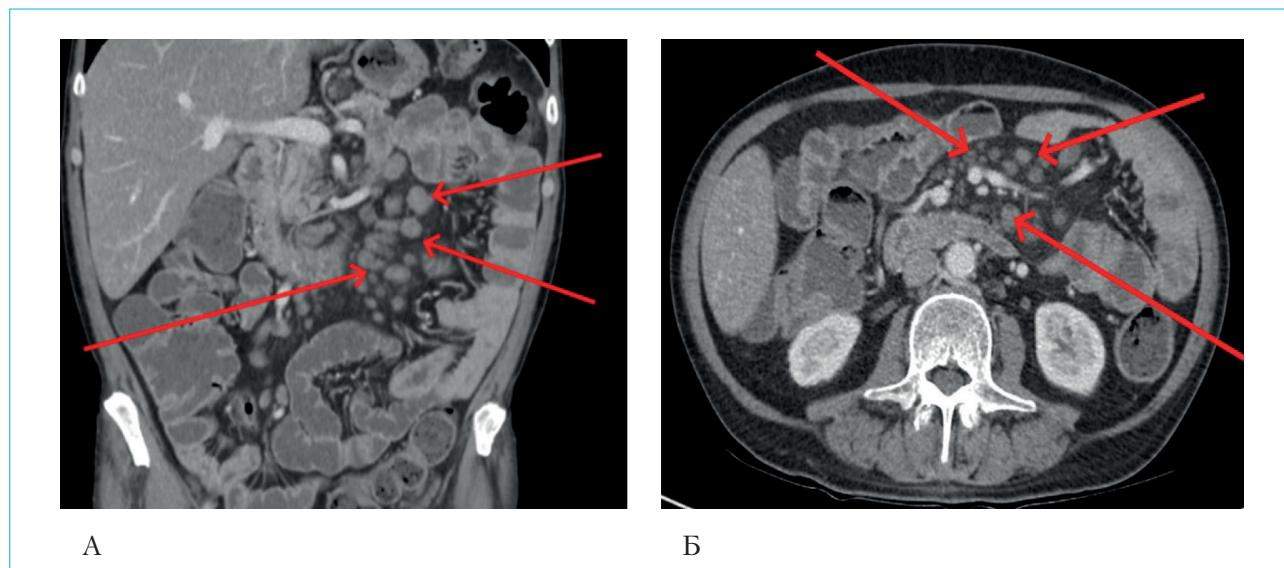


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства: забрюшинная (А) и мезентериальная (Б) лимфаденопатия (стрелки)

Figure 1. CT of the chest, abdomen and retroperitoneum: retroperitoneal (А) and mesenteric (Б) lymphadenopathy (arrows)

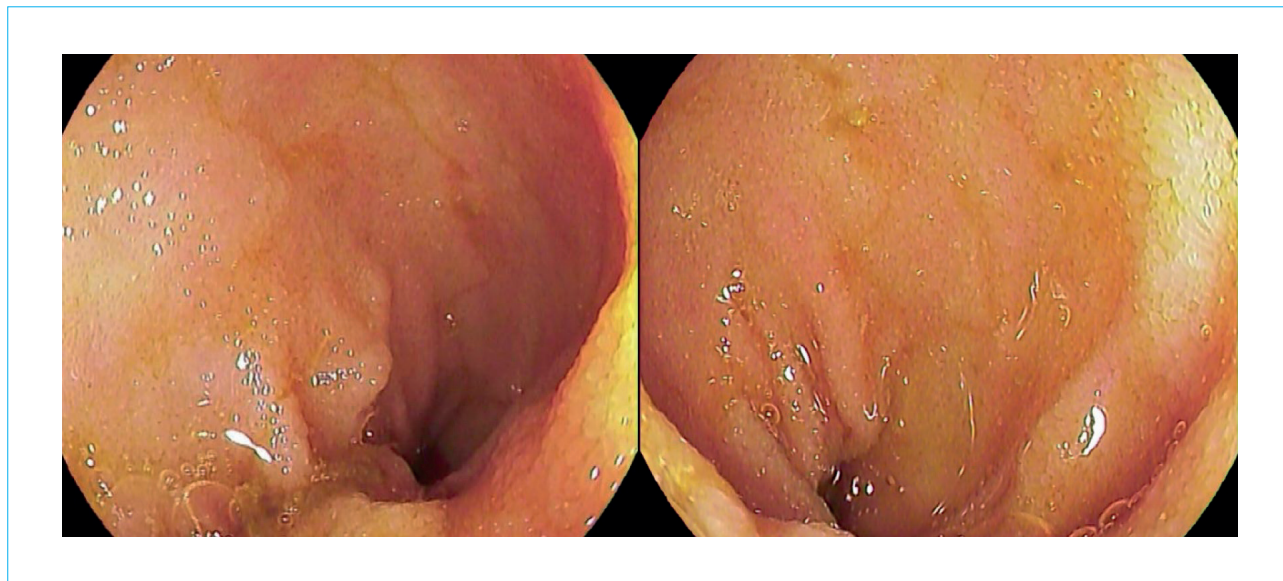


Рисунок 2. Эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки

Figure 2. Endoscopic view of the ileum mucosa

19.07.2022 г. с помощью аппарата LigaSure™ Maryland 5 мм (Medtronic, Ирландия) выполнены биопсия двух цельных лимфоузлов брыжейки тощей кишки. При гистологическом исследовании выявлена выраженная макрофагально-гистиоцитарная реакция (CD68⁺, CD163, HLA-DR⁺, CD11c⁺, Vimentin⁺, CD45⁺) с расположением клеток в просветах расширенных синусов, в строме лимфатического узла и между соединительнотканскими тяжами. Значительная часть макрофагов с зернистой

эозинофильной цитоплазмой, содержат пенистые включения (PAS-позитивные пенистые макрофаги и гистиоциты при реакции на гликоген), в цитоплазме клеток выявляются мелкие грамположительные структуры/микроорганизмы, имеющие положительную PAS-реакцию, реакцию к HLA-DR и по Граму. Отмечаются множественные отложения липидов (реакция на гликоген — положительная). Заключение: данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено. Патоморфологические

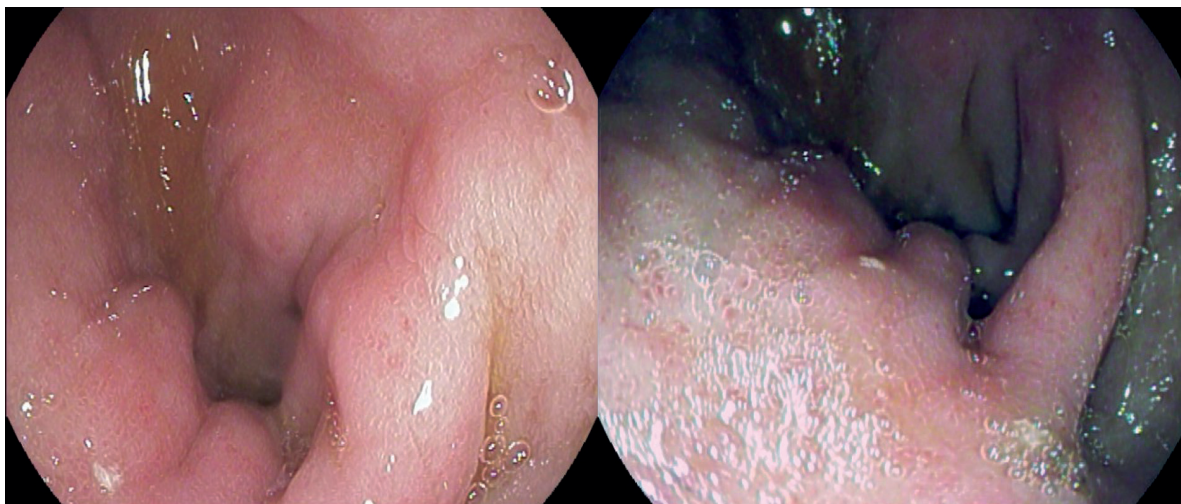
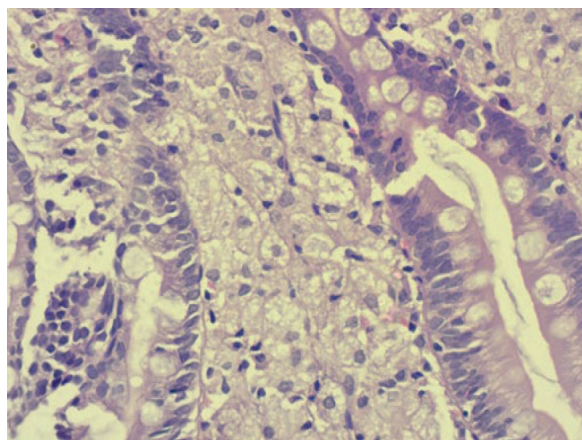
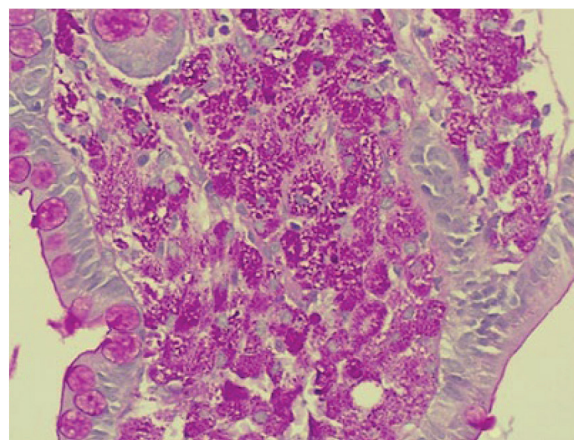


Рисунок 3. Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Figure 3. Endoscopic view of the duodenal mucosa



А



Б

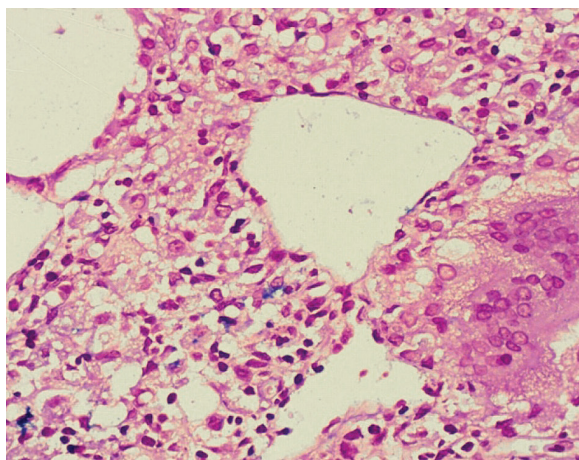
Рисунок 4. Микропрепарат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: А — гистоархитектоника слизистой оболочки изменена за счет деформации ворсинок, большая часть которых утолщена, расширение слизистого и подслизистого пространства, лимфангиectазия; между криптами и в строме диффузные скопления пенистых макрофагов ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином); Б — в цитоплазме макрофагов большое количество PAS-положительных микроорганизмов ($\times 400$, PAS-реакция на гликоген)

Figure 4. Microscopic specimen of the mucous membrane of the duodenum: А — the histoarchitecture of the mucous membrane is changed due to deformation of the villi, most of which are thickened, expansion of the mucous and submucosal space, lymphangiectasia; between the crypts and in the stroma there are diffuse accumulations of foamy macrophages ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining); Б — in the cytoplasm of macrophages there is a large number of PAS-positive microorganisms ($\times 400$, PAS reaction to glycogen)

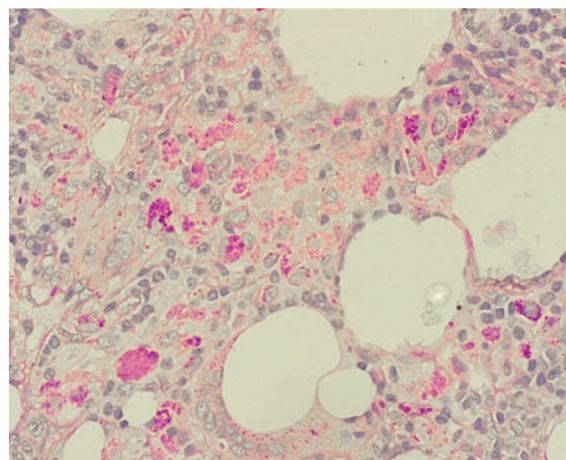
особенности соответствуют гранулематозному воспалительному процессу в сочетании с признаками жирового перерождения, характерными для болезни Уиппла (рис. 5).

Таким образом, у пациента установлен диагноз: болезнь Уиппла, с увеличением забрюшинных

и брыжеечных лимфоузлов, хроническое течение. Мальабсорбция, протеин-теряющая диарея с нарушением белкового обмена (гипопротеинемия, гипоальбуминемия), нарушение электролитного баланса. Железodefицитная анемия средней степени тяжести. К проводимой терапии (глюкокортикостероиды,



А



Б

Рисунок 5. Микроскопическая картина лимфатического узла брыжейки тонкой кишки: А — лимфатическая ткань атрофирована, определяются расширенные синусы и скопления пенистых макрофагов ($\times 400$, окраска по Граму); Б — в цитоплазме макрофагов большое количество PAS-положительных микроорганизмов ($\times 400$, PAS-реакция на гликоген)

Figure 5. Microscopic picture of the lymph node of the mesentery of the small intestine: A — lymphatic tissue is atrophied, dilated sinuses and accumulations of foamy macrophages are identified ($\times 400$, Gram stain); Б — in the cytoplasm of macrophages there is a large number of PAS-positive microorganisms ($\times 400$, PAS reaction to glycogen)

альбумин, препараты железа, ферменты) добавлен цефтриаксон 2 г в сутки в/в 14 дней, триметоприм/сульфаметоксазол 160 мг/800 мг в сутки. Самочувствие пациента стало улучшаться, температура тела нормализовалась, стал оформленным стул. Пациент был выписан из стационара 19.08.2022 г. В дальнейшем и по настоящее время пациент наблюдается у терапевта, контрольные визиты осуществляются с периодичностью 1 раз в три месяца. На фоне улучшения самочувствия, отмеченного уже в отделении гастроэнтерологии в августе 2022 г., в течение последующих трех месяцев у пациента была отмечена прибавка веса, исчез суставной синдром, улучшились лабораторные показатели крови. Контрольный визит — 05.09.2023 г. Состояние удовлетворительное, аппетит сохранен. ИМТ — $25,7 \text{ кг/м}^2$ (вес — 76 кг, рост — 172 см). В общем анализе крови от 12.09.2023 г.: гемоглобин — 137 г/л, СОЭ — 15 мм/ч, СРБ — 2,9 мг/л, общий белок — 71,4 г/л, альбумин — 38 г/л. Медикаментозная терапия (триметоприм/сульфаметоксазол 160 мг/800 мг в сутки) продолжена до проведения контрольных эндоскопических исследований со взятием биоптатов.

Результаты ЭГДС (видеогастроскоп Fujifilm EC-760Z, Япония) от 15.11.2023 г.: пищевод проходим, слизистая оболочка розовая, эластичная; кардия смыкается не полностью; слизистая оболочка желудка слегка отечная, эластичная, перистальтика циркулярная; слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки отечная, в постбульбарных отделах — бледно-розовая, эластичная,

мелковорсинчатая. Выполнена щипцовая биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки (рис. 6).

Гистологическое исследование от 18.11.2023 г.: гистологическая структура сохранена, фагоцитирующих макрофагов не обнаружено; гистоархитектоника не изменена, определяются немногочисленные лимфоциты и плазмциты (рис. 7).

Видеоколоноскопия от 15.11.2023 г.: толстая кишка осмотрена на всем протяжении, эндоскоп проведен в купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая. Выполнена биопсия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки. Просвет осмотренных отделов толстой кишки не деформирован, складки выражены, тонус кишки сохранен. Слизистая оболочка светло-розовая, эластичная, сосудистый рисунок прослеживается во всех отделах (рис. 8).

Заключение

Диагноз «болезнь Уиппла» у пациента в возрасте 61 года установлен в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, что является особенностью данного наблюдения. Выявленная коронавирусная инфекция не только усугубила клинические проявления и течение заболевания, но и затруднила диагностический поиск. Ключевым моментом для установления диагноза явились эндоскопические исследования с множественной биопсией тонкой кишки, что позволило

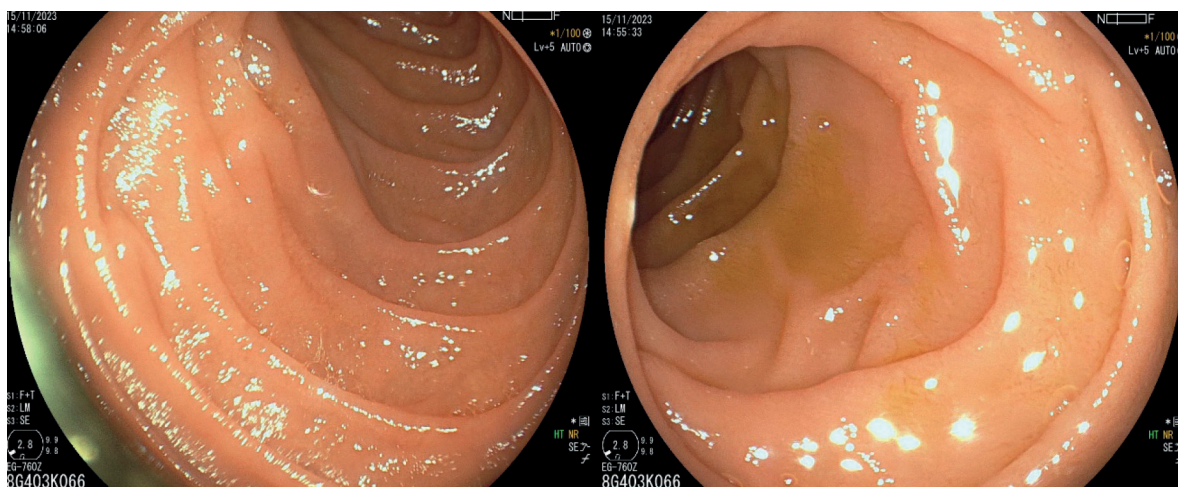
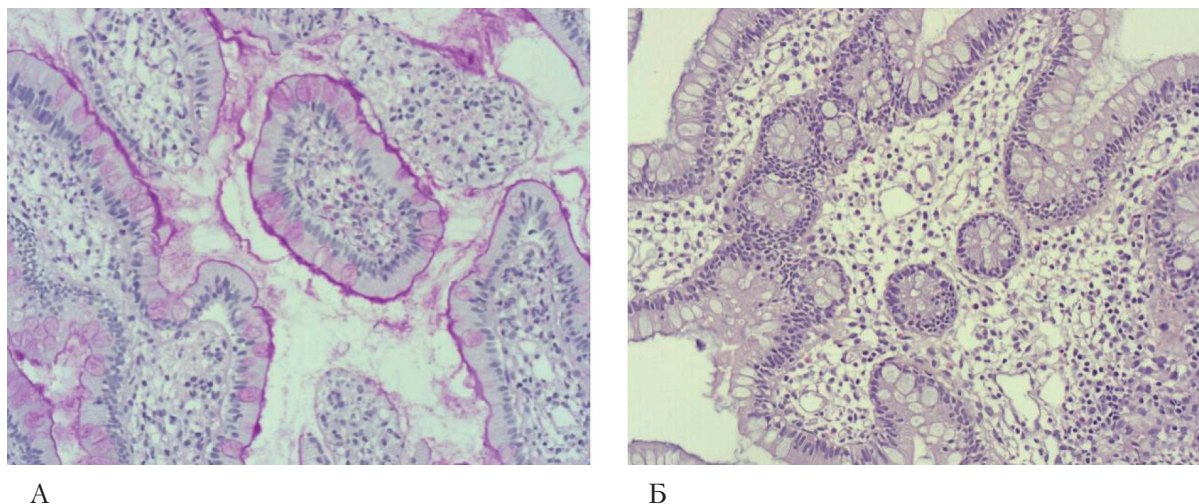


Рисунок 6. Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки спустя 14 месяцев терапии

Figure 6. Endoscopic picture of the duodenal mucosa after 14 months of therapy



А

Б

Рисунок 7. Микроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки спустя 14 месяцев терапии: А — гистологическая структура сохранена, фагоцитирующих макрофагов не обнаружено ($\times 200$, PAS-реакция на гликоген); Б — гистоархитектоника не изменена, в слизистой определяются немногочисленные лимфоциты и плазмциты ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 7. Microscopic picture of the duodenal mucosa after 14 months of therapy: А — the histological structure is preserved, no phagocytic macrophages were detected ($\times 200$, PAS reaction to glycogen); Б — histoarchitecture is not changed, a few lymphocytes and plasma cells are detected in the mucosa ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

гистологически выявить PAS-положительные макрофаги в слизистой оболочке тонкой кишки. Терапия цефтриаксоном на протяжении 14 дней, поддерживающая терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг 2 раза в сутки)

на протяжении 14 месяцев привели к положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, исчезновению PAS-положительных макрофагов в кишечнике, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

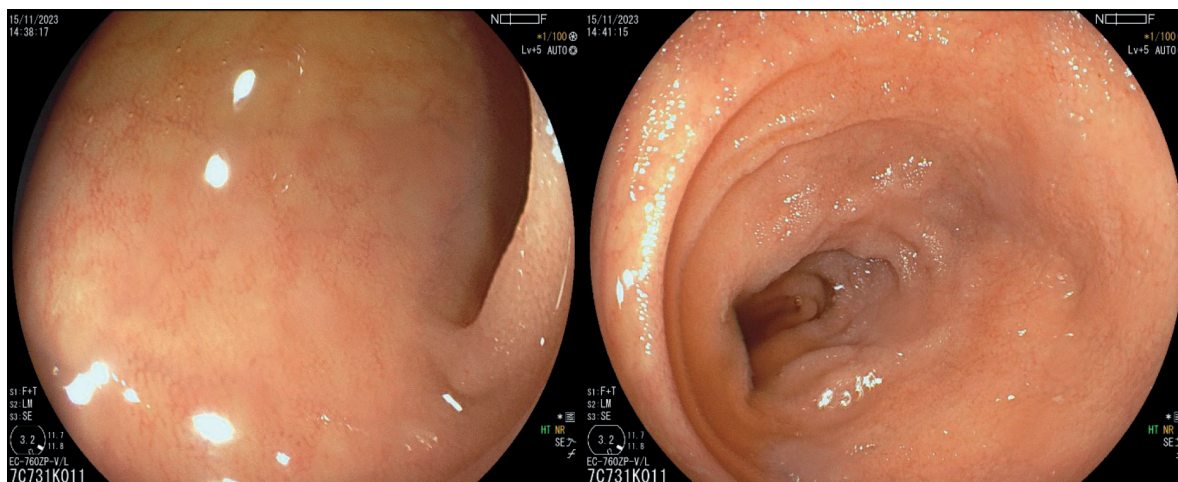


Рисунок 8. Эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки спустя 14 месяцев терапии

Figure 8. Endoscopic picture of the ileal mucosa after 14 months of therapy

Литература / References

- Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18:382–93.
- La Scola B., Fenollar F., Fournier P.E., Altwegg M., Mallet M.N., Raoult D. Description of *Tropheryma whippelii* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(Pt 4):1471–9. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Acute infections caused by *Tropheryma whippelii*. *Future Microbiol.* 2017;12:247–54. DOI: 10.2217/fmb-2017-0178
- Keita A.K., Dubot-Pères A., Phommason K., Sibounheuang B., Vongsouvath M., Mayxay M., et al. High prevalence of *Tropheryma whippelii* in Lao kindergarten children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;20(9(2)):e0003538. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003538
- Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P. Chronic infections of the small intestine. In: Yamada T., Alpers D.H., Kalloo A.N., Kaplowitz N., Owyang C., Powell D.W. Textbook of gastroenterology, Fifth Edition. Chichester: Blackwell Publishing Ltd., 2009:1225–44. DOI: 10.1002/9781444303254
- Biagi F., Balduzzi D., Delvino P., Schieppatti A., Klersy C., Corazza G.R. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(7):1347–8. DOI: 10.1007/s10096-015-2357-2
- Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А., Калинина Е.Ю., Карев В.Е., Ванян А.В., Берко О.М. Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):88–100. [Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M. Whipple's disease: Clinical case and literature review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2023;33(6):88–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100
- Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. *IDCases.* 2017;9:50–2. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002
- Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: Clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):337–45. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8
- Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whippelii* infection) and its unmasking by tumournecrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):709–24. DOI: 10.1111/apt.13140
- Puéchal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):74–9. DOI: 10.1097/00002281-200101000-00012
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections in internal medicine. When to think about it? How to treat? *Rev Med Interne.* 2014;35(12):801–7. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2014.04.016
- Maresi E., Argo A., Portelli F., Busardò F., Raoult D., Lepidi H. Rare occurrence of Whipple disease in a young female patient with a fatal outcome. *Egyptian Journal of Forensic Sciences.* 2013;3(3):85–91. DOI: 10.1016/j.ejfs.2013.04.004
- Fenollar F., Lagier J., Raoult D. *Tropheryma whippelii* and Whipple's disease. *J Infect.* 2014;69(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.008
- Günther U., Moos V., Offenmüller G., Oelkers G., Heise W., Moter A., et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(15):e714. DOI: 10.1097/MD.0000000000000714
- Dolmans R.A., Boel C.H., Lacle M.M., Kusters J.G. Clinical, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whippelii* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):529–55. DOI: 10.1128/CMR.00033-16
- Bureš J., Kopáčová M., Douda T., Bártová J., Tomš J., Rejchrt S., et al. Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:478349. DOI: 10.1155/2013/478349
- Motwade N., Kerollos K., Osman Taha B. Whipple's disease; An overlooked diagnosis. *Middle East J Dig Dis.* 2023;15(2):136–8. DOI: 10.34172/mejdd.2023.333

19. *Apstein M.D., Schneider T.* Whipple's disease. UpToDate. 2016. URL: <http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease>
20. *Feurle G.E., Junga N.S., Marth T.* Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):478–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.041
21. *Feurle G.E., Moos V., Bläker H., Loddenkemper C., Moter A., Stroux A., et al.* Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect*. 2013;66(3):263–70. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.004
22. *Biagi F., Biagi G.L., Corazza G.R.* What is the best therapy for Whipple's disease? Our point of view. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):465–6. DOI: 10.1080/00365521.2016.1264009

Сведения об авторах

Симонова Жанна Георгиевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: simonova-kirov@rambler.ru; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>

Пестерева Ольга Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olya180352@list.ru; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3412-4613>

Дьяконов Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патоморфологии, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: dyakonov@niigpk.ru; 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Карепанов Максим Андреевич — заведующий гастроэнтерологическим отделением, КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Контактная информация: karepanov.maks@mail.ru; 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4835-0386>

Ральникова Мария Сергеевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Контактная информация: ralnikovamaria@mail.ru; 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6446-4529>

Information about the authors

Zhanna G. Simonova* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Hospital Therapy, Kirov State Medical University. Contact information: simonova-kirov@rambler.ru; 610998, Kirov, Karla Marksa str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>

Olga V. Pestereva — Postgraduate at the Department of Hospital Therapy, Kirov State Medical University. Contact information: olya180352@list.ru; 610998, Kirov, Karla Marksa str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3412-4613>

Dmitry A. Dyakonov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Kirov Research Institute of Haematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency. Contact information: dyakonov@niigpk.ru; 610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Maksim A. Karepanov — Head of the Gastroenterology Department, Kirov Regional Clinical Hospital. Contact information: karepanov.maks@mail.ru; 610027, Kirov, Vorovskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4835-0386>

Maria S. Ralnikova — Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Kirov Regional Clinical Hospital. Contact information: ralnikovamaria@mail.ru; 610027, Kirov, Vorovskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6446-4529>

Поступила: 06.02.2024 Принята: 29.03.2024 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 06.02.2024 Accepted: 29.03.2024 Published: 30.04.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up

Zhanna G. Simonova^{1*}, Olga V. Pestereva¹, Dmitry A. Dyakonov², Maksim A. Karepanov³, Maria S. Ralnikova³

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russian Federation

³ Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

Aim: to present a clinical observation of a patient with Whipple's disease, demonstrating the difficulties in diagnosing the disease.

Key points. A clinical observation of Whipple's disease in a 61-year-old man is described. The onset of the disease was manifested as polyarthritis three years before diagnosis. The further course of the disease occurred during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19, which made the diagnostic search difficult. Clinical manifestations of fever, arthralgias, diarrhea, lymphadenopathy, anaemia and weight loss raised suspicion of Whipple's disease. Key to the diagnosis were endoscopic studies with multiple small bowel biopsies, which allowed histological identification of PAS-positive macrophages in the small bowel mucosa. Therapy with ceftriaxone for 14 days, therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole (160 mg/800 mg twice a day) for 14 months resulted in positive clinical dynamics, improvement of laboratory parameters, disappearance of PAS-positive macrophages in the small intestinal mucosa, indicating remission of the disease.

Keywords: Whipple's disease, PAS-positive macrophages, lymphadenopathy, joint syndrome, diarrhea, anaemia

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

For citation: Simonova Z.G., Pestereva O.V., Dyakonov D.A., Karepanov M.A., Ralnikova M.S. Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):91–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-91-100>

Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение

Ж.Г. Симонова^{1*}, О.В. Пестерева¹, Д.А. Дьяконов², М.А. Карепанов³, М.С. Ральникова³

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров, Российская Федерация

² ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Российская Федерация

³ КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с болезнью Уиппла, демонстрирующее сложности диагностики заболевания.

Основные положения. Описано клиническое наблюдение болезни Уиппла у мужчины в возрасте 61 года. Дебют заболевания проявился по типу полиартрита за 3 года до установления диагноза. Дальнейшее течение заболевания происходило в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, что затруднило диагностический поиск. Клинические проявления в виде лихорадки, суставного синдрома, диареи, лимфаденопатии, анемии и снижения массы тела позволили заподозрить болезнь Уиппла. Ключевым моментом для диагноза явились эндоскопические исследования с множественной биопсией тонкой кишки, что позволило гистологически выявить PAS-положительные макрофаги в слизистой оболочке тонкой кишки. Терапия цефтриаксоном на протяжении 14 дней, терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг 2 раза в день) на протяжении 14 месяцев привели к положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, исчезновению PAS-положительных макрофагов в слизистой оболочке тонкой кишки, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, PAS-положительные макрофаги, лимфаденопатия, суставной синдром, диарея, анемия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Симонова Ж.Г., Пестерева О.В., Дьяконов Д.А., Карепанов М.А., Ральникова М.А. Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):91–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-91-100>

Whipple's disease is a rare systemic infectious disease with a chronic course caused by the Gram-positive bacterium *Tropheryma whippelii* (*T. whippelii*; Greek: *trope* — food, *eryma* — barrier) [1, 2]. Primary infection with *T. whippelii* occurs in childhood, asymptotically or in the clinic with gastroenteritis, pneumonia, with further clearance of the pathogen [3, 4]. Human-to-human or nosocomial transmission has not been reported [5]. According to a study performed in Italy in 2015, the prevalence of Whipple's disease was estimated at 3 cases per 1 million population, with 30 % being female [6]. More recent data suggest an increasing incidence of Whipple's disease worldwide, with an incidence of 1 to 6 new cases per 10 million population.

The pathogenesis of Whipple's disease is based on the blockage of the lymphatic apparatus of the mucosa, the lymphatic vessels of the mesentery and the lymph nodes of the small intestine by PAS-positive macrophages. As a result, the functional activity of macrophages is disturbed. In the absence of the production of specific antibodies by macrophages to the presence of foreign bacteria, the latter begin to proliferate actively, leading to the development of a massive cellular infiltrate that subsequently blocks lymphatic drainage and disrupts fat transport. Furthermore, *T. whippelii* spreads from the lymph nodes to the synovial membranes, pleura, pericardium and brain, contributing to the gradual progression of the disease and the duration of the pathological process [7, 8]. Classically, Whipple's disease is characterised by the development of migratory arthralgia (73–80 %), chronic digestive disorders with diarrhea (72–81 %), abdominal pain (23–60 %), weight loss (79–93 %), lymphadenopathy (35–66 %), hypoalbuminemia, anaemia [9].

However, other more common forms of *T. whippelii* infection have recently been recognised, including localised forms that affect heart valves or the central nervous system without intestinal symptoms, and asymptomatic forms that occur in about 4 % of Europeans [10].

In the early stages, the first sign of classic Whipple's disease in 80–90 % of cases is seronegative arthritis and/or arthralgia, often with fever, elevation of acute phase proteins [11]. In the second stage, in the period of the developed clinical picture, the small intestine is affected with the appearance of a gastrointestinal syndrome accompanied by diarrhea, weight loss and metabolic disorders. In most cases, there is an increase in lymph nodes and skin manifestations such as hemorrhages and erythema nodosum. The third stage is characterised by cachexia and symptoms of central nervous system, respiratory, cardiac and ocular

damage. The diagnosis is more often made by morphological examination of the small intestine, less often by polymerase chain reaction. It should be stressed that the presence of arthralgia, weight loss and diarrhea in a middle-aged man suggests Whipple's disease [12].

The earliest and very often the only (in 75 % of cases) sign of Whipple's disease is a joint syndrome, which precedes the clinical picture of the disease by an average of 6.7 years. The difficulty in the timely diagnosis of Whipple's disease is due to the multisystem involvement of organs and, consequently, the variability of the clinical syndromes. More than 2000 clinical cases of Whipple's disease have been reported in the world literature, reflecting both lesions of different organs and variants of different disease courses. In 2013, E. Maresi et al. published a review of 1000 clinical observations from 1957 to 2012 [13].

A team of authors involved in the diagnosis and treatment of Whipple's disease in Marseille (Centre National de Référence Rickettsia, Coxiella, Bartonella) systematised the data and published them in clinical reviews [9, 14].

Data on 191 patients with Whipple's disease with a classic clinical picture were presented in a published review by U. Gunther et al. [15]. Experience in the treatment of patients with Whipple's disease has been accumulated at the Central Research Institute of Gastroenterology since 1987. The expansion of diagnostic methods for Whipple's disease has contributed to an increase in the number of clinical reports from different centers [16, 17]. The global medical community continues to gain experience in the diagnosis and treatment of Whipple's disease [18–22].

Patient K., 61 years old, Russian, native of Kirov Region, by profession — woodworker in a cottage workshop, admitted to Kirov Regional Clinical Hospital on July 12, 2022 with complaints of increased body temperature up to 37–38 °C, weakness, pain in joints accompanied by swelling and redness, stiffness of the body at the beginning of movements, swelling of the legs up to the middle third of the shins, nausea, loss of appetite, decrease in body weight by more than 20 kg during the last year, loose stools up to 5–6, sometimes up to 10 or more times a day, watery, without pathological impurities.

From the medical history: the patient considered himself ill since April 2019, when he began noticing periodic pains in the knees, ankles, joints of the hands, accompanied by swelling, hyperemia, which were not treated. In September 2019, he consulted the district GP and was diagnosed with polyarthritis. The blood test (September 17, 2019) revealed acceleration of ESR up to 75 mm/h,

increase in the level of C-reactive protein up to 40 mg/L. The patient was referred to a rheumatologist consultation to clarify the genesis of the existing changes and to clarify the diagnosis. Rheumatologist consultation on September 23, 2019: no data suggesting the presence of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus. It was recommended to continue the examination to exclude pathology of the organs of the gastrointestinal tract. On October 28, 2019, first esophagogastroduodenoscopy (EGDS) was performed (conclusion — erythematous gastropathy).

A colonoscopy was performed on October 30, 2019, showing no pathology. According to the results of MRI of the abdominal cavity made on November 25, 2019, mesenteric lymphadenopathy was detected for the first time. Radiological examination of thoracic organs dated December 12, 2019 — without pathology; the phthisiologist did not reveal any data in favour of the diagnosis of tuberculosis. HIV, hepatitis B and C viruses were excluded. Further screening was suspended due to the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19.

In the period from January 2020 to September 2021, the patient's condition worsened, with increasing weakness, fatigue, decreased tolerance to physical exertion, anxiety, and a decrease in body weight of more than 20 kg; he did not seek medical help and was not treated. In October 2021, against the background of a sharp deterioration of the condition accompanied by an increase in body temperature to 37–38 °C, increasing weakness, loss of appetite, nausea, pain in the joints accompanied by swelling and redness, stiffness in the body at the beginning of movements, periodic swelling of the legs up to the middle third of the shins, frequent unformed stools up to 4–5 times a day, the patient continued the examination again.

On November 28, 2021, chest CT scan revealed right-sided interstitial pneumonia, 8 % lung lesions. With confirmed COVID-19 coronavirus infection complicated by right-sided interstitial pneumonia, the patient was admitted to a specialised hospital, where against the background of therapy (favipiravir, apixaban, glucocorticosteroids, baricitinib, antibiotics) the diarrhea syndrome became more pronounced, stool frequency increased up to 10 times a day. Treatment with vancomycin and metronidazole helped to improve the patient's condition, which was considered antibiotic-associated (*C. difficile*-associated) diarrhea. According to the data of laboratory tests from November 29, 2021: anaemia of mild degree (haemoglobin — 115 g/L, leukocytes — 8.87×10^9 /L, ESR — 61 mm/h; bilirubin, ALT, AST — within normal limits, C-reactive protein — 87 mg/L, total protein — 48.1 g/L, rheumatoid factor — normal, HIV, markers of hepatitis B and C — negative.

The patient was discharged in satisfactory condition and follow-up with a general practitioner was recommended.

In December 2021, due to the deterioration of the patient's condition (increasing weakness, persistence of the diarrhea syndrome, joint pain), the diagnostic search was continued to clarify the diagnosis. In the blood test from December 23, 2021: increasing anaemia (haemoglobin — 92 g/L), mean corpuscular haemoglobin — 24.4 pg, platelets — 380×10^9 /L, leucocytes — 5.49×10^9 /L, ESR — 73 mm/h. Biochemical blood test: bilirubin, liver transaminases — normal, serum iron level decreased to 2.0 μ mol/L, total protein decreased to 48.1 g/L, C-reactive protein level remained high — 28.4 mg/L (norm — 0–5 mg/L). According to the results of ultrasound of abdominal cavity organs performed on December 20, 2021, expressed lymphadenopathy of abdominal cavity and retroperitoneal lymph nodes was revealed. EGDS (November 24, 2021) showed signs of gastritis. Colonoscopy (December 20, 2021) showed polyps of the descending colon; conclusion of histological examination (December 27, 2021) — hyperplastic polyps of the descending colon. MRI-enterography (December 30, 2021) detected no pathological changes of the small intestine.

In January 2022, the patient's examination was continued at the Centre of Oncology and Medical Radiology (Kirov), where positron emission tomography (PET-CT) of the whole body (from the occipital bone to the middle third of the thigh) was performed. According to its result, lymphadenopathy of the abdominal cavity and retroperitoneal lymph nodes was detected, there was no evidence of oncological diseases, including neuroendocrine tumours. Laparoscopic puncture biopsy of retroperitoneal lymph nodes was performed in the Department of Surgery, histological examination was performed in the Morphological Laboratory of the Kirov Research Institute of Haematology and Blood Transfusion. Conclusion (February 10, 2022): histological and immunohistochemical picture showed no evidence of lymphoproliferative disease; pathological changes corresponded to granulomatous process/sarcoid reaction (tuberculosis? sarcoidosis?) combined with signs of fatty degeneration. Further examination of the patient was continued in N.N. Blokhin Oncology Centre (Moscow), where another PET-CT was performed on April 5, 2022, which concluded: enlargement of lymph nodes of mediastinum, abdominal cavity, retroperitoneum with metabolic activity. To diagnose malignant tumours of the gastrointestinal tract, markers of gastrointestinal tumours were studied: chromogranin A — 121.48 μ g/L (norm — up to 100 μ g/L),

serotonin — 505 ng/mL (norm — 50–220 ng/mL), gastrin — 17 pg/mL (norm — 13–115 pg/mL). In the general blood analysis: anaemia increased (haemoglobin — 75 g/L), ESR — 60 mm/h. C-reactive protein — 62.5 mg/L, total protein — 44.6 g/L, albumin — 26.8 g/L. The patient was discharged due to exclusion of oncological nature of symptoms. Two weeks after discharge from the Oncology Centre on May 10, 2022, due to progressive deterioration of the condition (increasing weakness, periodic increase in body temperature up to 37–38 °C, joint pains, diarrhea, decrease in body weight by 20 kg over the last year) the patient was admitted to the therapeutic department of Kirov City Hospital No. 7 for treatment of enteritis of unspecified etiology. The examination was continued. In the general blood analysis dated May 10, 2022: anaemia (haemoglobin — 75 g/L), thrombocytosis ($411 \times 10^9/L$), ESR — 55 mm/h. There was found an increase of C-reactive protein level up to 62.5 mg/L; AST, ALT, bilirubin, creatinine, urea — normal; potassium decreased to 2.8 mmol/L (norm — 3.5–5.1 mmol/L), total protein — to 44.6 g/L, albumin — to 26.5 g/L. Based on the course of treatment (enzymes, metronidazole, vancomycin, albumin) the patient was discharged on May 20, 2022, and less than a month later (June 06, 2022) he was again hospitalised in the Therapy Department of the Kirov City Hospital No. 7 without improvement of condition and without dynamics of general and biochemical parameters of blood analysis. On July 12, 2022, the patient was admitted to the Gastroenterological Department of the Kirov Regional Clinical Hospital for clarification of the diagnosis, examination and decision on repeated intra-abdominal lymph node sampling for histological examination. At the time of admission, the patient's general condition was average. Consciousness was clear. Posture was active. Physique was normosthenic. The skin was pale and dry. Turgor was reduced. Subcutaneous adipose tissue was moderately developed, BMI — 20.3 kg/m² (weight — 60 kg, height — 172 cm). Peripheral oedema in the lower third of the lower legs. Enlarged cervical, axillary and inguinal lymph nodes up to 1–1.5 cm were palpable. The thyroid was not enlarged. The thorax was regular in shape. Both halves participated equally in the act of breathing. There was vesicular breathing in the lungs, no wheezing, the respiratory rate was 18 per minute. The boundaries of the heart were not expanded. Heart sounds were clear and rhythmic. Heart rate — 82 per minute. Blood pressure — 95/60 mmHg. Pulse — 82 per minute, rhythmic, normal filling and tone. The abdomen was of normal shape, soft, painless on palpation. The liver was not enlarged, dimensions according to Kurlov:

$9 \times 8 \times 7$ cm. The spleen was not palpable. Pasternatsky's symptom was negative on both sides.

Total protein decreased to 57.3 g/L, albumin — to 24.2 g/L; C-reactive protein increased to 82.25 mg/L. Altered electrolyte balance was noted: hypokalemia (K — 3.41 mmol/L; norm — 3.5–5.1 mmol/L), hypocalcemia (ionised Ca — 1.08 mmol/L; norm — 1.13–1.32 mmol/L), increased level of chlorine (Cl — 110.3 mmol/L; norm — 98–106 mmol/L), normal sodium level — 139.8 mmol/L. Antibodies to tissue transglutaminase IgG, to deaminated gliadin peptides IgG, to endomysium — negative. The diagnostic search was continued to exclude lymphoproliferative and infectious diseases. Coombs test (direct, indirect) — negative. Antibodies to HIV-1, HIV-2, antibodies to *Treponema pallidum*, Vidal's reaction (antibodies to paratyphoid A and B, typhoid), markers of viral hepatitis — negative results. Stool elastase 100 mcg/g; coprogram — neutral fat ++. Stool culture for *C. difficile* — no growth detected. Stool culture for group of pathogenic microorganisms — no growth of anaerobic flora detected. A CT scan of the chest, abdominal cavity and retroperitoneal space was performed on July 7, 2022. In the lungs there was diffuse thickening of the intralobular interstitium, small foci along the interlobular pleura. The heart was not enlarged. The cranio-caudal size of the liver — 200 mm, the density of the parenchyma — 14–18 HU. The bile ducts were not dilated. The gallbladder was not enlarged. Pancreas: head — 20 mm, body — 19 mm, tail — 15 mm. Wirsung duct — up to 1 mm. Spleen — $73 \times 54 \times 81$ mm. The walls of the large and small intestine were not dilated. Aorta — not dilated. Paraaortic lymph nodes — up to 16 mm in cross section. Several mesenteric lymph nodes — up to 15 mm. Conclusion: interstitial focal changes in the lungs; diffuse changes in the liver; transperitoneal and mesenteric lymphadenopathy (Fig. 1).

Video colonoscopy on July 14, 2022: the terminal parts of the ileum (about 15.0 cm) were examined — the mucosa was friable, diffusely brightly hyperemic, vascular pattern was not visible, pitting white plaque was considered as a sign of enteritis (Fig. 2). Bauhin's valve was rosette-shaped, closed, unchanged. Colonic walls were elastic, tone was preserved, mucosa with smeared vascular pattern. Biopsies were taken from the small and large intestine.

EGD dated July 13, 2022, concluded: esophagus was passable, cardia is closed; stomach walls were elastic, folds of medium height; pylorus was round, closed; duodenal mucosa was loose, hyperemic, with white plaque. A biopsy was taken from the duodenum (Fig. 3).

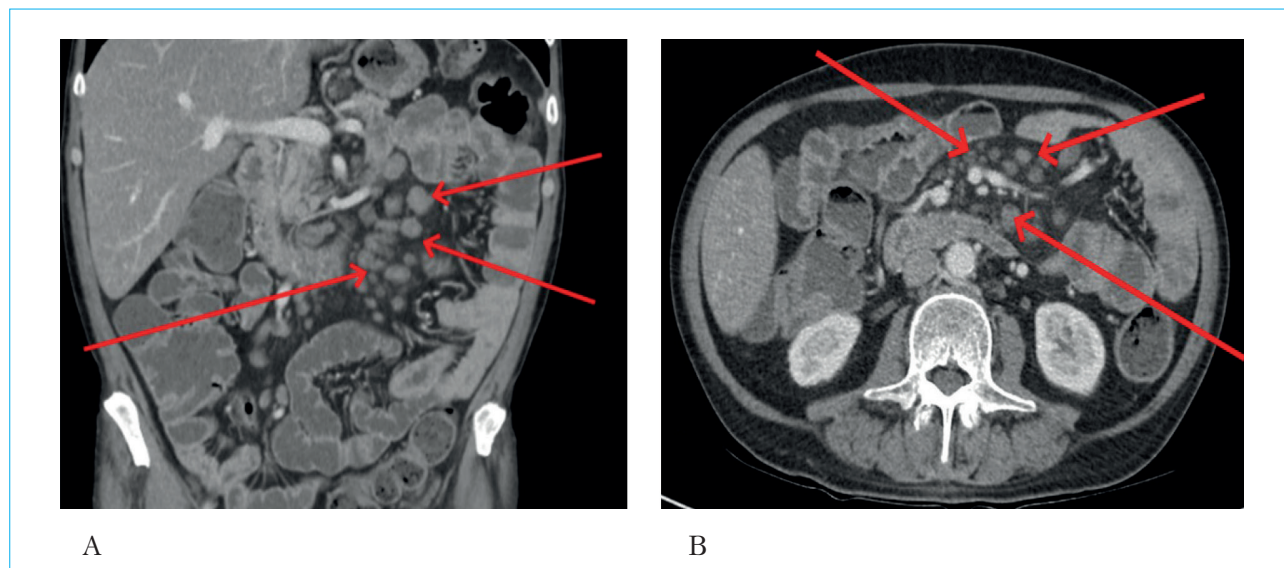


Figure 1. CT of the chest, abdomen and retroperitoneum: retroperitoneal (A) and mesenteric (B) lymphadenopathy (arrows)

Рисунок 1. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства: забрюшинная (А) и мезентериальная (В) лимфаденопатия (стрелки)

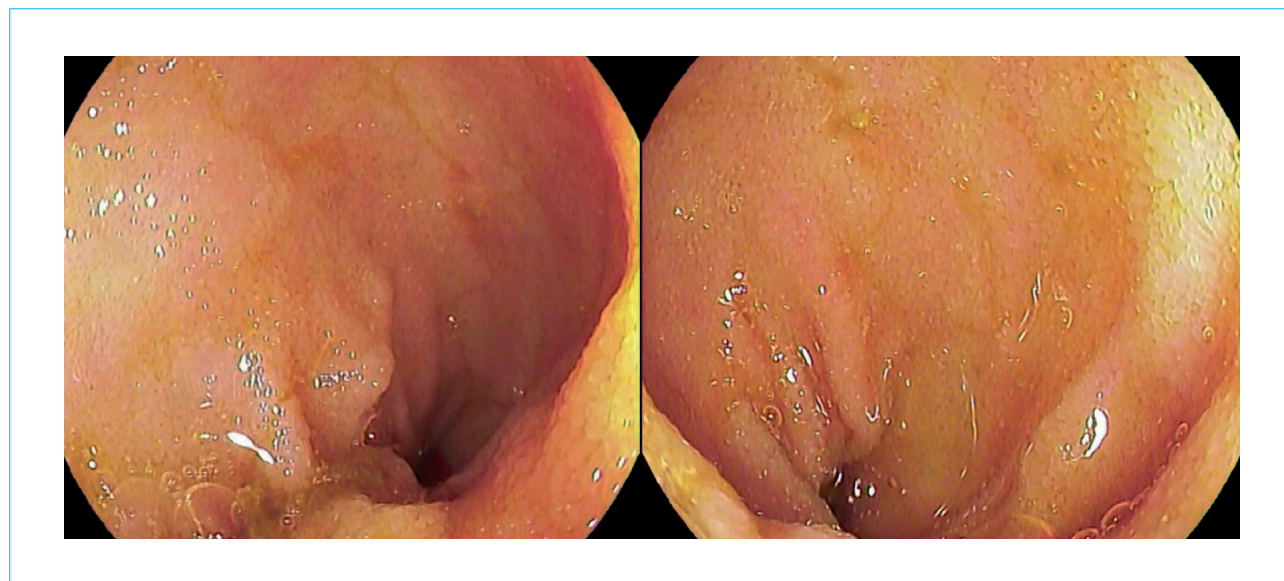


Figure 2. Endoscopic view of the ileum mucosa

Рисунок 2. Эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки

The results of a histological examination of the duodenal mucosa demonstrated a change in histoarchitectonics due to deformation of the villi, accumulation of foamy macrophages between the crypts and in the stroma, and the presence of a large number of PAS-positive microorganisms in the cytoplasm of macrophages, which indicates Whipple's disease (Fig. 4).

On July 19, 2022, a biopsy of two whole lymph nodes of the jejunal mesentery was performed using

a LigaSure™ Maryland 5-mm device (Medtronic, Ireland). Histological examination revealed a pronounced macrophage-histiocytic reaction (CD68⁺, CD163, HLA-DR⁺, CD11c⁺, Vimentin⁺, CD45⁺) with cells located in the lumens of dilated sinuses, in the stroma of the lymph node and between connective tissue cords. A significant proportion of macrophages with granular eosinophilic cytoplasm containing foamy inclusions (PAS-positive foamy macrophages and histiocytes in reaction

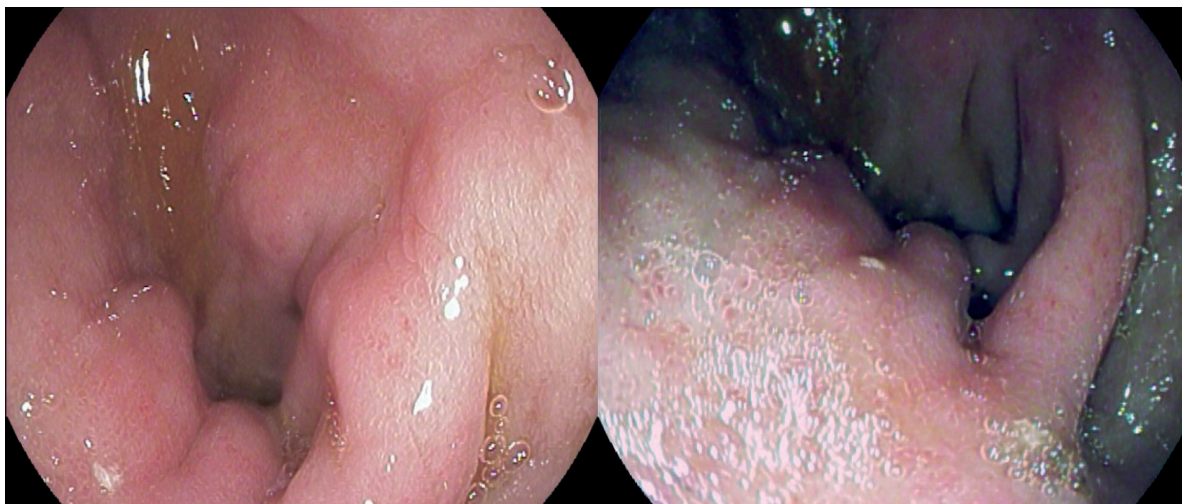
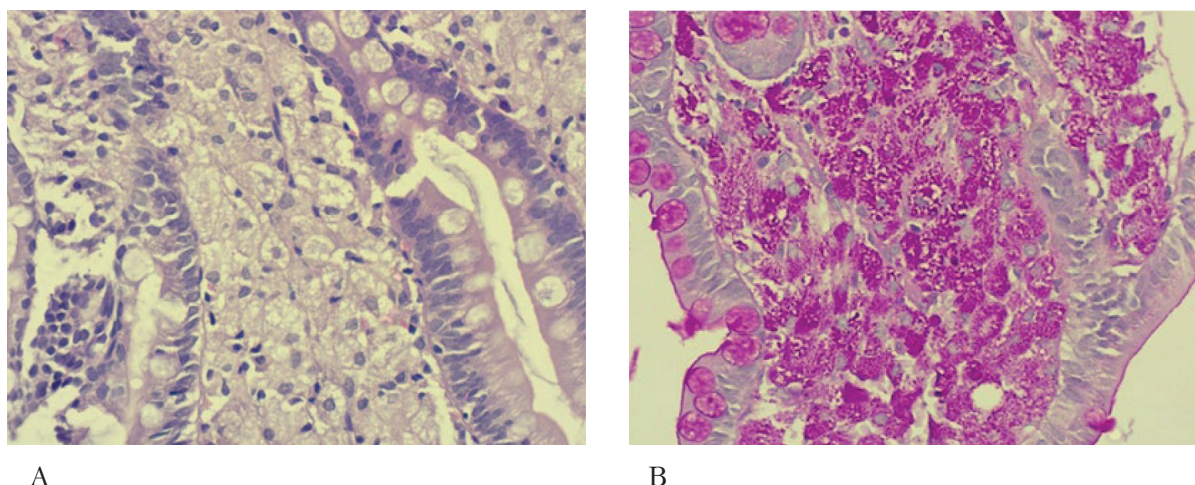


Figure 3. Endoscopic view of the duodenal mucosa

Рисунок 3. Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки



A

B

Figure 4. Microscopic specimen of the mucous membrane of the duodenum: A — the histoarchitecture of the mucous membrane is changed due to deformation of the villi, most of which are thickened, expansion of the mucous and submucosal space, lymphangiectasia; between the crypts and in the stroma there are diffuse accumulations of foamy macrophages ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining); B — in the cytoplasm of macrophages there is a large number of PAS-positive microorganisms ($\times 400$, PAS reaction to glycogen)

Рисунок 4. Микропрепарат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: А — гистоархитектоника слизистой оболочки изменена за счет деформации ворсинок, большая часть которых утолщена, расширение слизистого и подслизистого пространства, лимфангиэктазия; между криптами и в строме диффузные скопления пенистых макрофагов ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином); В — в цитоплазме макрофагов большое количество PAS-положительных микроорганизмов ($\times 400$, PAS-реакция на гликоген)

to glycogen), small Gram-positive structures/microorganisms with positive PAS reaction, reaction to HLA-DR and Gram were detected in the cytoplasm of the cells. There were multiple lipid depositions (glycogen reaction — positive).

Conclusion: no evidence of lymphoproliferative disease. The pathomorphological features were consistent with a granulomatous inflammatory process associated with signs of fatty degeneration typical of Whipple's disease (Fig. 5).

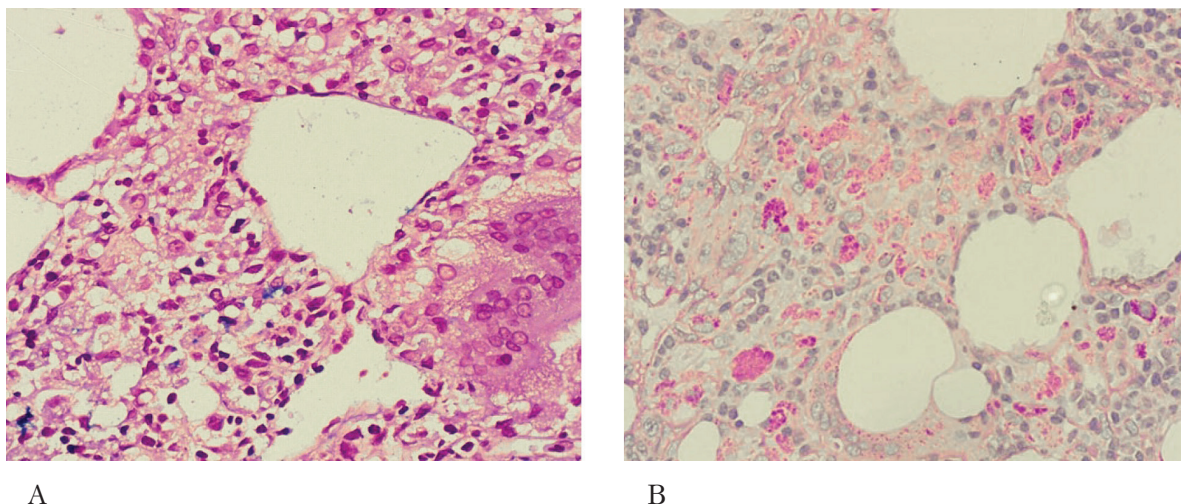


Figure 5. Microscopic picture of the lymph node of the mesentery of the small intestine: A — lymphatic tissue is atrophied, dilated sinuses and accumulations of foamy macrophages are identified ($\times 400$, Gram stain); B — in the cytoplasm of macrophages there is a large number of PAS-positive microorganisms ($\times 400$, PAS reaction to glycogen)

Рисунок 5. Микроскопическая картина лимфатического узла брыжейки тонкой кишки: А — лимфатическая ткань атрофирована, определяются расширенные синусы и скопления пенистых макрофагов ($\times 400$, окраска по Граму); В — в цитоплазме макрофагов большое количество PAS-положительных микроорганизмов ($\times 400$, PAS-реакция на гликоген)

The patient was diagnosed with Whipple's disease with enlargement of the retroperitoneal and mesenteric lymph nodes, chronic course. Malabsorption, protein-losing diarrhea with impaired protein metabolism (hypoproteinemia, hypoalbuminemia), electrolyte imbalance. Moderate iron deficiency anaemia. Ceftriaxone 2 g per day intravenously for 14 days, trimethoprim/sulfamethoxazole 160 mg/800 mg per day were added to the current therapy (glucocorticosteroids, albumin, iron preparations, enzymes). The patient's condition began to improve, body temperature normalised, stool became clear, and the patient was discharged from the hospital on August 19, 2022. The patient was and still is monitored by the GP, control visits are once in three months.

Against the background of the improvement of the patient's state of health already noted in the gastroenterology department in August 2022, in the following three months the patient gained weight, the joint syndrome disappeared, the laboratory parameters of blood improved. Control visit on September 5, 2023. The condition was satisfactory, appetite maintained. BMI — 25.7 kg/m² (weight — 76 kg, height — 172 cm). General blood test (September 12, 2023): haemoglobin — 137 g/L, ESR — 15 mm/h. C-reactive protein — 2.9 mg/L, total protein — 71.4 g/L, albumin — 38 g/L. Drug therapy (trimethoprim/sulfamethoxazole 160 mg/800 mg daily) was continued until the endoscopic control examination with biopsy.

EGD was performed on November 15, 2023. The esophagus was passable, the mucosa — pink and elastic. The cardia was incompletely closed. Gastric mucosa was slightly swollen, elastic, peristalsis was circular. The mucous membrane of the duodenal bulb was edematous, in the postbulbar parts — pale pink, elastic, finely tufted. A needle biopsy of the duodenal mucosa was performed (Fig. 6).

Histological examination (November 18, 2023): the histological structure was preserved, no phagocytic macrophages were detected; the histoarchitecture was not changed, a few lymphocytes and plasma cells were detected (Fig. 7).

Video colonoscopy was performed on November 15, 2023. The colon was examined along its entire length, the endoscope was passed into the dome of the cecum and the terminal ileum. The ileal mucosa was pink. A biopsy of the mucous membrane of the terminal ileum was performed. The lumen of the examined sections of the colon was not deformed, the folds were pronounced, and the intestinal tone was preserved. The mucous membrane was light pink, elastic, the vascular pattern could be seen in all sections (Fig. 8).

Conclusion

The diagnosis of Whipple's disease in a patient aged 61 years was made during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, which

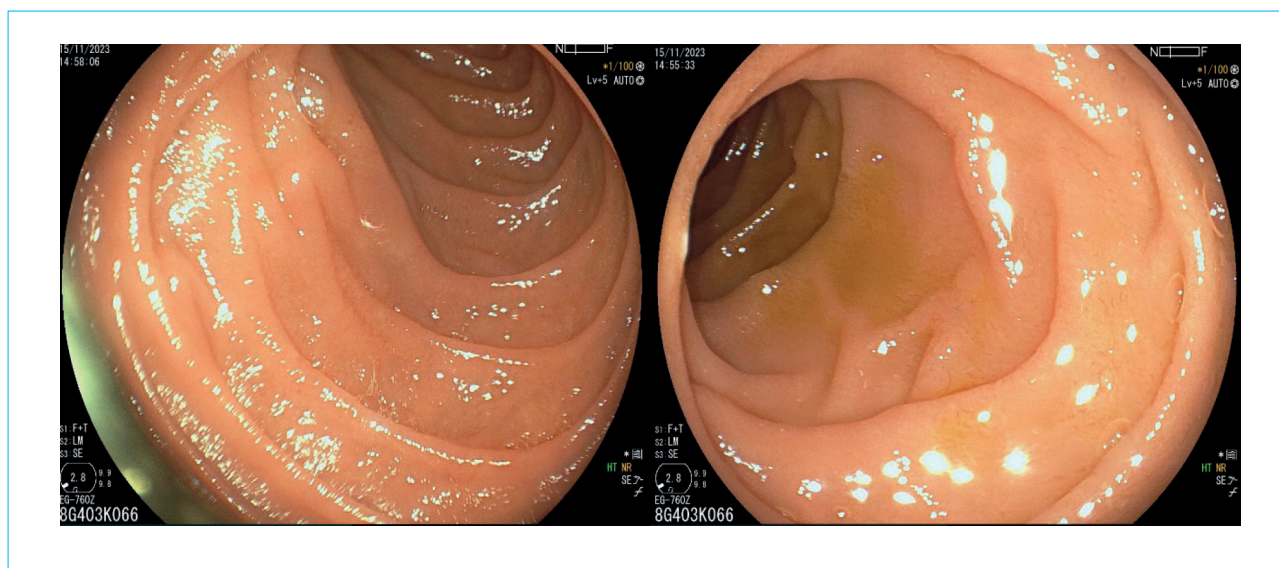


Figure 6. Endoscopic picture of the duodenal mucosa after 14 months of therapy

Рисунок 6. Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки спустя 14 месяцев терапии

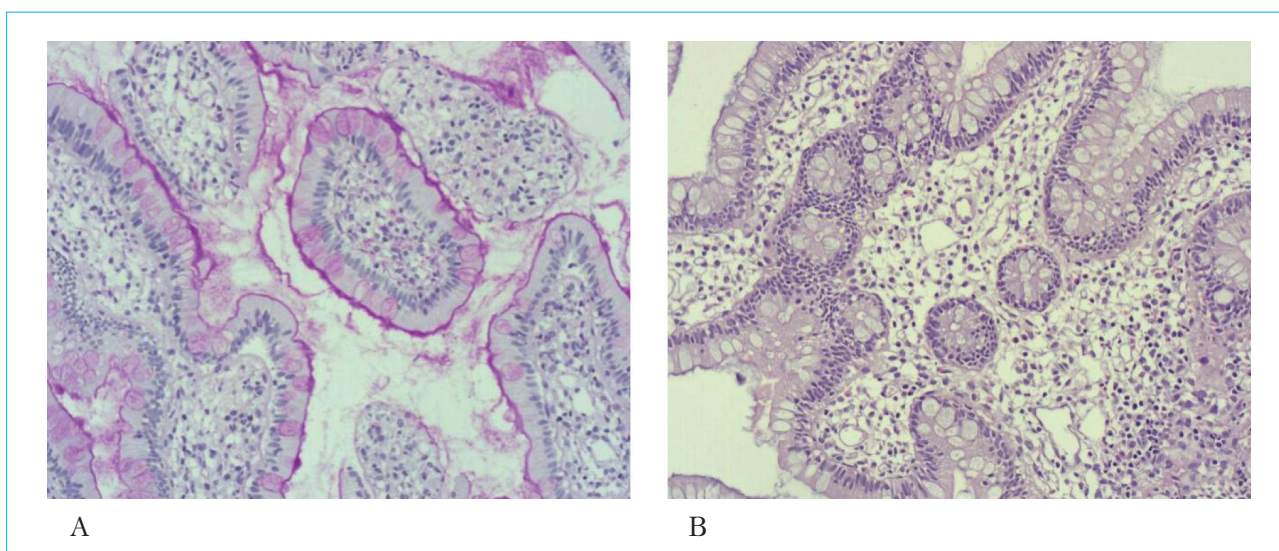


Figure 7. Microscopic picture of the duodenal mucosa after 14 months of therapy: A — the histological structure is preserved, no phagocytic macrophages were detected ($\times 200$, PAS reaction to glycogen); B — histoarchitecture is not changed, a few lymphocytes and plasma cells are detected in the mucosa ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

Рисунок 7. Микроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки спустя 14 месяцев терапии: А — гистологическая структура сохранена, фагоцитирующих макрофагов не обнаружено ($\times 200$, PAS-реакция на гликоген); В — гистоархитектоника не изменена, в слизистой определяются немногочисленные лимфоциты и плазмоциты ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

is a feature of this observation. The detected coronavirus infection not only aggravated the clinical manifestations and course of the disease, but also complicated the diagnostic search. The key to establishing the diagnosis was endoscopic examination with multiple biopsies of the small intestine, which allowed histological identification of PAS-positive macrophages in the small

intestinal mucosa. Therapy with ceftriaxone for 14 days and maintenance therapy with trimethoprim/sulfamethoxazole (160 mg/800 mg 2 times a day) for 14 months led to positive clinical dynamics, improvement in laboratory parameters, and the disappearance of PAS-positive macrophages in the intestine, which indicates remission of the disease.

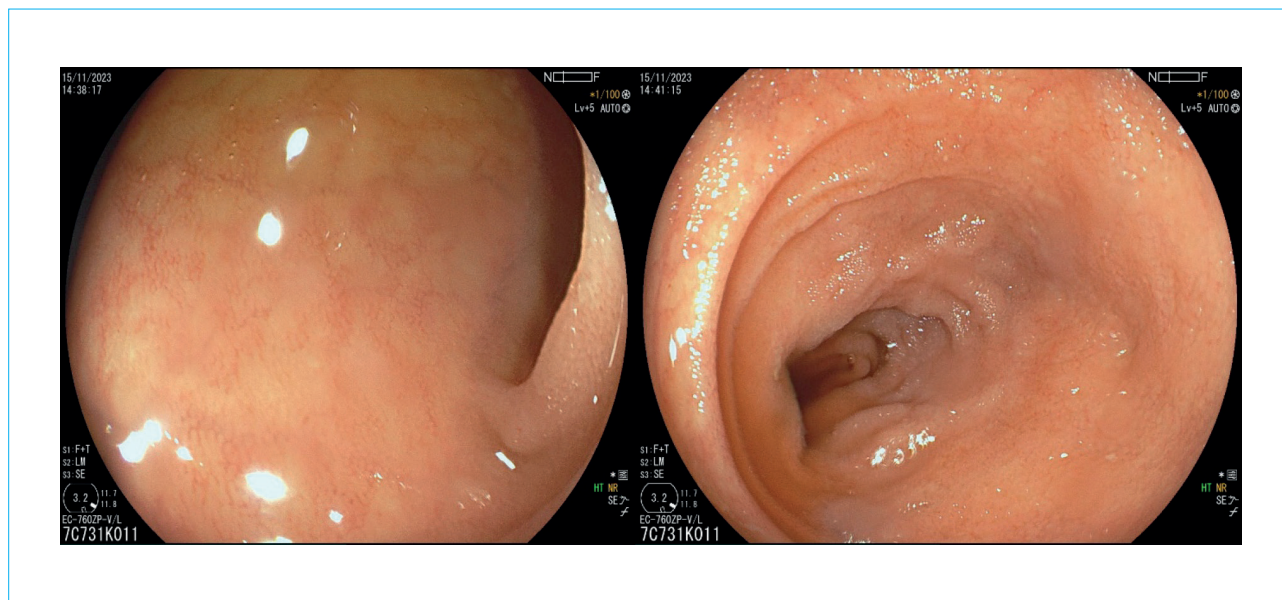


Figure 8. Endoscopic picture of the ileal mucosa after 14 months of therapy

Рисунок 8. Эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки спустя 14 месяцев терапии

References / Литература

- Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18:382–93.
- La Scola B., Fenollar F., Fournier P.E., Altwegg M., Mallet M.N., Raoult D. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(Pt 4):1471–9. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Acute infections caused by *Tropheryma whipplei*. *Future Microbiol.* 2017;12:247–54. DOI: 10.2217/fmb-2017-0178
- Keita A.K., Dubot-Pères A., Phommason K., Sibounheuang B., Vongsouvath M., Mayxay M., et al. High prevalence of *Tropheryma whipplei* in Lao kindergarten children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;20;9(2):e0003538. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003538
- Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P. Chronic infections of the small intestine. In: Yamada T., Alpers D.H., Kalloo A.N., Kaplowitz N., Owyang C., Powell D.W. Textbook of gastroenterology, Fifth Edition. Chichester: Blackwell Publishing Ltd., 2009:1225–44. DOI: 10.1002/9781444303254
- Biagi F., Balduzzi D., Delvino P., Schieppati A., Klersy C., Corazza G.R. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(7):1347–8. DOI: 10.1007/s10096-015-2357-2
- Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А., Калинина Е.Ю., Карев В.Е., Ванян А.В., Берко О.М. Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):88–100. [Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M. Whipple's disease: Clinical case and literature review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2023;33(6):88–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100
- Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. *IDCases.* 2017;9:50–2. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002
- Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: Clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):337–45. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8
- Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whipplei* infection) and its unmasking by tumournecrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):709–24. DOI: 10.1111/apt.13140
- Puéchal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):74–9. DOI: 10.1097/00002281-200101000-00012
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections in internal medicine. When to think about it? How to treat? *Rev Med Interne.* 2014;35(12):801–7. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2014.04.016
- Maresi E., Argo A., Portelli F., Busardò F., Raoult D., Lepidi H. Rare occurrence of Whipple disease in a young female patient with a fatal outcome. *Egyptian Journal of Forensic Sciences.* 2013;3(3):85–91. DOI: 10.1016/j.ejfs.2013.04.004
- Fenollar F., Lagier J., Raoult D. *Tropheryma whipplei* and Whipple's disease. *J Infect.* 2014;69(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.008
- Günther U., Moos V., Offenmüller G., Oelkers G., Heise W., Moter A., et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(15):e714. DOI: 10.1097/MD.0000000000000714
- Dolmans R.A., Boel C.H., Lacle M.M., Kusters J.G. Clinical, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):529–55. DOI: 10.1128/CMR.00033-16
- Bureš J., Kopáčová M., Douda T., Bártošová J., Tomš J., Rejchrt S., et al. Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:478349. DOI: 10.1155/2013/478349
- Motwade N., Kerollos K., Osman Taha B. Whipple's disease; An overlooked diagnosis. *Middle East J Dig Dis.* 2023;15(2):136–8. DOI: 10.34172/mejdd.2023.333

19. *Apstein M.D., Schneider T.* Whipple's disease. UpToDate. 2016. URL: <http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease>
20. *Feurle G.E., Junga N.S., Marth T.* Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):478–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.041
21. *Feurle G.E., Moos V., Bläker H., Loddenkemper C., Moter A., Stroux A., et al.* Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect*. 2013;66(3):263–70. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.004
22. *Biagi F., Biagi G.L., Corazza G.R.* What is the best therapy for Whipple's disease? Our point of view. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):465–6. DOI: 10.1080/00365521.2016.1264009

Information about the authors

Zhanna G. Simonova* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Hospital Therapy, Kirov State Medical University. Contact information: simonova-kirov@rambler.ru; 610998, Kirov, Karla Marksa str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>

Olga V. Pestereva — Postgraduate at the Department of Hospital Therapy, Kirov State Medical University. Contact information: olya180352@list.ru; 610998, Kirov, Karla Marksa str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3412-4613>

Dmitry A. Dyakonov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Kirov Research Institute of Haematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency. Contact information: dyakonov@niigpk.ru; 610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Maksim A. Karepanov — Head of the Gastroenterology Department, Kirov Regional Clinical Hospital. Contact information: karepanov.maks@mail.ru; 610027, Kirov, Vorovskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4835-0386>

Maria S. Ralnikova — Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Kirov Regional Clinical Hospital. Contact information: ralnikovamaria@mail.ru; 610027, Kirov, Vorovskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6446-4529>

Сведения об авторах

Симонова Жанна Георгиевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: simonova-kirov@rambler.ru; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>

Пестерева Ольга Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olya180352@list.ru; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3412-4613>

Дьяконов Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патоморфологии, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: dyakonov@niigpk.ru; 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Карепанов Максим Андреевич — заведующий гастроэнтерологическим отделением, КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Контактная информация: karepanov.maks@mail.ru; 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4835-0386>

Ральникова Мария Сергеевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Контактная информация: ralnikovamaria@mail.ru; 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6446-4529>

Submitted: 06.02.2024 Accepted: 29.03.2024 Published: 30.04.2024
Поступила: 06.02.2024 Принята: 29.03.2024 Опубликовано: 30.04.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², П.В. Царьков¹, М.П. Королев³, Д.Н. Андреев²,
Е.К. Баранская¹, Д.С. Бордин^{2,4}, С.Г. Бурков⁵, А.А. Деринов¹, С.К. Ефетов¹,
Т.Л. Лапина¹, П.В. Павлов¹, С.С. Пирогов⁶, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Ткачев⁷,
А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, Е.Д. Федоров⁸, А.А. Шептулин^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 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 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁸ ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. В клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-терапевтов, хирургов, эндоскопистов, изложены современные методы диагностики и лечения язвенной болезни.

Основное содержание. Клинические рекомендации содержат современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни, ее клинических особенностях, методах лабораторной и инструментальной диагностики, основных подходах к консервативному и хирургическому лечению. В них приводятся критерии оценки качества оказания медицинской помощи, алгоритм действий врача, а также информация для пациента.

Заключение. Знание врачами современных методов диагностики и терапии язвенной болезни будет способствовать улучшению результатов ее лечения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефетов С.К., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Федоров Е.Д., Шептулин А.А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131>

Diagnostics and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Petr V. Tsarkov¹, Michail P. Korolev³, Dmitry N. Andreev², Elena K. Baranskaya¹, Dmitry S. Bordin^{2,4}, Sergey G. Burkov⁵, Alexander A. Derinov¹, Sergey K. Efetov¹, Tatiana L. Lapina¹, Pavel V. Pavlov¹, Sergey S. Pirogov⁶, Elena A. Poluektova¹, Alexander V. Tkachev⁷, Alexander S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Uljanin¹, Evgeny D. Fedorov⁸, Arkady A. Sheptulin^{1*}

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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Science Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Polyclinic No. 3 of Presidential Administration of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁶ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — Branch of "National Medical Research Radiological Center", Moscow, Russian Federation

⁷ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁸ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. The guidelines set out the modern methods of diagnostics and treatment of peptic ulcer and are created for gastroenterologists, primary care physicians, general practitioners, surgeons, endoscopists.

Key points. The clinical guidelines contain modern views on the etiology and pathogenesis of peptic ulcer, its clinical features, methods of laboratory and instrumental diagnostics, the main approaches to conservative and surgical treatment. They include the criteria for assessment of the quality of medical care, the algorithm of the doctor's actions, as well as information for the patient.

Conclusion. Knowledge of modern methods of diagnostics and therapy of peptic ulcers will contribute to improving the results of its treatment.

Keywords: peptic ulcer, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment

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

Forcitation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Bordin D.S., Burkov S.G., Derinov A.A., Efetov S.K., Lapina T.L., Pavlov P.V., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Uljanin A.I., Fedorov E.D., Sheptulin A.A. Diagnostics and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131>

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно современным представлениям патогенез ЯБ в общем виде сводится к нарушению равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и ДПК [1].

Агрессивное звено язвообразования включает в себя увеличение массы обкладочных клеток (часто наследственно обусловленное), гиперпродукцию гастрина, нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочного кислотообразования, повышение выработки пепсиногена и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка), обсеменение слизистой оболочки желудка микроорганизмами *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Ослабление защитных свойств слизистой оболочки желудка и ДПК может возникнуть в результате снижения выработки и нарушения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, ухудшения кровоснабжения слизистой оболочки желудка, уменьшения содержания простагландинов в стенке желудка (например, при приеме нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов).

Решающая роль в развитии ЯБ в настоящее время отводится микроорганизмам *H. pylori*, обнаруженным в 1983 г. австралийскими учеными

Б. Маршаллом (B. Marshall) и Дж. Уорреном (J. Warren).

Спектр неблагоприятного влияния *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и ДПК достаточно многообразен. Эти бактерии вырабатывают целый ряд ферментов (уреаза, протеазы, фосфолипазы), повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также различные цитотоксины. Наиболее патогенным является VacA-штамм *H. pylori*, продуцирующий вакуолизирующий цитотоксин, приводящий к образованию цитоплазматических вакуолей и гибели эпителиальных клеток, и CagA-штамм, экспрессирующий ген, ассоциированный с цитотоксином. *H. pylori* способствуют высвобождению в слизистой оболочке желудка интерлейкинов, лизосомальных энзимов, фактора некроза опухолей, что вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка.

Обсеменение слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождается развитием поверхностного антрального гастрита и дуоденита и ведет к повышению уровня гастрина с последующим усилением секреции соляной кислоты. Избыточное количество соляной кислоты, попадая в просвет ДПК, в условиях относительного дефицита панкреатических бикарбонатов способствует прогрессированию дуоденита и, кроме того, обуславливает появление в ДПК участков желудочной метаплазии (перестройки эпителия дуоденальной слизистой оболочки по желудочному типу), которые быстро заселяются *H. pylori*. В дальнейшем при неблагоприятном течении, особенно при наличии дополнительных этиологических факторов (наследственная предрасположенность, 0(I) группа крови, курение, нервно-психические стрессы и др.), в участках метаплазированной слизистой оболочки формируется язвенный дефект. Ассоциированными с *H. pylori* оказываются около 80 % язв ДПК и 60 % язв желудка [2]. *H. pylori*-негативные гастродуоденальные язвы чаще всего бывают обусловлены приемом нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Показано, что 11–14 % мужчин и 8–11 % женщин в течение жизни могут получить диагноз «язвенная болезнь» [3]. В США ежегодно выявляют 500 000 пациентов с впервые обнаруженной ЯБ и более 4 млн пациентов с рецидивами заболевания [2, 4]. ЯБ с локализацией в ДПК встречается в 4 раза чаще, чем ЯБ с локализацией в желудке. Среди пациентов с дуоденальными язвами мужчины преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым [5].

В последние годы отмечена тенденция к снижению госпитализации пациентов с неосложненными формами ЯБ как в зарубежных странах [6], так и в России. Анализ частоты и распространенности ЯБ в Российской Федерации, по статистическим

данным Министерства здравоохранения РФ за период с 2006 по 2017 г., показал, что заболеваемость ЯБ снизилась с 128,7 до 79,5 на 100 000 населения [7, 8]. В то же время в мире отмечено увеличение частоты осложнений ЯБ (кровотечений, перфораций), что обуславливается растущим приемом нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [6]. В Великобритании от осложнений язвенных поражений желудка и ДПК, связанных с приемом данных препаратов, ежегодно погибает более 2000 пациентов, в США — более 16 500 пациентов [9].

В последние годы во всем мире наметилась тенденция к снижению числа пациентов с осложненными формами течения ЯБ, во многом благодаря эффективности современных схем противоязвенной терапии, повышению доступности эндоскопической диагностики и активному использованию скрининговых тестов для уточнения наличия *H. pylori*. Согласно докладу главного хирурга МЗ РФ А.Ш. Ревиншвили от 25 октября 2018 г., в России с 2000 по 2017 г. существует тенденция к снижению абсолютного числа пациентов с перфоративной язвой желудка и ДПК (с 37,6 до 19,1 тыс. чел), при этом увеличивается доля поздних госпитализаций (спустя 24 часа — с 13,7 до 23,4 %) и наблюдается рост послеоперационной летальности. Абсолютное число пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, в том числе язвенной этиологии, за анализируемый период также уменьшилось, однако послеоперационная летальность снизилась незначительно. Аналогичная ситуация отмечена группой японских ученых, указавших на снижение значимости наличия *H. pylori* для пациентов с язвенными кровотечениями [10].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Язва желудка (K25):

- K25.0 — острая с кровотечением;
- K25.1 — острая с прободением;
- K25.2 — острая с кровотечением и прободением;
- K25.3 — острая без кровотечения и прободения;
- K25.4 — хроническая или неуточненная с кровотечением;
- K25.5 — хроническая или неуточненная с прободением;
- K25.6 — хроническая или неуточненная с кровотечением и прободением;
- K25.7 — хроническая без кровотечения и прободения;
- K25.9 — не уточненная как острая или хроническая без кровотечения и прободения.

Язва двенадцатиперстной кишки (K26):

- K26.0 — острая с кровотечением;
- K26.1 — острая с прободением;
- K26.2 — острая с кровотечением и прободением;

- K26.3 — острая без кровотечения и прободения;
K26.4 — хроническая или неуточненная с кровотечением;
K26.5 — хроническая или неуточненная с прободением;
K26.6 — хроническая или неуточненная с кровотечением и прободением;
K26.7 — хроническая без кровотечения и прободения;
K26.9 — не уточненная как острая или хроническая без кровотечения и прободения.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации ЯБ не существует. Прежде всего в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* выделяют ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с инфекцией *H. pylori*. Последнюю форму еще называют иногда идиопатической. Также различают ЯБ как самостоятельное заболевание (эссенциальная ЯБ) и симптоматические язвы желудка и ДПК (лекарственные, «стрессовые», при эндокринной патологии, при других хронических заболеваниях внутренних органов), которые возникают на фоне других заболеваний и по механизмам своего развития связаны с особыми этиологическими и патогенетическими факторами.

В зависимости от локализации выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), язвы ДПК (луковицы, постбульбарного отдела), а также сочетанные язвы желудка и ДПК. При этом язвы могут располагаться на малой или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и ДПК.

По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта — язвы малых (до 5 мм в диаметре) и средних (6–19 мм в диаметре) размеров, большие (20–30 мм в диаметре) и гигантские (свыше 30 мм в диаметре) язвы.

При формулировке диагноза отмечают стадию течения заболевания: обострения, заживления, рубцевания (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссии, а также имеющаяся рубцово-язвенная деформация желудка и/или ДПК, указывается наличие осложнений ЯБ (в том числе и анамнестических): кровотечения, прободения, пенетрации, рубцово-язвенного стеноза, а также характер оперативных вмешательств, если они проводились.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ведущим симптомом обострения ЯБ является боль в подложечной области, которая может иррадиировать в левую половину грудной клетки и левую лопатку, грудной или поясничный отдел

позвоночника. Боль возникает сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса-час после еды (при язвах тела желудка). При язвах пилорического канала и луковицы двенадцатиперстной кишки обычно наблюдается поздняя боль (через 2–3 часа после еды), «голодная» боль, возникающая натощак и проходящая после приема пищи, а также ночная боль. Боль проходит после приема ингибиторов протонного насоса (ИПН) и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [5].

При обострении ЯБ часто встречаются также отрыжка кислым, тошнота, запоры. Рвота кислым желудочным содержимым, приносящая облегчение и потому вызываемая пациентами искусственно, всегда считалась признаком ЯБ, однако в настоящее время она встречается сравнительно редко. При обострении заболевания нередко отмечается похудание, поскольку, несмотря на сохраненный, а иногда даже повышенный аппетит, пациенты ограничивают себя в еде, опасаясь усиления боли.

Клинические симптомы, наблюдаемые при обострении ЯБ, не являются патогномоничными и могут встречаться при других заболеваниях (например, хроническом гастрите и дуодените с синдромом функциональной диспепсии), поэтому диагноз ЯБ должен обязательно подтверждаться другими инструментальными методами исследования.

В период обострения ЯБ при объективном исследовании часто удается выявить болезненность в эпигастральной области при пальпации, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки. Также может обнаруживаться локальная перкуторная болезненность в этой же области (симптом Менделя). Однако эти признаки не являются строго специфичными для обострения ЯБ.

Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов.

В неосложненных случаях ЯБ протекает обычно с чередованием периодов обострения (продолжительностью от 3–4 до 6–8 недель) и ремиссии (длительностью от нескольких недель до многих лет). Под влиянием неблагоприятных факторов (например, таких как физическое перенапряжение, прием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и/или препаратов, снижающих свертываемость крови, злоупотребление алкоголем) возможно развитие осложнений. К ним относятся кровотечения, перфорация и пенетрация язвы, формирование рубцово-язвенного стеноза, малигнизация язвы.

Язвенное кровотечение наблюдается у 15–20 % пациентов с ЯБ. Факторами риска его возникновения служат прием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, инфекция *H. pylori* и значительные размеры язв (> 1 см) [6]. Язвенное кровотечение проявляется рвотой содержимым типа «кофейной гущи»

(гематемезис) или черным дегтеобразным стулом (мелена). При массивном кровотечении и невысокой секреции соляной кислоты, а также локализации язвы в кардиальном отделе желудка в рвотных массах может отмечаться примесь неизменной крови. Иногда на первое место в клинической картине язвенного кровотечения выступают общие жалобы (слабость, потеря сознания, снижение артериального давления, тахикардия), тогда как мелена может появиться лишь спустя несколько часов.

По степени тяжести кровотечения наиболее распространенной в нашей стране является классификация А.И. Горбашко 1982 г. [11] (Приложение Г1), использующая трехступенную градацию и выделяющая легкую, среднюю и тяжелую степень кровотечения, учитывающая при этом как объем перенесенной кровопотери, так и состояние самого больного. Шкала тяжести кровопотери Американского колледжа хирургов (Приложение Г2) выделяет четыре класса (степени) кровопотери: легкую, умеренную, среднюю и тяжелую.

Для характеристики источника язвенного гастродуоденального кровотечения (ЯГДК), а именно стигм кровотечения по результатам эндоскопического исследования, общепринято использование классификации J. Forrest (F) (1974 г.) [12] (Приложение Г5).

Перфорация (прободение) язвы встречается у 5–15 % пациентов с ЯБ, чаще у мужчин. К ее развитию предрасполагают физическое перенапряжение, прием алкоголя, переедание. Иногда перфорация возникает внезапно, на фоне бессимптомного («немомого») течения ЯБ. Перфорация язвы клинически манифестируется острейшими («кинжальными») болями в подложечной области, развитием коллаптоидного состояния. При обследовании пациента обнаруживаются «доскообразное» напряжение мышц передней брюшной стенки и резкая болезненность при пальпации живота, положительный симптом Щеткина — Блюмберга. В дальнейшем, иногда после периода мнимого улучшения, прогрессирует картина разлитого перитонита.

Под *пенетрацией* понимают проникновение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани: поджелудочную железу, малый сальник, желчный пузырь и общий желчный проток. При пенетрации язвы возникают упорные боли, которые теряют прежнюю связь с приемом пищи, повышается температура тела, в анализах крови выявляется повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Наличие пенетрации язвы подтверждается рентгенологически и эндоскопически.

Стеноз привратника формируется обычно после рубцевания язв, расположенных в пилорическом канале или начальной части двенадцатиперстной кишки. Нередко развитию данного осложнения способствует операция ушивания прободной язвы данной области. Наиболее характерными клиническими симптомами стеноза привратника являются рвота пищей, съеденной накануне, а также отрыжка

с запахом сероводорода. При пальпации живота в подложечной области можно выявить «поздний шум плеска» (симптом Василенко), у худых пациентов становится иногда видимой перистальтика желудка. При декомпенсированном стенозе привратника может прогрессировать истощение пациентов, присоединяются электролитные нарушения.

Малигнизация (озлокачествление) доброкачественной язвы желудка является не таким частым осложнением, как считалось раньше. За малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака желудка. Диагностика малигнизации язвы не всегда оказывается простой. Клинически иногда удается отметить изменение характера течения ЯБ с утратой периодичности и сезонности обострений. В анализах крови обнаруживаются анемия, повышение СОЭ. Окончательное заключение ставится при гистологическом исследовании биоптатов, взятых из различных участков язвы.

Определенные особенности клинической картины присущи симптоматическим язвам, возникающим на фоне других заболеваний или при приеме лекарственных препаратов.

Так, к *стрессовым гастродуоденальным* язвам относят острые, обычно множественные язвы желудка и ДПК, возникающие при распространенных ожогах (язвы Курлинга), после черепно-мозговых травм и нейрохирургических операций (язвы Кушинга), после обширных полостных операций, особенно связанных с трансплантацией органов, при остром инфаркте миокарда, у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и печеночной недостаточности и при других критических состояниях. Стрессовые гастродуоденальные язвы часто протекают малосимптомно, отличаются склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям и характеризуются высокой летальностью, обусловленной часто тяжелым течением фонового заболевания.

Среди *лекарственных язв желудка* и ДПК наибольшее значение имеют острые эрозивно-язвенные поражения, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, блокирующих фермент циклооксигеназу-1, отвечающий за синтез простагландинов в стенке желудка. Гастродуоденальные язвы возникают у 20–25 % пациентов, длительно принимающих данные лекарственные препараты, эрозивные поражения — более чем у 50 % пациентов. К факторам риска их развития относятся пожилой возраст пациентов, наличие в анамнезе ЯБ, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, высокая доза этих лекарственных средств, одновременный прием антитромботических средств.

Гастродуоденальные язвы и эрозии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, также часто имеют множественный характер, нередко

протекают малосимптомно и манифестируют внезапными желудочно-кишечными кровотечениями (меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи»). Риск их развития у таких пациентов возрастает в 4–5 раз [13].

2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

Диагноз язвенной болезни устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы, выявление язвенной болезни прежде);
- 2) физикального обследования (обнаружение болезненности и резистентности мышц брюшной стенки при пальпации);
- 3) инструментального обследования (обнаружение язвенного дефекта при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки).

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ЯБ жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.6.

2.2. Физикальное обследование

Характерные для пациентов с ЯБ данные физикального обследования приведены в подразделе 1.6.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Всем пациентам с ЯБ с целью исключения анемии как следствия скрытых язвенных кровотечений рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови с определением уровня гемоглобина и гематокрита [14].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Общий (клинический) анализ крови при неосложненном течении ЯБ чаще всего остается без существенных изменений, но может обнаруживаться и анемия, свидетельствующая о явных или скрытых кровотечениях.

• Всем пациентам с ЯБ с целью исключения скрытых язвенных кровотечений рекомендуется проведение исследования кала на скрытую кровь [15].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Определенное место в диагностике обострений ЯБ занимает исследование кала на скрытую кровь. При интерпретации его результатов необходимо помнить, что положительная реакция кала на скрытую кровь встречается и при многих других заболеваниях, что требует их обязательного исключения.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Всем пациентам с подозрением на ЯБ при отсутствии противопоказаний с целью подтверждения

диагноза рекомендуется проведение эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС) [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Плановое эндоскопическое исследование подтверждает наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, форму, размеры, глубину, состояние дна и краев язвы, позволяет выявить признаки пенетрации, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа. Плановое эндоскопическое исследование дает возможность обнаружить другие сопутствующие изменения слизистой оболочки желудка и ДПК и определить нарушения гастродуоденальной моторики. Для оценки стадии язвенного процесса (обострение, заживление, рубцевание) целесообразно использовать общепринятую классификацию Sakita и Miwa (рис.):

— A (Active) — активная стадия (обострение):

• A1 — слизистая оболочка, окружающая язву, выглядит набухшей в результате отека; регенерация эпителия отсутствует;

• A2 — отек слизистой оболочки вокруг язвы уменьшился, край язвы отчетливо виден, и в крае язвы появились первые ростки регенерирующего эпителия; по периметру язвы часто прослеживается красный ободок, а непосредственно по краю — циркулярный белый струп; обычно сходящиеся складки слизистой оболочки прослеживаются вплоть до края язвы;

— H (Healing) — стадия заживления:

• H1 — слой белого фибрина, покрывающий язву, становится тонким, а регенерирующий эпителий распространяется непосредственно на основание язвы; градиент между краем и дном язвы сглаживается; но кратер язвы все еще очевиден, и край язвы отчетливо виден; диаметр язвенного дефекта составляет примерно от половины до двух третей диаметра язвы в стадии A1;

• H2 — язвенный дефект меньше, чем в стадии H1, и регенерирующий эпителий покрывает большую часть дна язвы; площадь слоя белого фибрина составляет примерно от четверти до трети площади язвы в стадии A1;

— S (Scarring) — стадия рубца:

• S1 — регенерирующий эпителий полностью покрывает дно язвы; белый слой фибрина полностью исчез; первоначально зона регенерации выглядит ярко-красной; при прицельном осмотре можно увидеть большое количество капилляров; сформировался «красный рубец»;

• S2 — в срок от нескольких месяцев до нескольких лет исходно красный рубец принимает цвет окружающей слизистой оболочки; сформировался «белый рубец».

При локализации язвы в желудке практически во всех случаях рекомендуется проводить множественную щипцовую биопсию из краев язвенного дефекта с последующим патоморфологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения.

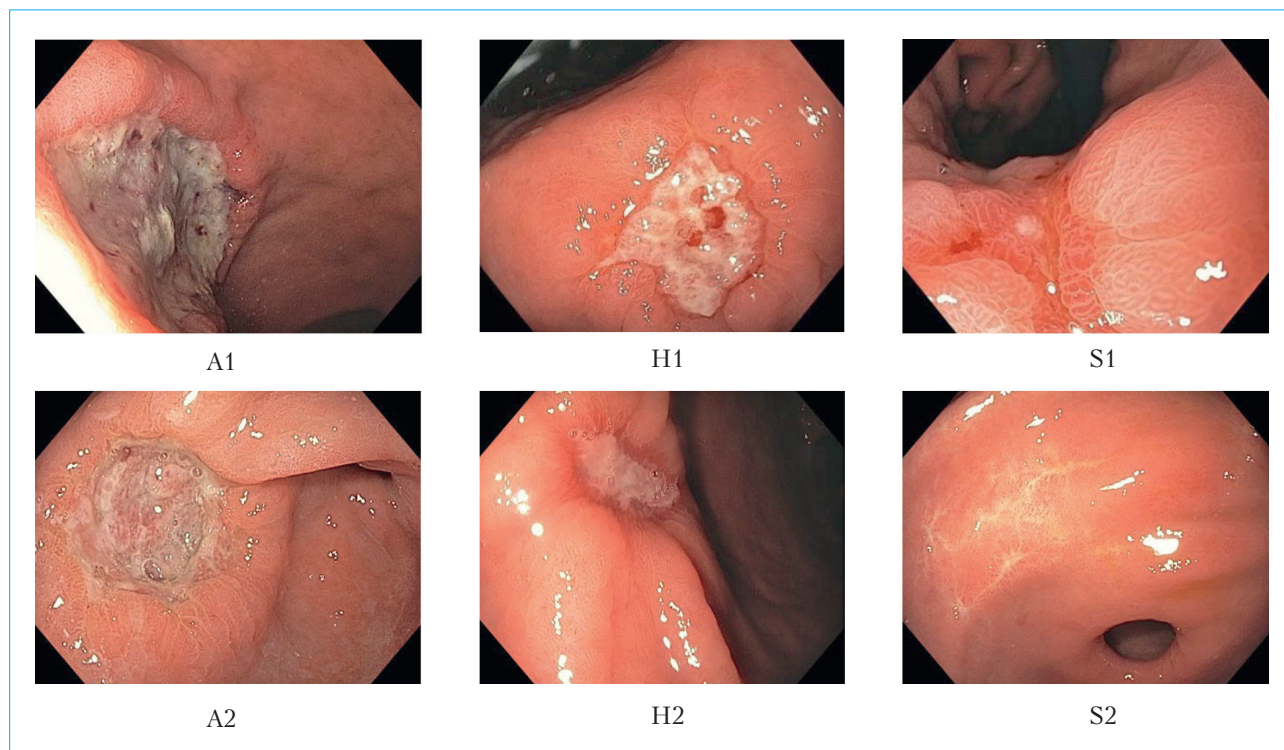


Рисунок. Стадии регрессии (заживления) язвы желудка и их характерные черты (согласно классификации Sakita и Miwa)

Figure. Stages of regression (healing) of a stomach ulcer and their characteristic features (according to Sakita and Miwa classification)

При локализации язвы в ДПК выполнение биопсии из краев язвенного дефекта обычно не рекомендуется, так как подобные язвы крайне редко бывают злокачественными.

Доброкачественные язвы ДПК следует дифференцировать с изъязвленными формами нейроэндокринных и субэпителиальных опухолей, а также с прорастанием в ДПК опухоли соседних органов, чаще всего — поджелудочной железы. В этих случаях выполнение биопсии безусловно необходимо.

Пациентам с язвой желудка рекомендуется выполнить контрольное эндоскопическое исследование с повторным взятием множественной щипцовой биопсии по окончании курса консервативного лечения. Это в первую очередь касается пациентов, у которых сохраняются симптомы ЯБ, несмотря на соответствующий курс медикаментозной терапии, либо этиология язвы остается недостаточно ясной.

Пациентам с язвой ДПК рекомендуется выполнить контрольное эндоскопическое исследование в тех случаях, когда сохраняется отчетливая клиническая симптоматика, несмотря на проведенное лечение, для исключения рефрактерной ЯБ и непептической этиологии язвы.

- Пациентам с подозрением на ЯБ, которым невозможно выполнение эндоскопического

исследования, с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение рентгенографии желудка и ДПК [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. При рентгенографии желудка и ДПК обнаруживается прямой признак ЯБ — «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенные признаки заболевания (местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы ДПК, гиперсекреция натошак, нарушения гастродуоденальной моторики).

В настоящее время к рентгенологическому исследованию с целью диагностики ЯБ прибегают не столь часто, как раньше. Его применяют в тех случаях, когда по каким-то причинам (например, при наличии противопоказаний) не удается провести ЭГДС, когда с целью дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака необходимо оценить перистальтику стенки желудка, когда нужно оценить характер эвакуации из желудка.

- Пациентам с подозрением на перфорацию язвы с целью ее подтверждения рекомендуется

проведение компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости [16–20].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Данный метод позволяет определить наличие свободного газа в брюшной полости, объем и характер выпота, локализовать патологические изменения, в том числе определить расположение перфорационного отверстия.

• У пациентов с подозрением на перфорацию или пенетрацию язвы при невозможности проведения КТ с целью диагностики данных осложнений рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) и обзорной рентгенографии органов брюшной полости [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Важным критерием сохранения жизни пациента и успеха в лечении перфоративной язвы желудка и/или ДПК является предоперационный срок — время от начала заболевания до момента выполнения операции. Длительный диагностический поиск может привести к ухудшению состояния пациента с последующим неблагоприятным прогнозом. Только при отсутствии в лечебном учреждении КТ возможно выполнение УЗИ и рентгенографии брюшной полости для диагностики перфорации язвы. Необходимо помнить, что чувствительность и специфичность этих методов ниже таковых у КТ, а результат во многом зависит от квалификации специалиста по ультразвуковой диагностике.

• Неотложное эндоскопическое исследование/вмешательство (в течение 24 часов от начала кровотечения и в течение первых двух часов от госпитализации) рекомендуется выполнять всем пациентам с острым кровотечением из верхних отделов ЖКТ [22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Решающее значение для установления источника и характера кровотечения, оценки необходимости и возможности остановки/профилактики кровотечения с помощью эндоскопа, а также для прогнозирования риска рецидива кровотечения принадлежит эндоскопическому методу. Именно поэтому всем пациентам с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана экстренная ЭГДС. Эндоскопию целесообразно проводить операционным эндоскопом с торцевой оптикой и широким инструментальным каналом, с возможностью подачи направленной струи жидкости для смывания крови и сгустков и аспирации содержимого по биопсийному каналу, параллельно введенному в него инструменту, на функциональном столе, который позволяет изменять положение больного. В необходимых случаях (когда невозможно полноценно осмотреть источник кровотечения и должным образом подвести

соответствующий инструмент к кровоточащему участку) используются ширококанальные операционные дуоденоскопы. Неоценимую помощь для слаженной работы операционной бригады оказывают современные видеозендоскопические системы, обеспечивающие выведение на экран монитора высококачественного изображения источника кровотечения.

Отказ от экстренной эндоскопической диагностики в исключительных случаях может быть оправдан при продолжающемся профузном кровотечении, особенно если по данным анамнеза и имеющимся в распоряжении врача медицинским документам можно предположить его язвенную этиологию. Однако при наличии круглосуточной эндоскопической службы выполнение экстренной ЭГДС возможно и у подобных больных; она проводится непосредственно на операционном столе и рассматривается как элемент пред- или интраоперационной ревизии.

Проведение эндоскопической диагностики не показано больным, находящимся в агональном состоянии и требующим реанимационных мероприятий. Решение о невозможности выполнения ЭГДС принимается совместно ответственным хирургом, анестезиологом-реаниматологом и эндоскопистом.

• Для повышения диагностической и лечебной ценности ЭГДС рекомендуется освободить желудок от крови, сгустков, остатков пищи на этапе поступления в стационар, путем установки широкопросветного желудочного зонда, отмывания и эвакуации содержимого желудка [22, 23].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Для этой цели также возможно использование стимуляторов моторики ЖКТ, в частности, внутривенное струйное медленное, либо капельное введение 200 мг #эритромицина. В том случае если анамнестические сведения и клиническая картина позволяют с высокой степенью вероятности предположить, что верхние отделы ЖКТ свободны от содержимого, ЭГДС можно предпринять без установки зонда в желудок и без введения стимуляторов моторики ЖКТ. Это решение принимается совместно ответственным хирургом и эндоскопистом.

• У тяжелых больных рекомендуется выполнять неотложное эндоскопическое исследование с анестезиологическим обеспечением, включающим в себя интенсивное лечение кровопотери, адекватное обезболивание/седацию и мониторинг жизненно важных показателей [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Выполнение ЭГДС у крайне тяжелых больных с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями целесообразно лишь в той ситуации, когда «эндоскопическое вмешательство отчаяния» предпринимается

параллельно с проведением интенсивной терапии, непосредственно для остановки продолжающегося кровотечения.

- У пациентов с продолжающейся активной «кровоавой» рвотой, энцефалопатией, возбуждением, с целью защиты дыхательных путей пациента от потенциальной аспирации желудочного содержимого перед эндоскопией рекомендуется выполнить интубацию трахеи [12].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

- При обнаружении во время диагностической ЭГДС в просвете желудка большого количества крови, сгустков, пищевых масс, которые невозможно сместить либо удалить через инструментальный канал эндоскопа и вследствие этого провести полноценный осмотр и гемостатическое воздействие на источник кровотечения, рекомендуется извлечь эндоскоп и отмыть/эвакуировать содержимое через толстый желудочный зонд [6, 10].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. В самом начале эндоскопического исследования кровь, сгустки и остатки промывных вод, по возможности, полностью, удаляются из просвета и со слизистой оболочки через биопсийный канал прибора. Если кровь и сгустки не удается убрать полностью, выведение источника кровотечения в доступную для осмотра и удобную для манипуляций позицию достигается изменением положения больного на эндоскопическом столе, разрушением и смещением сгустков инструментами (полипэктомическая петля, корзинка Дормиа), прицельным отмыванием источника кровотечения путем интенсивной струйной подачи жидкости через отдельный канал эндоскопа (предпочтительнее) либо через катетер. В условиях продолжающегося кровотечения целесообразно выполнять экстренную дополнительную подготовку верхних отделов ЖКТ к ЭГДС непосредственно на эндоскопическом столе, в том числе с применением быстродействующего стимулятора моторики ЖКТ (#эритромицина).

- В процессе неотложной диагностической ЭГДС источник язвенного гастродуоденального кровотечения (ЯГДК) рекомендуется оценивать по классификации J.F. Forrest (1974) (Приложение Г) [12].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. При проведении неотложного эндоскопического исследования у больного с гастродуоденальным кровотечением необходимо осматривать все доступные данному виду исследования отделы ЖКТ независимо от того, какое количество источников кровотечения обнаружено в пищеводе или проксимальных отделах желудка. Во избежание диагностической ошибки особо пристально следует проводить исследование у анемизированных пациентов, а также

у пациентов с отчетливой клиникой массивного кровотечения, но с «минимальными» эндоскопическими проявлениями («несоответствие клиники и находок»). В сомнительных случаях, если в учреждении есть технические возможности, необходимо проанализировать видеозапись исследования в консилиуме с более опытными специалистами либо повторить его.

Неотложное эндоскопическое исследование подтверждает наличие и уточняет локализацию язвенного дефекта, послужившего источником кровотечения, его размеры, глубину, состояние дна и краев. ЭГДС позволяет выявить признаки пенетрации или прикрытой перфорации язвы, рубцовой деформации и стенозирования просвета органа, а также дополнительные эрозивные и язвенные поражения желудка и ДПК.

- При локализации кровоточащей язвы в желудке рекомендуется выполнить множественную щипцовую биопсию из краев язвенного дефекта с последующим морфологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения [25].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. В том случае если биопсия при первичной ЭГДС опасна с точки зрения возобновления кровотечения либо затруднена технически, оправдано проведение биопсии при контрольной ЭГДС. Число биоптатов, взятых по периметру язвы, должно быть не менее шести.

- При локализации язвы в ДПК рутинное выполнение биопсии из краев язвенного дефекта не рекомендуется, так как подобные язвы крайне редко бывают злокачественными [25].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Доброкачественные язвы ДПК следует дифференцировать с изъязвленными формами нейроэндокринных и субэпителиальных опухолей, а также с прорастанием в ДПК опухоли соседних органов, чаще всего — поджелудочной железы. В этих случаях выполнение биопсии, безусловно, необходимо.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ЯБ с целью определения показаний к эрадикационной терапии рекомендуется проведение тестирования на наличие инфекции *H. pylori* с помощью ¹³С-дыхательного уреазного теста или определения антигена *H. pylori* в кале, а при одновременном проведении ЭГДС — с помощью быстрого уреазного теста [26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016) [26] наиболее оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат ¹³С-дыхательный уреазный тест

и определение антигена *H. pylori* в кале. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу чувствительность ^{13}C -дыхательного уреазного теста составляет 94 % (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,89–0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале — 83 % (95% ДИ: 0,73–0,90) при фиксированной специфичности в 90 % [27].

Если пациентам одновременно проводится ЭГДС, то методом первичной диагностики может быть быстрый уреазный тест. При использовании эндоскопических методов диагностики *H. pylori* берут, как минимум, два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела. Серологический метод выявления антител к *H. pylori* может применяться для первичной диагностики инфекции *H. pylori*, однако только в том случае, если определяемые антитела относятся к классу IgG. Микробиологический (бактериологический) метод применяется в настоящее время для определения индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам системного действия в случаях неэффективности лечения.

Для контроля эрадикации, который проводят через 4–6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять ^{13}C -уреазный дыхательный тест или определение антигена *H. pylori* в кале. В течение этого времени пациенты не должны принимать антибиотики и висмута трикалия дицитрат**. Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПН необходимо прекратить за 2 недели до предполагаемого контрольного исследования. Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию *H. pylori* должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики.

• Пациентам с язвенными кровотечениями при определении у них инфицированности *H. pylori* рекомендуется проведение ^{13}C -уреазного дыхательного теста в связи с низкой чувствительностью быстрого уреазного теста и гистологического патологоанатомического исследования [28].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Метаанализ работ, посвященных применению различных методов тестирования на наличие инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенными кровотечениями, показал низкую чувствительность быстрого уреазного теста и морфологического исследования. Наиболее высокая точность диагностики инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенными кровотечениями была отмечена при применении ^{13}C -уреазного дыхательного теста [51].

• У пациентов с рефрактерным течением язвенной болезни с целью исключения синдрома Золлингера — Эллисона рекомендуется определять уровень гастрина сыворотки крови [29].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Патогенез гастродуоденальных язв при синдроме Золлингера — Эллисона связан с резкой гиперсекрецией соляной кислоты в результате наличия у пациентов гастринпродуцирующей опухоли (чаще всего в поджелудочной железе). Эти язвы обычно бывают множественными, локализуются не только в желудке и ДПК, но и в тощей кишке, а иногда и пищеводе, протекают с выраженным болевым синдромом, упорной диареей. При обследовании таких пациентов отмечается резко повышенный уровень желудочного кислотовыделения (особенно в базальных условиях), определяется увеличенное содержание сывороточного гастрина (в 3–4 раза по сравнению с нормой). В распознавании синдрома Золлингера — Эллисона помогают provocative тесты (с секретинном, глюкагоном), УЗИ и КТ поджелудочной железы.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение ЯБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий, включающих диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ulcerогенным действием, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Пациенты с неосложненным течением ЯБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при выраженном болевом синдроме, высоком риске развития осложнений (например, большие и гигантские размеры язв), необходимости дообследования с целью верификации диагноза (например, при неясном характере язвенного поражения желудка), тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов.

3.1. Диетотерапия

• Всем пациентам с ЯБ с целью ускорения заживления язв рекомендуется диетотерапия [30].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Основные принципы диетического питания пациентов с язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют свою актуальность. Остаются в силе рекомендации частого (5–6 раз в сутки), дробного питания, соответствующие правилу «шесть маленьких приемов пищи лучше, чем три больших», механического, термического и химического щажения.

Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и наперченную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые.

Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т. е. способностью связывать и нейтрализовывать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты. Разрешаются также макаронные изделия, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушеными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, сырые тертые и печеные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай.

Нужно помнить и о таких простых, но в то же время важных рекомендациях, как необходимость принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша, сидя, тщательно пережевывать пищу. Это способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, буферные возможности которой являются достаточно выраженными.

3.2. Консервативное лечение

• Пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется проведение антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса (ИПН) в течение 4–6 недель [2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. В качестве базисной противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться только блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ИПН. В 1990 г. W. Burget et al. [31] опубликовали данные метаанализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и ДПК рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удается поддерживать рН внутрижелудочного содержимого > 3 около 18 часов («правило Бурже»). Согласно одному из последних метаанализов блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ИПН достоверно эффективнее плацебо в отношении достижения рубцевания язвенного дефекта (ОШ (отношение шансов) = 3,49; 95% ДИ: 3,28–3,72; $p < 0,0001$) и снижения риска повторного кровотечения при осложненном течении заболевания (ОШ = 0,68; 95% ДИ: 0,60–0,78; $p < 0,0001$) [32].

Лишь препараты группы ИПН могут заполнить после их приема условия необходимого продолжительности повышения рН в желудке,

требуемой для заживления гастродуоденальных язв. В настоящее время ИПН являются средством базисной терапии обострения ЯБ. Они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. Многочисленные рандомизированные сравнительные исследования (включая метааналитические) свидетельствовали о значительно более высокой эффективности ИПН по сравнению с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов в устранении клинических симптомов и достижении рубцевания язв [33, 34]. Недавний метаанализ продемонстрировал, что ИПН практически в 1,5 раза эффективнее блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в отношении эпителизации язвенного дефекта (ОШ = 5,22; 95% ДИ: 4,00–6,80 vs. ОШ = 3,80; 95% ДИ: 3,44–4,20; $p < 0,0001$) [32].

В настоящее время существует протокол фармакотерапии ЯБ, который предусматривает назначение выбранного препарата в определенной суточной дозе: #омепразола** — в дозе 20 мг, лансопразола — в дозе 30 мг, #пантопразола — в дозе 40 мг, #рабепразола — в дозе 20 мг, #эзомепразола** — в дозе 20 мг. Продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с интервалами в 2–4 недели. Базисная антисекреторная терапия с применением ИПН служит основным методом лечения идиопатических гастродуоденальных язв.

При применении ИПН, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПН самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют #пантопразол и #рабепразол, основной метаболизм которых осуществляется без участия данной ферментной системы.

• При неэффективности ИПН или наличии противопоказаний к их применению пациентам с обострением ЯБ с целью достижения заживления язв рекомендуется назначение в течение 4–6 недель блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. H_2 -блокаторы (фамотидин**) подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H_2 -рецепторами париетальных клеток. Эти препараты поддерживают показатели внутрижелудочного рН > 3 на протяжении суток в течение 8–10 часов. Многочисленные проведенные исследования показали, что применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в течение 4–6 недель приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [2]. Последний

метаанализ продемонстрировал, что блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта (ОШ = 3,80; 95% ДИ: 3,44–4,20; $p < 0,0001$) [32]. Тем не менее после того как в клинической практике в качестве базисной антисекреторной терапии стали широко применяться ИПН, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов утратили свои позиции и в настоящее время применяются редко, главным образом при невозможности применения ИПН или же в комбинации с ними с целью усиления антисекреторного действия.

• Пациентам с обострением ЯБ с целью ускорения сроков заживления язв и улучшения качества образуемого рубца рекомендуется прием #ребамида [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. #Ребамид оказывает как гастро-, так и энтеропротективный эффект. В основе механизмов действия препарата лежит индукция синтеза простагландинов E_2 и I_2 в слизистой оболочке желудка и кишечника, что приводит к активации ее защитных свойств. В результате улучшается кровоток в стенке желудка и кишечника, усиливается пролиферация эпителиальных клеток, нормализуется проницаемость слизистой оболочки, происходит поглощение кислородных радикалов, повышается секреция желудочной слизи, реализуется противовоспалительное действие. Проведенные исследования продемонстрировали более высокую эффективность ребамида в заживлении язв желудка по сравнению с плацебо и сходную эффективность #ребамид и #омепразол** [35, 36].

• Всем пациентам с обострением ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью заживления язвы рекомендуется проведение эрадикационной терапии [37].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. По данным метаанализа, эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* в достижении заживления язвы превосходила таковую при применении препаратов для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности (34 исследования; относительный риск (ОР) персистирования язвы — 0,66; 95% ДИ: 0,58–0,76) [37].

• Всем пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью профилактики последующих рецидивов ЯБ рекомендуется проведение эрадикационной терапии [37–39].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. В метаанализе, обобщившем результаты пяти 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) [28]. По данным Кокрейновского метаанализа, эрадикационная терапия *H. pylori* у пациентов с ЯБ по сравнению с отсутствием такого лечения существенно снижала частоту рецидивов дуоденальной язвы (27 исследований; ОР = 0,20; 95% ДИ: 0,15–0,26) и рецидивов язвы желудка (12 исследований; ОР = 0,31; 95% ДИ: 0,22–0,45) [37].

• 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 [12].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. В метаанализ были включены семь исследований с общим числом пациентов 578; средний процент повторных кровотечений в группе пациентов, где была проведена эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*, составил 2,9 %, а в группе без эрадикационной терапии и без последующей длительной поддерживающей антисекреторной терапии — 20 % (ОШ = 0,17; 95% ДИ: 0,10–0,32; ЧБНЛ (число больных, которых надо пролечить, чтобы у одного пациента был достигнут эффект) 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* — 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; ЧБНЛ — 20; 95% ДИ: 12–100) [12].

• Всем пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* в качестве эрадикационной терапии первой линии, обеспечивающей высокий процент эрадикации инфекции, рекомендуется назначить по выбору:

— стандартную тройную терапию, включающую ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин** (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин** (1000 мг 2 раза в сутки), усиленные висмута трикалия дицитратом** (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) на 14 дней [40, 41];

— классическую четырехкомпонентную терапию с висмута трикалия дицитратом** (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПН (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 [42–44];

— квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию ИПН

(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 [44].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Эмпирический выбор схемы эрадикационной терапии первой линии без определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам системного действия опирается на терапию с максимальной доказанной эффективностью. Добавление висмута трикалия дицитрата** к стандартной тройной терапии убедительно увеличивает частоту эрадикации инфекции *H. pylori* выше 90 % по данным «Европейского регистра лечения *H. pylori*» [41]. Согласно метаанализу S.W. Ko et al., усиление стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитратом** увеличивает ее эффективность с ОШ = 2,81 (95% ДИ: 2,03–3,89), в том числе при доказанной резистентности *H. pylori* к кларитромицину** [40]. Классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата** продолжает демонстрировать эффективность эрадикации более 90 % и по данным европейского регистра [42], и по данным метаанализов [43, 44]. Квадротерапия без висмута трикалия дицитрата** или сочетанная (concomitant) терапия, включающая ИПН и комбинацию амоксициллина**, кларитромицина** и #метронидазола**, по данным метаанализа, не уступает в эффективности классической квадротерапии [44]. По сути, сочетанная терапия является стандартной тройной схемой, усиленной #метронидазолом**.

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется назначение на 14 дней стандартной тройной терапии в регионах, где подтверждена ее эффективность [42, 44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Согласно данным европейского регистра, стандартная тройная терапия, проводимая в течение 7 дней, приводит к успешной эрадикации в 82,7 % случаев; в течение 10 дней — в 84,2 %; 14 дней — в 86,2 % [42]. Кокрейновский метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах показывает повышение частоты эрадикации *H. pylori* в результате тройной терапии при удлинении продолжительности лечения с 7 до 14 дней (72,9 % vs. 81,9 %), а ОР персистенции *H. pylori* составляет 0,66 (95% ДИ: 0,60–0,74), ЧБНЛ — 11 (95% ДИ: 9–14). Значимый эффект наблюдался при сочетании ИПН с кларитромицином** и амоксицилином** (34 исследования; ОР = 0,65; 95% ДИ:

0,57–0,75; ЧБНЛ — 12; 95% ДИ: 9–16). Значимое повышение эффективности эрадикации *H. pylori* происходит при увеличении продолжительности тройной терапии с 7 до 10 дней (24 исследования; 75,7 % vs. 79,9 %; ОР = 0,80; 95% ДИ: 0,72–0,89; ЧБНЛ — 21; 95% ДИ: 15–38) и с 10 до 14 дней (12 исследований; 78,5 % vs. 84,4 %; ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,58–0,90; ЧБНЛ — 17; 95% ДИ: 11–46); особенно в случаях сочетания ИПН с кларитромицином** и амоксицилином** 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) [45].

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* при проведении эрадикационной терапии первой линии для повышения ее эффективности рекомендуется назначение удвоенной дозы ингибитора протонного насоса [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Метаанализ продемонстрировал увеличение частоты эрадикации *H. pylori* при назначении высокой дозы ИПН [46]. Вместе с тем попытка показать с помощью метаанализа увеличение эффективности лечения при повышении дозы препарата для более современных ИПН (рабепразола и #эзомерпразола**) не получила подтверждения, возможно, вследствие включения исследований с низкой суточной дозой рабепразола (20 мг в сутки), принятой в некоторых азиатских странах, или эффективности этих ИПН при эрадикации *H. pylori* (85,3 % успешной терапии с «высокими» дозами и 84,2 % с «обычными» дозами ИПН, ОШ = 1,09; 95% ДИ: 0,86–1,37; $p = 0,47$) [47]. Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 3680$) продемонстрировал снижение эффективности тройной терапии с #омепразолом** и лансопразолом в стандартных дозах у быстрых метаболизаторов ИПН. При этом эффективность тройной терапии с рабепразолом и #эзомерпразолом** в стандартных дозах не зависела от генетического полиморфизма CYP2C19 и не снижалась у быстрых метаболизаторов ИПН [48].

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* при проведении эрадикационной терапии для повышения ее эффективности рекомендуется назначение калий-конкурентного ингибитора протонного насоса [49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Метаанализ продемонстрировал увеличение процента эрадикации *H. pylori* при назначении тройной терапии с вонопразоном по сравнению с классическими ИПН [49]. Метаанализ, проведенный S. Shinozaki et al. [50]

при сравнении эффективности различных схем эрадикационной терапии второй линии, также показал преимущество вонопразана.

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* после неудачного результата стандартной тройной терапии, стандартной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом, сочетанной терапии рекомендуется в качестве терапии второй линии классическая четырехкомпонентная терапия с висмута трикалия дицитратом [51, 52].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Систематический обзор с сетевым метаанализом продемонстрировал высокую эффективность квадротерапии с висмута трикалия дицитратом** в качестве терапии второй линии [51]. Согласно метаанализу, проведенному Z. Han et al. [52], схемы, содержащие висмута трикалия дицитрат** , повышают процент эрадикации при наличии резистентности к кларитромицину** на 40 %, к метронидазолу** — на 26 %, при двойной резистентности — на 59 %, что делает их выбор в качестве терапии второй линии оправданным.

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* после неудачного результата классической четырехкомпонентной терапии с висмута трикалия дицитратом в качестве терапии второй линии рекомендуется тройная схема лечения с #левофлоксацином** или квадротерапия с #левофлоксацином** [53, 54].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Эффективность тройной терапии с левофлоксацином (ИПН, #левофлоксацин** и амоксициллин**) или квадротерапии с #левофлоксацином** (ИПН, #левофлоксацин**, амоксициллин**, висмута трикалия дицитрат**) после неудачных результатов предшествующих курсов эрадикационной терапии отмечена в контролируемых исследованиях и систематических обзорах [53, 54].

• Пациентам с ЯБ, инфицированным *H. pylori*, с целью повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуется добавление в схемы эрадикации #ребамипида [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Два проведенных метаанализа, включавших 6 и 11 рандомизированных контролируемых исследований, подтвердили повышение частоты эрадикации при включении в ее схемы #ребамипида [55, 56].

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* при назначении эрадикационной терапии рекомендуется обеспечить приверженность к назначенному лечению (комплаенс) [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. COMPLAINTS 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 COMPLAINTS) — 69 % [57]. В широкомасштабном рандомизированном контролируемом исследовании процент эрадикации снизился при низком COMPLAINTS (принято менее 80 % назначенных препаратов) на 34 %, причем у некомплаентных пациентов персистенция *H. pylori* наблюдалась в 59 % случаев [58]. В рекомендациях Всемирной организации гастроэнтерологов, касающихся эрадикации инфекции *H. pylori*, представлены меры по повышению приверженности пациентов к эрадикационной терапии, обеспечивающие хороший результат лечения. Пациентов следует обязательно информировать о том, что успешная эрадикация зависит от соблюдения режима лечения. Следует уделить время тому, чтобы проконсультировать пациента, объяснить, как проводить комплексную лекарственную терапию, и оценить возможные побочные эффекты терапии антибактериальными препаратами системного действия. Нужно специально подчеркнуть необходимость завершения лечения. Подчеркивается, что письменная или графическая информация о порядке проведения комплексной эрадикационной терапии может способствовать высокому COMPLAINTS. Для лечения язвенной болезни в РФ зарегистрирован комбинированный препарат, который содержит набор капсул и таблеток для стандартной тройной терапии: каждый стрип, включающий 2 капсулы #омепразола** по 20 мг, 2 таблетки кларитромицина** по 500 мг, 4 капсулы амоксицилина** по 500 мг, рассчитан на 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 COMPLAINTS пациента, что, как показало отечественное исследование, позволяет достичь частоты эрадикации инфекции *H. pylori* при язвенной болезни свыше 90 % [59].

• Пациентам с ЯБ с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* при проведении эрадикационной терапии рекомендуется назначение штаммоспецифичных противодиарейных микроорганизмов, доказавших свою эффективность в отношении снижения частоты нежелательных явлений, в том числе диареи, ассоциированной с приемом антибактериальных препаратов системного действия [60–71].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Конкретные штаммы одностаммовых или мультштаммовых противодиарейных микроорганизмов имеют доказанную эффективность при эрадикационной терапии *H. pylori* [60–67]. Предполагается, что благодаря назначению этих препаратов при антихеликобактерном лечении снижается частота нежелательных явлений, что приводит к возможному повышению эффективности эрадикации [26].

В недавнем систематическом обзоре с применением метаанализа, обобщившем результаты 42 РКИ, было показано, что риск развития диареи, ассоциированной с приемом антибактериальных препаратов системного действия, у пациентов, принимающих антидиарейные микроорганизмы, оказался достоверно ниже по сравнению с пациентами, которые не принимали таковые (OR = 0,35; 95% ДИ: 0,27–0,47; $p < 0,00001$) или во время лечения антибактериальными препаратами системного действия получали плацебо (OR = 0,69; 95% ДИ: 0,60–0,80; $p < 0,00001$). В обзоре также представлены данные метаанализа 7 РКИ, посвященных применению противодиарейных микроорганизмов совместно с антибактериальными препаратами системного действия исключительно при проведении эрадикации *H. pylori*; при этом отмечалось достоверное снижение риска развития диареи, ассоциированной с приемом антибактериальных препаратов системного действия у таких пациентов на 45 % (OR = 0,55; 95% ДИ: 0,41–0,73; $p < 0,0001$) [68].

Согласно данным Кокрейновского обзора с метаанализом 31 РКИ, прием противодиарейных микроорганизмов также снижает риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи на 60 % (OR = 0,40; 95% ДИ: 0,30–0,52) по сравнению с плацебо или отсутствием приема противодиарейных микроорганизмов [69].

В недавнем контролируемом исследовании было продемонстрировано, что включение в трехкомпонентную схему эрадикации противодиарейных микроорганизмов *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 ($5,3 \pm 3,0$ vs. $9,0 \pm 3,1$; $p = 0,028$) [70]. Эффективность *S. boulardii* CNCM I-745 как в улучшении переносимости, так и в повышении частоты эрадикации *H. pylori* была продемонстрирована в недавнем контролируемом исследовании. Эффективность эрадикации *H. pylori* в группе пациентов, принимавших *S. boulardii* CNCM I-745 в дозе 500 мг в день, достоверно превосходила таковую в группе 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 % vs.

55,7 %; $p < 0,001$), в том числе и развитие диареи, ассоциированной с приемом антибактериальных препаратов системного действия (2,0 % vs. 46,4 %; $p = 0,02$), а также отмечалась более высокая приверженность к лечению. В основной группе полный курс терапии закончили 95,0 % пациентов, в контрольной группе — 91,2 % ($p < 0,001$) [71]. Метаанализ 18 исследований ($n = 3592$) показал, что при добавлении *S. boulardii* к эрадикационной терапии риск общего числа нежелательных явлений был на 53 % ниже, чем без *S. boulardii* (OR = 0,47; 95% ДИ: 0,36–0,61), частота развития диареи — на 67 % ниже (OR = 0,37; 95% ДИ: 0,23–0,57), а достижение успешной эрадикации — выше (OR = 1,09; 95% ДИ: 1,05–1,13) [61].

По результатам проведенного метаанализа также отмечается эффективность некоторых препаратов, содержащих *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (преимущественно в составе функциональных пищевых продуктов) в снижении общего числа нежелательных явлений (OR = 0,31; 95% ДИ: 0,20–0,47), профилактике диареи, ассоциированной с антибактериальными препаратами системного действия (OR = 0,38; 95% ДИ: 0,20–0,72) и улучшении исходов эрадикации *H. pylori* (OR = 1,16; 95% ДИ: 1,05–1,28) [62].

• Пациентам с ЯБ и положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* при проведении эрадикационной терапии рекомендуется назначение метабиотиков (постбиотиков) для повышения эффективности и переносимости лечения [72–74].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. К метабиотикам (постбиотикам) относятся нежизнеспособные бактерии или их компоненты, а также продукты микробного метаболизма, которые обладают активностью в отношении организма человека [72, 73]. Эффективность метабиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori* была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 90 взрослых пациентов с гастритом и язвенной болезнью желудка. Было показано достоверное улучшение исходов стандартной тройной эрадикационной терапии при включении в схему лечения метабиотика, содержащего инактивированные *Lactobacillus reuteri* DSM 17648 в дозе 1×10^{10} КОЕ 2 раза в день ($p = 0,024$). Согласно результатам ^{13}C -уреазного дыхательного теста успешная эрадикация была достигнута у 86,7 % принимавших метабиотик и у 66,67 % пациентов группы контроля, которым проводилось лечение только компонентами тройной схемы лечения. У пациентов, получавших метабиотик, реже наблюдались такие побочные эффекты лечения, как тошнота (60 % vs. 86,67 %; $p = 0,033$), диарея (36,6 % vs. 50 %;

$p = 0,035$), запор (20 % vs. 33,3 %; $p = 0,026$) и нарушение вкуса (43,3 % vs. 60 %; $p = 0,047$), однако чаще отмечалось вздутие живота (40 % vs. 13,3 %; $p < 0,001$) [74].

• Пациентам с лабораторно и эндоскопически подтвержденным язвенным кровотечением с целью его остановки и предотвращения рецидива в рамках других мероприятий по достижению гемостаза рекомендуется внутривенное введение ИПН [75].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Остановке язвенных кровотечений и снижению риска развития повторных кровотечений способствует применение ИПН [24]. При этом одномоментно болюсно внутривенно вводится 80 мг #эзомерпазола** с последующей непрерывной внутривенной инфузией этого препарата (в дозе 8 мг в час) в течение 72 часов [76]. Согласно одному из последних метаанализов внутривенное применение ИПН способствует значительному снижению риска повторных кровотечений (ОШ = 2,24; 95% ДИ: 1,02–4,90) [31]. После перевода пациента на пероральный прием препаратов проводится эрадикационная терапия.

Помимо эзомерпазола для остановки язвенных кровотечений может применяться лансопризол. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость внутривенного введения лансопризола при лечении кровотечений из верхних отделов ЖКТ, обусловленных пептическими язвами и эрозивным гастритом [77]. Лансопризол применяется для краткосрочного лечения (до 7 дней) в виде 30-минутной внутривенной инфузии по 30 мг 2 раза в сутки с последующим переводом на пероральный прием.

3.3. Эндоскопическое лечение

• При продолжающемся кровотечении из язвы (F1a, F1b) рекомендуется остановить кровотечение с помощью эндоскопических методов гемостаза [23, 78–80].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Ряд исследований подтверждают, что выполнение лечебной эндоскопии для остановки язвенного кровотечения достоверно снижает смертность, необходимость хирургического вмешательства, риск рецидива кровотечения, а также время продолжающегося кровотечения в сравнении с «изолированной» фармакотерапией [25]. По данным литературы, эндоскопическая остановка кровотечения является «золотым стандартом» в лечении пациентов с язвенными кровотечениями. Своевременное и правильное эндоскопическое пособие позволяет достичь устойчивого гемостаза в 89–92 % случаев.

Правила принятия непростого решения о прекращении эндоскопического гемостаза при интенсивном продолжающемся кровотечении

невозможно прописать с математической точностью. Как в любой трудной клинической ситуации врач должен руководствоваться принципом «не навреди», так и в процессе эндоскопического гемостаза следует руководствоваться принципом «не затяни». Эндоскопический гемостаз следует прекратить, когда исчерпаны имеющиеся в клинике на данный момент возможности его выполнения; когда исчерпаны разумные лимиты времени (временные пределы, главным образом, зависят от интенсивности кровотечения и адекватности восполнения кровопотери); когда у относительно скомпенсированного пациента проявляются отчетливые признаки нестабильности гемодинамики и, наконец, когда сам исполнитель потерял уверенность в успехе. Организационно это решение принимается совместно ответственным хирургом, анестезиологом и эндоскопистом с главенством и решающим голосом хирурга.

• При остановившемся язвенном гастродуodenальном кровотечении (ЯГДК) с наличием высокозначимых стигм (следов) перенесенного кровотечения в дне язвы (F1a — обнаженный видимый сосуд; F1b — фиксированный тромб-сгусток) рекомендуется выполнить эндоскопическую профилактику рецидива кровотечения [78–80].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. При обнаружении в ложе язвы кровяного сгустка его следует удалить с помощью прицельного отмывания, а затем целенаправленно воздействовать на подлежащий сосуд — непосредственный источник перенесенного кровотечения. В том случае, если у пациента имеется несмываемый, то есть фиксированный к сосуду в дне язвы тромб-сгусток (F1b), целесообразно удалить его «гильотинным способом» — путем срезания у основания полипектомической петлей (без применения либо с применением электрокоагуляционного блока) и далее воздействовать через эндоскоп на подлежащий сосуд — непосредственный источник перенесенного кровотечения.

• При остановившемся ЯГДК с отсутствием (F1II) либо с малозначимыми стигмами (следами) перенесенного кровотечения в дне язвы (F1IIc) выполнение эндоскопической профилактики рецидива кровотечения не рекомендуется [78–80].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Важным условием отказа от выполнения эндоскопического гемостаза при ЯГДК F1IIc служит гарантированное обеспечение адекватной медикаментозной профилактики рецидива кровотечения после выполнения ЭГДС.

• Для выполнения эндоскопического гемостаза и профилактики рецидива кровотечения при ЯГДК рекомендуется применять механические (клипирование), термические (гидро-моно-/би-/мультиполярная, аргонплазменная коагуляция)

и инъекционные (склерозанты — полидоканол) методы — в изолированном виде либо в комбинации с инъекциями раствора эпинефрина** [23, 78–80].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Инъекции эпинефрина** в качестве монотерапии не обеспечивают необходимую эффективность и должны применяться в комбинации с другими методами эндоскопического гемостаза. Ни один из термических коагтивных методов эндоскопического гемостаза не обладает преимуществами перед другими. Как дополнение к комбинированному эндоскопическому гемостазу могут быть использованы местные средства — гемостатические жидкости и порошки.

• Повторное контрольное эндоскопическое исследование/вмешательство рекомендуется выполнять при неполноценном первичном осмотре/гемостазе и у пациентов с высоким риском рецидива кровотечения [81].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Рутинное выполнение контрольного эндоскопического исследования у всех пациентов с ЯГДК не рекомендуется. Сроки повторного эндоскопического исследования/вмешательства определяются стоящей перед ним основной задачей. При неполноценном первичном осмотре/гемостазе повторное эндоскопическое исследование рекомендуется выполнить в ближайшие часы после первой ЭГДС после устранения причин, воспрепятствовавших полноценному вмешательству (опорожнение желудка от сгустков крови; адекватное кадровое, аппаратное, инструментальное обеспечение, анестезиологическое пособие). При констатации высокого риска рецидива кровотечения контрольную ЭГДС и, в случае необходимости, повторное эндоскопическое вмешательство целесообразно выполнять на следующее утро/день после первичного вмешательства. Выполнение повторной ЭГДС у пациентов с низким риском рецидива кровотечения не влияет на частоту рецидивов кровотечения и экономически нецелесообразно [22, 82, 83].

• При рецидиве кровотечения в стационаре в большинстве случаев рекомендуется выполнение повторного эндоскопического гемостаза [81].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

• После успешной диагностики источника, остановки и/или профилактики кровотечения по совокупности клинических и эндоскопических параметров рекомендуется оценить риск рецидива ЯГДК как высокий или низкий [78, 79].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Риск рецидива ЯГДК целесообразно оценить тотчас после завершения экспансионной ЭГДС и документально зафиксировать

его в заключении ответственного хирурга. Критериями высокого риска рецидива кровотечения являются клинические (коллапс в анамнезе, тяжелая кровопотеря, тяжелая сопутствующая патология) и лабораторные признаки, отражающие в основном интенсивность кровотечения, а также эндоскопические признаки (FIA-B, FIIA-B, глубина, размеры и локализация язвы), в первую очередь дающие представление о диаметре кровоточащего сосуда и активности кровотечения. По данным систематического обзора B.J. Elmunzer et al. [81], факторами риска рецидива кровотечения являются: большой размер язвы (более 1 см в диаметре), расположение язвы на малой кривизне желудка и на задней стенке ДПК, а также нестабильная гемодинамика — снижение артериального давления во время кровотечения с его последующим повышением на фоне восполнения объема циркулирующей крови. Также важно отметить, что прием антикоагулянтов и дезагрегантов существенно повышает риск развития язвенного кровотечения, в том числе повторного, равно как и резкое повышение артериального давления (например, как реакция на боль или вследствие пропущенного приема антигипертензивного препарата). Для оценки риска рецидива ЯГДК и определения дальнейшей лечебной тактики может быть использована многократно валидированная шкала Рокалла (Rockall score) (Приложение Г6), в которой учтены и ранжированы все значимые клинические (возраст, гемодинамический шок, сопутствующие заболевания) и эндоскопические (источник и стигмы желудочно-кишечного кровотечения) признаки, которые принимаются во внимание при прогнозировании возобновления кровотечения и вероятности неблагоприятного исхода. Размеры, глубина, в том числе признаки пенетрации, а также локализация язвенного дефекта в желудке по малой кривизне, а в ДПК — по задней стенке косвенно учтены в показателе «Стигмы недавно перенесенного желудочно-кишечного кровотечения» шкалы Рокалла.

3.4. Эндоваскулярное лечение

• Транскатетерная ангиографическая эмболизация артерий желудка и ДПК рекомендуется как альтернатива хирургическому лечению при неоднократно рецидивирующих ЯГДК, резистентных к эндоскопическому и медикаментозному гемостазу [81, 83].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Рекомендации о профилактической (до развития рецидива кровотечения) эмболизации артерий желудка и ДПК у больных высокого риска отсутствуют, и этот вопрос находится в стадии изучения.

3.5. Хирургическое лечение

• Пациентов с осложненными формами ЯБ желудка и ДПК (кровотечение, перфорация и др.) рекомендуется госпитализировать с целью оперативного лечения в стационар хирургического профиля [18, 22, 23, 82, 84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Пациентов, страдающих осложненным течением ЯБ, как правило, необходимо госпитализировать в стационар в экстренном порядке. Лечение язвенного кровотечения целесообразно начинать в отделении интенсивной терапии. Главной задачей лечения в отделении интенсивной терапии является стабилизация состояния пациента: восполнение объема циркулирующей крови, борьба с проявлениями гиповолемического шока, адекватное обезболивание, лечение декомпенсированных сопутствующих заболеваний и синдрома системной воспалительной реакции, после чего по показаниям могут быть применены эндоскопические, эндоваскулярные и хирургические методы лечения [10, 22, 82, 86, 87]. Важно отметить, что при язвенном кровотечении риск смерти коморбидного пациента прямо коррелирует с количеством сопутствующих заболеваний [88]. Это, в свою очередь, требует от врача очень большой внимательности при работе с коморбидными пациентами и анализа всех факторов риска развития осложнений ЯБ до момента их реализации [89].

• Пациентам с продолжающимся, а также рецидивным язвенным кровотечением при неэффективности (или невозможности) эндоскопического и эндоваскулярного гемостаза, а также при сочетании кровотечения и перфорации язвы рекомендуется выполнение экстренного хирургического вмешательства [10, 22, 82, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Хирургическое лечение пациентов с язвенным кровотечением показано в тех случаях, когда нет возможности контролировать его эндоскопически (при продолжающемся кровотечении или при его рецидиве). Несвоевременное хирургическое лечение ухудшает прогноз пациента и увеличивает риск летального исхода. Операция необходима для достижения надежного гемостаза и снижения риска рецидива кровотечения. Объем предполагаемой операции зависит от состояния пациента, но важно помнить, что хирургическое вмешательство должно носить максимально щадящий характер. У пациентов с высоким риском хирургического вмешательства предпочтительнее выполнение рентгеноэндоваскулярной селективной ангиографии с последующей окклюзией кровоточащего сосуда. Согласно зарубежным рекомендациям, наиболее предпочтительной является

выполнение гастротомии (пилородуоденотомии) с прошиванием кровоточащего сосуда и ушиванием язвенного дефекта, однако этот метод уступает по своей надежности резекционным операциям [10]. Наилучший результат при лечении рефрактерных осложненных язв отмечен при сочетании резекции желудка с наложением гастроэнтероанастомоза и ваготомией [91], однако в зарубежной литературе ваготомия рассматривается как сложная, ограниченно применимая опция, для полноценного признания которой должны быть проведены исследования высокого уровня доказательности [83]. Российское научное хирургическое сообщество рекомендует выполнение ваготомии, ограничивая при этом показания к ее проведению [23].

• Пациентам с перфорацией язвы желудка и/или ДПК рекомендуется проведение экстренной операции с целью ликвидации перфорационного отверстия [18, 82, 92].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Перфорация язвы — это распространенное осложнение, которое неизбежно ведет к развитию перитонита и имеет высокую летальность среди пациентов, достигающую 30 %. Наиболее высокая летальность наблюдается среди пожилых пациентов, а также в группе пациентов с поздней госпитализацией (больше 24 часов с момента развития данного осложнения). Лапаротомный доступ не имеет преимуществ перед лапароскопическим. Предпочтительным является выполнение лапароскопического вмешательства — ушивание перфоративного отверстия с санацией и дренированием брюшной полости [18, 82, 92]. Однако клиническая картина течения столь грозного осложнения может быть очень разнообразной, и эксперты признают, что объем операции зависит прежде всего от состояния пациента [92]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению перфоративной язвы более подробно рассмотрены варианты хирургического лечения [84]. (Более подробно см. Клинические рекомендации Российского общества хирургов «Прободная язва» Утверждены Минздравом России 22.06.2021 г.).

• Пациентам с ЯБ после хирургического лечения рекомендуется выполнение диагностических исследований, направленных на выявление *H. pylori* (см. раздел по диагностике) и проведение эрадикационной и поддерживающей терапии с целью предупреждения рецидивов ЯБ и ее осложнений [22, 93, 94].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Выполненный этап хирургического лечения не снижает риска развития нового витка хирургических осложнений язвенной болезни, прежде всего кровотечений, поэтому важно

продолжить курс консервативного лечения заболевания до полного излечения пациента.

- Пациентам с пилородуоденальным стенозом с целью его устранения рекомендуется проведение эндоскопической баллонной дилатации. При ее неэффективности рекомендуется проведение пилоропластики и дренирующих операций [82].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Показания к хирургическому лечению пациентов с пилородуоденальным стенозом определяются степенью его компенсации, а также состоянием пациентов. Эндоскопическая баллонная дилатация возможна только у пациентов с субкомпенсированным стенозом и с локализацией рубца по передней стенке ДПК. Данное эндоскопическое пособие часто приносит временный успех и сопровождается высокой частотой рецидивирования стеноза.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Пациентам с ЯБ желудка и ДПК в стадии ремиссии с целью ее сохранения рекомендуется санаторно-курортное лечение в санаторно-курортных организациях климатической зоны проживания пациента [5].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Пациентам с ЯБ через 2–3 месяца после стихания обострения рекомендуется санаторно-курортное лечение продолжительностью 14–21 день. Санаторно-курортное лечение проводится в санаториях Дорохово, Ессентуки, Железноводск и др. и включает в себя грязе- и торфолечение, хвойно-морские ванны, питье щелочных минеральных вод [5].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение эрадикационной терапии с целью профилактики ЯБ и ее обострений [95].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Подтверждение ведущей роли инфекции *H. pylori* в развитии язвенной болезни сделало проведение эрадикационной терапии основным методом профилактики данного заболевания.

- Диспансерное наблюдение пациентов с ЯБ желудка и ДПК рекомендуется проводить ежегодно в течение 5 лет с момента последнего обострения [5].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показаниями к плановой госпитализации пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК служат резко выраженная клиническая картина заболевания с упорным (более 7 дней) болевым синдромом, наличие в желудке изъязвлений, требующих дифференциального диагноза между доброкачественными язвами и раком желудка, обострение язвенной болезни с наличием осложнений в анамнезе, язвенная болезнь с сопутствующими заболеваниями [95].

Продолжительность стационарного лечения пациентов с обострением язвенной болезни должна составлять в среднем 10 дней.

Показанием к экстренной госпитализации является наличие признаков желудочного кровотечения, перфорации и пенетрации язвы.

Пациенты с неосложненным течением обострения язвенной болезни желудка и ДПК подлежат лечению в амбулаторных условиях.

Пациентам с обострением язвенной болезни оказывается специализированная медицинская помощь как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при язвенной болезни желудка и ДПК.

Все больные с признаками острого желудочно-кишечного кровотечения или при обоснованном подозрении на таковое подлежат немедленному направлению в стационары, полностью подготовленные к приему и лечению больных данного профиля организационно, кадрово и материально-технически. В крупных городах целесообразно направлять больных с желудочно-кишечными кровотечениями в многопрофильные стационары или в специализированные центры по лечению желудочно-кишечных кровотечений.

Каждая клиника, оказывающая помощь пациентам с острым ЯГДК, должна располагать протоколом мультидисциплинарного ведения таких пациентов. Протокол диагностики и лечения пациентов должен базироваться на национальных клинических рекомендациях и учитывать особенности структуры оказания неотложной помощи и оснащения конкретного лечебно-профилактического учреждения.

В клинике, оказывающей помощь пациентам с острым ЯГДК, в любое время суток должна быть доступна современная эндоскопическая видеоаппаратура, инструментарий и персонал, владеющий основными методами диагностической и лечебной эндоскопии; высококвалифицированная хирургическая, реанимационно-анестезиологическая и, по возможности, рентген-интервенционная служба.

Все пациенты с острыми желудочно-кишечными кровотечениями должны быть госпитализированы в хирургический стационар или отделение интенсивной терапии.

Пациенты с ЯГДК средней и тяжелой степени, высоким риском рецидива кровотечения, наличием сопутствующей патологии должны находиться на стационарном лечении до снятия угрозы рецидива ЯГДК, полной коррекции острых постгеморрагических расстройств и компенсации сопутствующих заболеваний, но не менее 4 суток.

У комплаентных пациентов с ЯГДК легкой степени, низким риском рецидива кровотечения, отсутствием сопутствующей патологии возможна выписка из стационара в ранние сроки (первые вторые сутки) от поступления.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Особенности течения язвенной болезни у отдельных групп пациентов

7.1.1. Особенности течения язвенной болезни при беременности

Течение ЯБ при беременности в целом мало отличается от такового у небеременных женщин. Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, анамнестических данных, результатов ЭГДС и ультразвукового исследования органов брюшной полости [96]. Рентгенологическое исследование желудка и ДПК беременным противопоказано.

В диагностически неясных случаях, при подозрении на развитие осложнений (кровотечение, стеноз антрального отдела желудка, рак) ЭГДС в силу своей безопасности для плода может быть проведена при любом сроке беременности [97]. Для исключения оккультного кровотечения проводятся исследование кала на скрытую кровь, общий (клинический) анализ крови.

Дифференциальный диагноз обострения язвенной болезни необходимо проводить с эрозивным гастродуоденитом, панкреатитом, заболеваниями желчевыводящих путей, острым аппендицитом и ранним токсикозом — рвотой беременных. Стенозирующая язва антрального отдела желудка может имитировать чрезмерную рвоту беременных. Для раннего токсикоза характерны мучительная, почти постоянная тошнота, усиливающаяся на различные запахи, слюнотечение. При этом рвота бывает независимо от еды, особенно по утрам, боль в животе, как правило, отсутствует. Кровотечение, обусловленное ЯБ, необходимо дифференцировать с таковым при эрозивном гастрите, синдроме Мэллори — Вейсса, раке желудка, кровотечением из дыхательных путей.

Беременность оказывает благоприятное влияние на течение ЯБ, у 75–80 % женщин отмечается ремиссия заболевания, и оно не оказывает заметного влияния на ее исход. Однако у некоторых

пациенток может произойти обострение. Чаще это наблюдается в первом триместре беременности (14,8 %), в третьем (10,2 %), за 2–4 недели до срока родов или в раннем послеродовом периоде. Неосложненная ЯБ не оказывает отрицательного влияния на развитие плода.

Лечение включает соблюдение общепринятых «режимных» мероприятий и диеты; прием в обычных терапевтических дозах адсорбирующих кишечных препаратов (например, диоктаэдрического смектита**). При отсутствии эффекта назначаются блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов.

При выраженной боли, обусловленной моторными нарушениями, возможно назначение производных папаверина (дротаверин** по 40 мг 3–4 раза в день, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода) и стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (возможно применение метоклопрамида во II и III триместрах беременности по 5–10 мг 2–3 раза в сутки). Висмута трикалия дицитрат** беременным противопоказан. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у беременных не проводится.

7.1.2. Особенности течения ЯБ у лиц пожилого и старческого возраста

В развитии гастродуоденальных язв у пациентов пожилого возраста, помимо инфекции *H. pylori* и кислотно-пептического фактора, могут также играть роль атеросклеротические изменения сосудов желудка, некоторые фоновые заболевания (например, хронические неспецифические заболевания легких), снижающие защитные свойства слизистой оболочки желудка, прием лекарственных препаратов (в первую очередь, нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов), обладающих ulcerогенным действием.

Гастродуоденальные язвы у пациентов пожилого и старческого возраста локализуются преимущественно в желудке (по малой кривизне тела или в субкардиальном отделе), имеют иногда очень большие размеры, часто протекают со стертой и неопределенной клинической симптоматикой, отличаются склонностью к развитию осложнений (прежде всего, желудочно-кишечных кровотечений). При обнаружении у пожилых пациентов язв в желудке важное значение имеет проведение дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака желудка.

Гастродуоденальные язвы у лиц пожилого и старческого возраста характеризуются медленным рубцеванием. При проведении медикаментозной терапии следует соблюдать осторожность, учитывая более высокий риск развития побочных эффектов у пожилых пациентов по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Проведена ЭГДС	C	5
Взята биопсия из язвы при ее локализации в желудке	C	5
Выполнено исследование уровня гастрина сыворотки крови при часто рецидивирующем (чаще 2 раз в год) течении ЯБ	C	5
Выполнены диагностические исследования, направленные на выявление <i>H. pylori</i> (¹³ C-дыхательный уреазный тест, или быстрый уреазный тест (CLO-тест), или определение антигена <i>H. pylori</i> в кале)	B	2
Проведена эрадикация инфекции <i>H. pylori</i> по схемам 1-й (ИПН, кларитромицин** и амоксициллин**, квадротерапия с висмута трикалия дицитратом**) или 2-й линий (квадротерапия с висмута трикалия дицитратом** или тройная терапия с #левофлоксацином**)	B	2
Экстренная ЭГДС при язвенном желудочно-кишечном кровотечении выполнена после адекватной подготовки, с анестезиологическим обеспечением, параллельно с проведением инфузионно-трансфузионной терапии, в установленные сроки	A	1
Проведена остановка ЯГДК и/или профилактика его рецидива с использованием методов эндоскопического и/или медикаментозного гемостаза	A	1
Выполнено экстренное эндоваскулярное либо хирургическое вмешательство при неэффективности или невозможности эндоскопического гемостаза	A	1
Выполнено экстренное хирургическое вмешательство при перфорации язвы желудка и/или ДПК	B	2
Выполнены диагностические исследования, направленные на выявление <i>H. pylori</i> , проведена эрадикационная и поддерживающая терапии после хирургического лечения	A	1

Литература / References

- Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus H.L. *Gastroenterology*. Philadelphia-London: Saunders Elsevier. 1968:420–65.
- Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
- Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
- Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):1005–12.
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987. [Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer disease. Moscow: Meditsina, 1987. (In Russ.)].
- Lau J.Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: Incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102–13. DOI: 10.1159/000323958
- Заболеемость всего населения России в 2006 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2007:98. [Morbidity of the entire population of Russia. Statistical materials of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2007:98. (In Russ.)].
- Заболеемость всего населения России в 2018 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2018:101. [Morbidity of the entire population of Russia. Statistical materials of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2018:101. (In Russ.)].
- Hawkey C.J., Wight N.J. Clinician's manual on NSAIDS and gastrointestinal complications. London: Life Science Communications, 2001.
- Nagashima K., Tominaga K., Fukushi K., Kanamori A., Sasai T., Hiraishi H. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease. *JGH Open*. 2018;2(6):255–61. DOI: 10.1002/jgh3.12078
- Горбашко А.И. Диагностика и лечение кровопотери. Л., Медицина, 1982. [Gorbashko A.I. The diagnostics and treatment of the blood loss. Leningrad: Meditsina, 1982. (In Russ.)].
- Gorbashko A.I., Schreiner J., Pedrazzoli J., Lehnert P. Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? *Endoscopy*. 1989;21(6):258–62. DOI: 10.1055/s-2007-1010729

13. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода, желудка и кишечника. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus, stomach and intestines. Moscow: MEDpress-inform, 2009. (In Russ.)].
14. Tomizawa M., Shinozaki F., Hasegawa R., Shirai Y., Motoyoshi Y., Sugiyama T., et al. Low hemoglobin levels are associated with upper gastrointestinal bleeding. *Biomed Rep.* 2016;5(3):349–52. DOI: 10.3892/br.2016.727
15. Harewood G.C., McConnel J.P., Harrington J.J., Mahoney D.W., Ahlquist D.A. Detection of occult upper gastrointestinal bleeding: Performance differences in fecal occult blood tests. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):23–8. DOI: 10.4065/77.1.23
16. Baghdanian A.H., Baghdanian A.A., Puppala A.A., Tana M., Ohliger M.A. Imaging manifestations of peptic ulcer disease on computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR.* 2018;39(2):183–92. DOI: 10.1053/j.sult.2017.12.002
17. Ecanow J.S., Gore R.M. Evaluating patients with left upper quadrant pain. *Radiol Clin North Am.* 2015;53(6):1131–57. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.06.003
18. Thorsen K., Glomsaker T.B., von Meer A., Søreide K., Søreide J.A. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(8):1329–35. DOI: 10.1007/s11605-011-1482-1
19. Ishiguro T., Kumagai Y., Baba H., Tajima Y., Imaizumi H., Suzuki O., et al. Predicting the amount of intraperitoneal fluid accumulation by computed tomography and its clinical use in patients with perforated peptic ulcer. *Int Surg.* 2014;99(6):824–9. DOI: 10.9738/INT-SURG-D-14-00109.1
20. Picone D., Rusignuolo R., Midiri F., Lo Casto A., Verduccio F., Pinto F., et al. Imaging assessment of gastroduodenal perforations. *Semin Ultrasound CT MR.* 2016;37(1):16–22. DOI: 10.1053/j.sult.2015.10.006
21. Coppolino F., Gatta G., Di Grezia G., Reginelli A., Iacobellis F., Vallone G., et al. Gastrointestinal perforation: Ultrasonographic diagnosis. *Crit Ultrasound J.* 2013;5(Suppl 1):S4. DOI: 10.1186/2036-7902-5-S1-S4
22. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., Sung J., Hunt R.H., Martel M., et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101–13. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
23. Язвенные gastroduodenальные кровотечения. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. Воронеж, 2014:1–9. [Gastroduodenal ulcer bleeding. Clinical recommendations of Russian Society of Surgeons. Voronezh, 2014:1–9. (In Russ.)].
24. Jiang M., Chen P., Gao Q. Systematic review and network meta-analysis of upper gastrointestinal hemorrhage interventions. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(6):2477–91. DOI: 10.1159/000452515
25. Barkun A.N., Martel M., Toubouti Y., Rahme E., Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: A series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(4):786–99. DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.031
26. 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;71:1724–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
27. 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
28. Gisbert J.P., Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):848–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00528.x
29. Kim H. Diagnostic and treatment approaches for refractory ulcers. *Clin Endoscop.* 2015;48(4):285–90. DOI: 10.5946/ce.2015.48.4.285
30. Vomero M.D., Colpo E. Nutritional care in peptic ulcer. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(4):298–302. DOI: 10.1590/S0102-67202014000400017
31. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology.* 1990;99(2):345–51. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91015-x
32. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H., et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: A meta-analysis of randomized trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231–41. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2
33. Poinard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(7):661–5.
34. Hu Z.H., Shi A.M., Hu D.M., Bao J.J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(1):11–9. DOI: 10.4103/1319-3767.199117
35. Terano A., Arakawa Y., Sugiyama H., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007;42(8):690–3. DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2
36. Song K.H., Lee J.C., Fan D.M., Ge Z.Z., Ji F., Chen M.H., et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in Helicobacter pylori-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: A randomized double-blind, multinational comparative study. *Digestion.* 2011;84(3):221–9. DOI: 10.1159/000329353
37. 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
38. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., Wei P.L., Ma H.P., Tsai S.H., 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. DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.046
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
40. 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;24(2):e12565. DOI: 10.1111/hel.12565
41. 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

42. 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 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372
43. 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
44. 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
45. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2
46. 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(7):868–77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x
47. 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
48. 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(4):e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162
49. 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
50. Shinozaki S., Kobayashi Y., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Lefor A.K., et al. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
56. 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
57. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.J., Klein P.D., et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493–6. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90095-g
58. 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
59. Минущкин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В., Иванова Е.И., Шулешова А.Г. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;5:67–9. [Minushkin O.N., Zverkov I.V., Volodin D.V., Ivanova E.I., Shuleshova A.G. The efficacy of the preparation “Pylobact AM” in the eradication therapy of duodenal ulcer. *Vrach*. 2008;5:67–9. (In Russ.).]
60. McFarland L.V., Malfetheriner P., Huang Y., Wang L. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. *World Journal of Meta-Analysis*. 2015;3(2):97–117. DOI: 10.13105/wjma.v3.i2.97
61. 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
62. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfetheriner 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. 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
67. 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
68. 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-2020-043054
69. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. 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.pub4
70. 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*

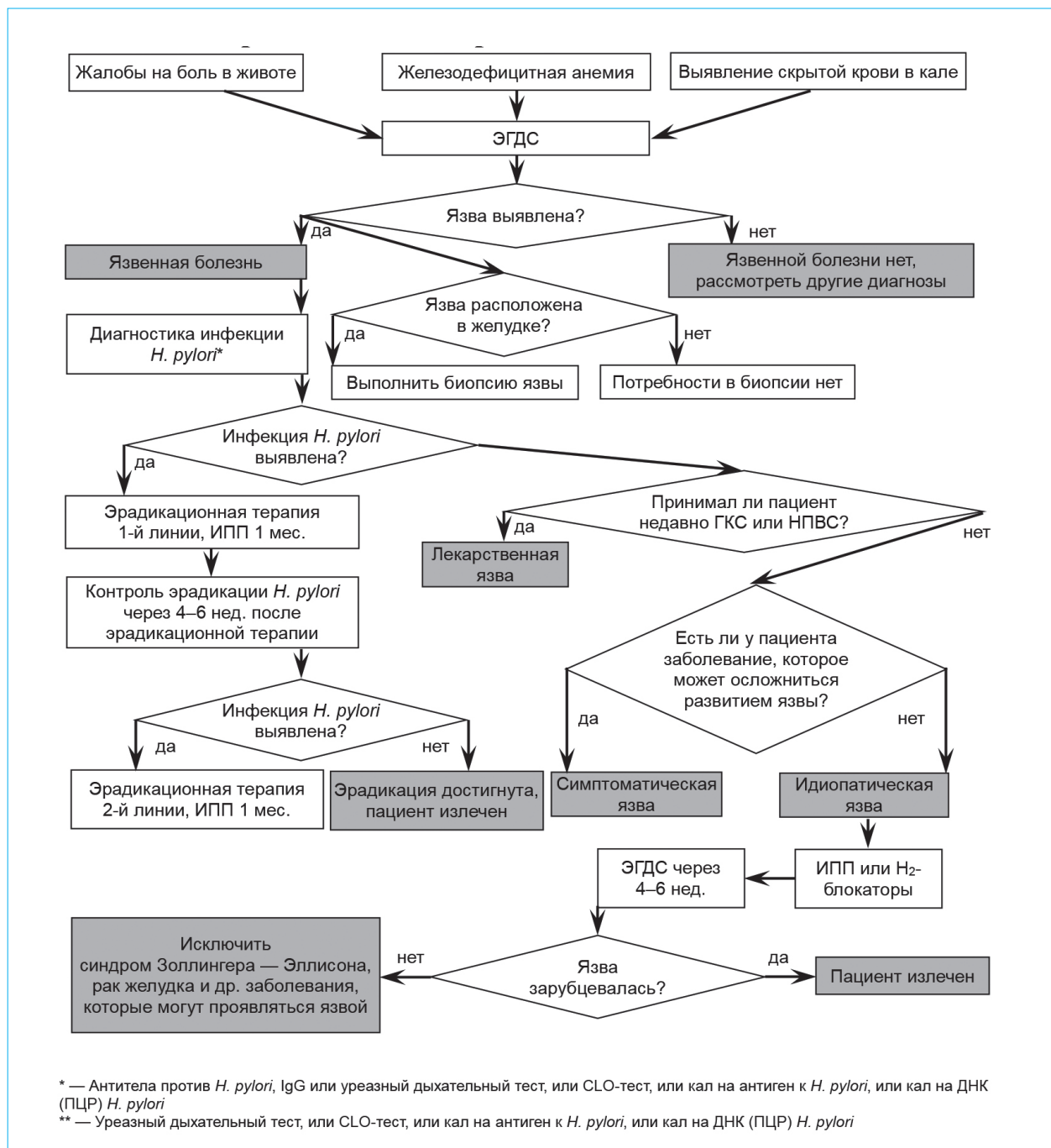
- Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1365–72. DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3
71. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., Nejari F., Berrada R., Berrag S., et al. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: A randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(5):639–45. DOI: 10.1007/s00228-019-02625-0
 72. Martin R., Langella P. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. *Front Microbiol.* 2019;10:1047. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01047
 73. Shenderov B.A. Metabiotics: Novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013;24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
 74. Parth K., Prudhivi R., Palatheeya S., Abbas S.K., Varsha K., Niharika B.V., et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Inter.* 2021;33(52B):151–9.
 75. Toewas I., George A.T., Peter J.V., Kirubakaran R., Fontes L.E.S., Ezekiel J.P.B., et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD008687. DOI: 10.1002/14651858.CD008687.pub2
 76. Евсеев М.А., Клишин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010;20(3):55–62. [Evseev M.A., Klishin I.M. The effectiveness of the antisecretory therapy with proton pump inhibitors in gastroduodenal ulcer bleeding. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(3):55–62. (In Russ.)].
 77. Syam A.F., Setiawati A. Safety and efficacy of lansoprazole injection in upper gastrointestinal bleeding: A post-marketing surveillance conducted in Indonesia. *Acta Med Indones.* 2013;45(2):123–9.
 78. Barkun A., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
 79. Tarasconi A., Coccolini F., Biffl W.L., Tomasoni M., Ansaloni L., Picetti E., et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. DOI: 10.1186/s13017-019-0283-9
 80. Sung J.J.Y., Chiu P.W.Y., Chan F.K.L., Lau J.Y., Goh K.L., Ho L.H., et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut.* 2018;67(10):1757–68. DOI: 10.1136/gut-jnl-2018-316276
 81. Elmunzer B.J., Young S.D., Inadoni J.M., Schoenfeld P., Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2625–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02070.x
 82. Satoh K., Yoshino J., Akamatsu T., Itoh T., Kato M., Kamada T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(3):177–94. DOI: 10.1007/s00535-016-1166-4
 83. Gurusamy K.S., Pallari E. Medical versus surgical treatment for refractory or recurrent peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD011523. DOI: 10.1002/14651858.CD011523.pub2
 84. Прободная язва у взрослых. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. М.: МЗ РФ, 2016. [The perforated ulcer in adults. Clinical recommendations of Russian Society of Surgeons. Moscow: The Ministry of Health of Russian Federation, 2016. (In Russ.)].
 85. Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Кочуков В.П., Конейкин А.А., Натальский А.А., Богомолов А.Ю. Хирургия осложненной язвенной болезни. Воронеж: Проспект, 2015. [Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Kochukov V.P., Kopeykin A.A., Natalskiy A.A., Bogomolov A.Yu. The surgery of complicated peptic ulcer disease. Voronezh: Prospekt Publ., 2016. (In Russ.)].
 86. Chatten K., Pursell H., Banerjee A.K., Soteriadou S., Ang Y. Glasgow Blatchford Score and risk stratification in acute upper gastrointestinal bleed: Can we extend this to 2 for urgent outpatient management? *Clin Med (London).* 2018;18(2):118–22. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-118
 87. Farrar F.C. Management of acute gastrointestinal bleeding. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(1):55–66. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.005
 88. Leontiadis G.I., Molloy-Bland M., Moayyedi P., Howden C.W. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):331–45. DOI: 10.1038/ajg.2012.451
 89. Møller M.H., Adamsen S., Thomsen R.W., Møller A.M. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: A systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(7–8):785–805. DOI: 10.3109/00365521003783320
 90. Morris D.L., Hawker P.C., Brearley S., Simms M., Dykes P.W., Keighley M.R. Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: Prospective randomized trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6426):1277–80. DOI: 10.1136/bmj.288.6426.1277
 91. Lagoo J., Pappas T.N., Perez A. A relic or still relevant: The narrowing role for vagotomy in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Surg.* 2014;207(1):120–6. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.012
 92. Søreide K., Thorsen K., Harrison E.M., Bingener J., Møller M.H., Ohene-Yeboah M., et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet.* 2015;386(10000):1288–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7
 93. Tomtitchong P., Siribumrungwong B., Vilaichone R.K., Kasetsuean P., Matsukura N., Chaiyakunapruk N. Systematic review and meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Helicobacter.* 2012;17(2):148–52. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00928.x
 94. Sharma V.K., Sahai A.V., Corder F.A., Howden C.W. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(12):1939–47. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01134.x
 95. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии. *Consilium medicum.* 2004;(1):6–11. [Mayev I.V., Samsonov A.A. Duodenal peptic ulcer: Various approaches to modern conservative therapy. *Consilium medicum.* 2004;(1):6–11. (In Russ.)].
 96. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. [Burkov S.G. Diseases of the digestive system in pregnant women. Moscow: KRON-PRESS Publ., 1996. (In Russ.)]. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7404-5859>
 97. Cappell M.S. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32(1):123–79. DOI: 10.1016/s0889-8553(02)00137-1

Приложение А. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021 № 611н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при язвенной болезни (диагностика и лечение)».

Приложение Б. Алгоритм действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Основным фактором, вызывающим язвенную болезнь, в настоящее время признан микроорганизм, называемый пилорическим хеликобактером. Поэтому каждый пациент, у которого выявлена язвенная болезнь, должен быть обследован на наличие данной инфекции. При ее подтверждении необходимо проведение лечения, направленного на уничтожение данных бактерий (эрадикация), с последующим контролем через 4–6 недель. При неэффективности первого курса эрадикации следует провести повторный курс терапии с другой схемой назначения лекарственных средств. Важно соблюдать приверженность к лечению и строго контролировать прием лекарственных препаратов. Пациент с язвенной болезнью должен соблюдать диету (частое, дробное питание, химически, механически и термически щадящая пища), быть очень осторожным при приеме препаратов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты). При необходимости их приема рекомендуется обязательное «прикрытие» из препаратов, защищающих слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Степень тяжести кровопотери (Горбашко А.И., 1982)

Показатель кровопотери	Степень кровопотери		
	легкая	средняя	тяжелая
Число эритроцитов	$> 3,5 \times 10^{12}/л$	$2,5-3,5 \times 10^{12}/л$	$< 2,5 \times 10^{12}/л$
Уровень гемоглобина, г/л	> 100	83–100	< 83
Частота пульса в 1 мин.	до 80	80–100	выше 100
Систолическое АД (мм рт. ст.)	> 110	110–90	< 90
Гематокритное число, %	> 30	25–30	< 25
Дефицит глобулярного объема, % от должного	≤ 20	20–30	≥ 30

Приложение Г2. Шкала тяжести кровопотери ACS (American College of Surgeons)

Параметр	Класс 1 «Легкая кровопотеря»	Класс 2 «Умеренная кровопотеря»	Класс 3 «Кровопотеря средней тяжести»	Класс 4 «Тяжелая кровопотеря»
Примерная кровопотеря, мл (% от ОЦК)	<750 ($<15\%$)	750–1000 (15–30 %)	1500–2000 (30–40 %)	>2000 ($>40\%$)
ЧСС (уд./мин.)	N	N / ↑	↑	↑ / ↑↑
АД	N	N	N / ↓	↓↓
Пульсовое давление	N	↓	↓	↓
Время капиллярного заполнения («симптом пятна»)	N	↑	↑	↑↑
Частота дыхания	N	N	N / ↑	↑
Диурез (мл/час)	N	N	↓	↓↓
Шкала комы Глазго	N	N	↓	↓
Дефицит оснований (base excess, BE), ммоль/л	0–2	–2–6	–6–10	Менее –10
Потребность в компонентах крови	наблюдение	возможно	необходимо	протокол массивной кровопотери

Примечание. N – норма; ↑ – повышение; ↓ – понижение; ↑↑ – значительное повышение; ↓↓ – значительное понижение.

Приложение Г3. Шкала AIMS65

Признак	Значение	Балл
Альбумин (г/дл)	< 3,0	1
МНО	> 1,5	1
Психический статус	Измененный	1
Возраст	> 65	1
Систолическое артериальное давление	< 90	1

При отсутствии вышеперечисленных рисков внутрибольничная летальность составляет 0,3 % по сравнению с 31,8 % у пациентов с 5 баллами.

Приложение Г4. Шкала Глазго — Блэтчфорд (Glasgow-Blatchford bleeding score) (2000)

Признаки риска при поступлении	Балл
<i>Мочевина крови, ммоль/л</i>	
6,5–7,9	2
8,0–9,9	3
10,0–24,9	4
≥ 25,0	6
<i>Гемоглобин у мужчин, г/л</i>	
120–129	1
100–119	3
< 100	6
<i>Гемоглобин у женщин, г/л</i>	
100–119	1
< 100	6
<i>Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)</i>	
100–109	1
90–99	2
< 90	3
<i>Другие признаки</i>	
Пульс ≥ 100 в минуту	1
Наличие мелены	1
Утрата сознания	2
Наличие заболеваний печени	2
Сердечная недостаточность	2

Значения > 6 баллов ассоциированы с более чем вдвое повышенным риском необходимости эндоскопического, эндоваскулярного или хирургического вмешательства.

Приложение Г5. Эндоскопическая классификация источника язвенного кровотечения по Форрест (J. Forrest) (1974 г.)

- F1 — кровотечение из язвы продолжается в момент эндоскопического осмотра:
 - F1a — продолжающееся струйное аррозивное кровотечение, нередко пульсирующее;
 - F1b — продолжающееся кровотечение, в виде диффузного просачивания/подтекания крови (как правило, из мелких капилляров).
- F2 — на момент эндоскопического осмотра кровотечение из язвы остановилось; в дне язвенного дефекта видны стигмы (следы) перенесенного кровотечения:

- F2a — в дне язвы определяется обнаженный (отчетливо видимый) крупный тромбированный сосуд, как правило, в виде серовато-розового столбика;
- F2b — в дне язвы определяется фиксированный тромб-сгусток, который не удается смыть/удалить направленной струей жидкости через эндоскоп;
- F2c — в дне язвы определяются окрашенные (красные, бордово-коричневые, черные) плоские точечные пятна, представляющие собой мелкие тромбированные сосуды.
- F3 — на момент эндоскопического осмотра кровотечение из язвы остановилось; в дне язвенного дефекта, который послужил источником перенесенного кровотечения, не обнаружены стигмы (следы) этого кровотечения (язвенный кратер покрыт «чистым» фибрином).

Приложение Г6. Шкала риска* Рокалла (Rockall Risk Scoring System) (1996 г.)

Показатель	Балл			
	0	1	2	3
Возраст (лет)	< 60	60–79	≥ 80	
Шок	Шока нет	Тахикардия	Гипотензия	
ЧСС (уд./мин.)	< 100	≥ 100	—	
Систолическое АД	≥ 100 мм рт. ст.	≥ 100	< 100 мм рт. ст.	
Сопутствующие заболевания	Отсутствуют	—	ИБС, сердечная недостаточность, другие «серьезные» заболевания	Почечная, печеночная недостаточность, диссеминированные злокачественные опухоли
Диагноз	Синдром Мэллори — Вейсса или отсутствие поражений и стигм ЖКК	Все другие диагнозы	Злокачественные опухоли верхних отделов пищеварительного тракта	—
Стигмы недавно перенесенного ЖКК	Отсутствуют или темные пятна в дне язвы	—	Кровь в верхних отделах пищеварительного тракта, фиксированный сгусток, видимый сосуд или струйное кровотечение	—

Примечание: * Система оценки риска рецидива желудочно-кишечного кровотечения и вероятности летального исхода у больных с кровотечением из верхних отделов пищеварительного тракта. Оценка суммарного балла: 0–2 — минимальный риск рецидива < 6 %, летальность < 2 %; 3–7 — высокий риск рецидива < 40 %, летальность < 40 %; ≥ 8 — больные в критическом состоянии, риск рецидива ≥ 40 %, летальность ≥ 40 %.

Сведения об авторах, входивших в состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций

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

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Information about the authors who took part at the working group on the preparation of clinical recommendations

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Королев Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: korolevmp@yandex.ru; 119014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

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, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: d.bordin@mknc.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Бурков Сергей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача, ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации. Контактная информация: bourk@mail.ru; 119090, г. Москва, Грохольский пер., 31.

Деринов Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: alexandr.derinov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-9449-5945>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tsarkov@kkmx.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery with an Endoscopy Course, St. Petersburg State Paediatric Medical University. Contact information: korolevmp@yandex.ru; 119014, St. Petersburg, Liteiny ave., 56. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastro-enterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University. Contact information: d.bordin@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Sergey G. Bourkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Polyclinic No. 3 of the Presidential Administration of Russian Federation. Contact information: bourk@mail.ru; 119090, Moscow, Grokholsky lane, 31.

Alexander A. Derinov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexandr.derinov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. <https://orcid.org/0000-0001-9449-5945>

Ефетов Сергей Константинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий хирургическим отделением № 2 Университетской клинической больницы № 4, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: efetov@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2–4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: pirogov@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Полужкова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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., 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Sergey K. Efetov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine named after. N.V. Sklifosovsky, Head of Surgical Department No. 2, University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: efetov@mail.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2–4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pvpavlov@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiology Centre. Contact information: pirogov@mail.ru; 125284, Moscow, 2st Botkinsky lane, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Alexander V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Rostov State Medical University. Contact information: tkachev@aaanet.ru; 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ульянин Анатолий Игоревич — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

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

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

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

Arkady A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 31.10.2023 Принята: 01.12.2023 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 31.10.2023 Accepted: 01.12.2023 Published: 30.04.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Diagnostics and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Petr V. Tsarkov¹, Michail P. Korolev³, Dmitry N. Andreev², Elena K. Baranskaya¹, Dmitry S. Bordin^{2,4}, Sergey G. Burkov⁵, Alexander A. Derinov¹, Sergey K. Efetov¹, Tatiana L. Lapina¹, Pavel V. Pavlov¹, Sergey S. Pirogov⁶, Elena A. Poluektova¹, Alexander V. Tkachev⁷, Alexander S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Uljanin¹, Evgeny D. Fedorov⁸, Arkady A. Sheptulin^{1*}

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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Science Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Polyclinic No. 3 of Presidential Administration of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁶ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — Branch of “National Medical Research Radiological Center”, Moscow, Russian Federation

⁷ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁸ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. The guidelines set out the modern methods of diagnostics and treatment of peptic ulcer and are created for gastroenterologists, primary care physicians, general practitioners, surgeons, endoscopists.

Key points. The clinical guidelines contain modern views on the etiology and pathogenesis of peptic ulcer, its clinical features, methods of laboratory and instrumental diagnostics, the main approaches to conservative and surgical treatment. They include the criteria for assessment of the quality of medical care, the algorithm of the doctor's actions, as well as information for the patient.

Conclusion. Knowledge of modern methods of diagnostics and therapy of peptic ulcers will contribute to improving the results of its treatment.

Keywords: peptic ulcer, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment

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

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Bordin D.S., Burkov S.G., Derinov A.A., Efetov S.K., Lapina T.L., Pavlov P.V., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Uljanin A.I., Fedorov E.D., Sheptulin A.A. Diagnostics and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131>

Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², П.В. Царьков¹, М.П. Королёв³, Д.Н. Андреев², Е.К. Баранская¹, Д.С. Бордин^{2,4}, С.Г. Бурков⁵, А.А. Деринов¹, С.К. Ефетов¹, Т.Л. Лапина¹, П.В. Павлов¹, С.С. Пирогов⁶, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Ткачев⁷, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, Е.Д. Федоров⁸, А.А. Шептулин^{1*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 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 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁴ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация
- ⁵ ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ⁶ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ⁷ ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ⁸ ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. В клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-терапевтов, хирургов, эндоскопистов, изложены современные методы диагностики и лечения язвенной болезни.

Основное содержание. Клинические рекомендации содержат современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни, ее клинических особенностях, методах лабораторной и инструментальной диагностики, основных подходах к консервативному и хирургическому лечению. В них приводятся критерии оценки качества оказания медицинской помощи, алгоритм действий врача, а также информация для пациента.

Заключение. Знание врачами современных методов диагностики и терапии язвенной болезни будет способствовать улучшению результатов ее лечения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефетов С.К., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Федоров Е.Д., Шептулин А.А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-101-131>

1. Brief information on the disease or condition (group of diseases or conditions)

1.1. Definition of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Peptic ulcer (PU) is a chronic relapsing disease that occurs with alternating periods of exacerbation and remission, the leading manifestation of which is the formation of a defect (ulcer) in the wall of the stomach and duodenum.

1.2. Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

According to modern concepts, the pathogenesis of PU in general comes down to an imbalance between the factors of acid-peptic aggression of the gastric contents and the elements of protection of the mucous membrane of the stomach and duodenum [1].

The aggressive part of ulcer formation includes an increase in the mass of parietal cells (often hereditary), hyperproduction of gastrin, disruption of the nervous and humoral regulation of gastric acid secretion, increased production of pepsinogen and pepsin, disturbance of gastroduodenal motility

(delay or, conversely, acceleration of evacuation from the stomach), contamination of the mucous membrane stomach lining with microorganisms *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Weakening of the protective properties of the mucous membrane of the stomach and duodenum can result from a decrease in the production and disruption of the qualitative composition of gastric mucus, a decrease in the secretion of bicarbonates, a decrease in the regenerative activity of epithelial cells, a deterioration in the blood supply to the gastric mucosa, a decrease in the content of prostaglandins in the stomach wall (for example, when taking non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs).

The decisive role in the development of peptic ulcer is currently assigned to the microorganisms *H. pylori*, discovered in 1983 by Australian scientists B. Marshall and J. Warren.

The spectrum of adverse effects of *H. pylori* on the mucous membrane of the stomach and duodenum is quite diverse. These bacteria produce a number of enzymes (urease, proteases, phospholipases) that damage the protective barrier of the mucous membrane, as well as various cytotoxins. The most pathogenic is the VacA strain of *H. pylori*, which

produces a vacuolating cytotoxin, leading to the formation of cytoplasmic vacuoles and death of epithelial cells, and the CagA strain, which expresses a gene associated with the cytotoxin. *H. pylori* promotes the release of interleukins, lysosomal enzymes, and tumor necrosis factor in the gastric mucosa, which causes the development of inflammatory processes in the gastric mucosa.

Contamination of the gastric mucosa with *H. pylori* is accompanied by the development of superficial antral gastritis and duodenitis and leads to an increase in gastrin levels with a subsequent increase in the secretion of hydrochloric acid. An excess amount of hydrochloric acid entering the lumen of the duodenum, in conditions of a relative deficiency of pancreatic bicarbonates, contributes to the progression of duodenitis and, in addition, causes the appearance in the duodenum of areas of gastric metaplasia (restructuring of the epithelium of the duodenal mucosa according to the gastric type), which are quickly populated by *H. pylori*. In the future, with an unfavorable course, especially in the presence of additional etiological factors (hereditary predisposition, 0(I) blood group, smoking, neuropsychic stress, etc.), an ulcerative defect is formed in areas of the metaplastic mucous membrane. About 80 % of duodenal ulcers and 60 % of gastric ulcers are associated with *H. pylori* [2]. *H. pylori*-negative gastroduodenal ulcers are most often caused by taking nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs.

1.3. Epidemiology of a disease or condition (group of diseases or conditions)

It has been shown that 11–14 % of men and 8–11 % of women may receive a diagnosis of peptic ulcer during their lifetime [3]. In the United States, 500,000 patients with newly diagnosed ulcers and more than 4 million patients with relapses of the disease are identified annually [2, 4]. Peptic ulcer localized in the duodenum is 4 times more common than ulcer localized in the stomach. Among patients with duodenal ulcers, men predominate over women, while among patients with gastric ulcers the ratio of men and women is approximately the same [5].

In recent years, there has been a trend towards a decrease in hospitalization of patients with uncomplicated forms of ulcer both in foreign countries [6] and in Russia. An analysis of the frequency and prevalence of PU in the Russian Federation, according to statistical data from the Ministry of Health of the Russian Federation for the period from 2006 to 2017, showed that the incidence of PU decreased from 128.7 to 79.5 per 100,000 population [7, 8]. At the same time, an increase in the

incidence of complications of ulcerative disease (bleeding, perforation) has been noted all over the world, which is caused by the increasing use of nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs [6]. In the UK, more than 2,000 patients die annually from complications of gastric and duodenal ulcers associated with taking these drugs; in the USA, more than 16,500 patients die [9].

In recent years, there has been a worldwide trend toward a decrease in the number of patients with complicated forms of ulcer disease, largely due to the effectiveness of modern antiulcer therapy regimens, the increased availability of endoscopic diagnostics and the active use of screening tests to clarify the presence of *H. pylori*. According to the report of the Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Russian Federation A.Sh. Revishvili dated October 25, 2018, in Russia from 2000 to 2017 there was a tendency towards a decrease in the absolute number of patients with perforated gastric and duodenal ulcers (from 37.6 to 19.1 thousand people), while the proportion of late hospitalizations increases (later than 24 hours — from 13.7 to 23.4 %) and an increase in postoperative mortality is observed. The absolute number of patients with gastrointestinal bleeding, including ulcerative etiology, also decreased over the analyzed period, but postoperative mortality decreased slightly. A similar situation was noted by a group of Japanese scientists who pointed out the reduced significance of the presence of *H. pylori* for patients with ulcer bleeding [10].

1.4. Features of coding a disease or condition (groups of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Stomach ulcer (K25):

K25.0 — acute with bleeding;
K25.1 — acute with perforation;
K25.2 — acute with bleeding and perforation;
K25.3 — acute without bleeding and perforation;
K25.4 — chronic or unspecified with bleeding;
K25.5 — chronic or unspecified with perforation;
K25.6 — chronic or unspecified with bleeding and perforation;
K25.7 — chronic without bleeding and perforation;
K25.9 — not specified as acute or chronic with out bleeding and perforation.

Duodenal ulcer (K26):

K26.0 — acute with bleeding;
K26.1 — acute with perforation;
K26.2 — acute with bleeding and perforation;
K26.3 — acute without bleeding and perforation;
K26.4 — chronic or unspecified with bleeding;
K26.5 — chronic or unspecified with perforation;
K26.6 — chronic or unspecified with bleeding and perforation;

K26.7 — chronic without bleeding and perforation;
K26.9 — not specified as acute or chronic without bleeding and perforation.

1.5. Classification of a disease or condition (group of diseases or conditions)

There is no generally accepted classification of PU. First of all, depending on the presence or absence of *H. pylori* infection, ulcers are distinguished as associated and not associated with *H. pylori* infection. The latter form is also sometimes called idiopathic. Peptic ulcers are also distinguished as an independent disease (essential ulcers) and symptomatic ulcers of the stomach and duodenum (drug-induced, stress related, associated with endocrine pathology, with other chronic diseases of internal organs), which arise against the background of other diseases and, according to the mechanisms of their development, are associated with special etiological and pathogenetic factors.

Depending on the location, there are gastric ulcers (cardial and subcardial sections, located in the body of the stomach, antrum, pyloric canal), duodenal ulcers (bulb, postbulbar section), as well as combined ulcers of the stomach and duodenum. In this case, ulcers can be located on the lesser or greater curvature, the anterior and posterior walls of the stomach and duodenum.

According to the number of ulcerative lesions, single and multiple ulcers are distinguished, and depending on the size of the ulcerative defect — ulcers of small (up to 5 mm in diameter) and medium (6–19 mm in diameter) sizes, large (20–30 mm in diameter) and giant (over 30 mm in diameter) ulcers.

When formulating a diagnosis, the stage of the disease is noted: exacerbation, healing, scarring (endoscopically confirmed stage of “red” and “white” scar) and remission, as well as the existing cicatricial ulcerative deformity of the stomach and/or duodenum, the presence of complications of ulcerative disease (including anamnestic): bleeding, perforation, penetration, cicatricial ulcerative stenosis, as well as the nature of surgical interventions, if any.

1.6. Clinical picture of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The leading symptom of exacerbation of peptic ulcer is pain in the epigastric region, which can radiate to the left half of the chest and left shoulder blade, thoracic or lumbar spine. Pain occurs immediately after eating (with ulcers of the cardiac and subcardial parts of the stomach), half an hour to an hour after eating (with ulcers of the body of the stomach). With ulcers of the pyloric

canal and duodenal bulb, late pain is usually observed (2–3 hours after eating), “hunger” pain that occurs on an empty stomach and goes away after eating, as well as night pain. The pain resolves after taking proton pump inhibitors (PPIs) and H₂-histamine receptor blockers [5].

With exacerbation of ulcers, sour belching, nausea, and constipation are also common. Vomiting of acidic gastric contents, which brings relief and is therefore artificially induced by patients, has always been considered a sign of ulcerative disease, but nowadays it is relatively rare. During an exacerbation of the disease, weight loss is often observed, since, despite a preserved and sometimes even increased appetite, patients limit themselves to food for fear of increased pain.

Clinical symptoms observed during exacerbation of ulcer are not pathognomonic and can occur in other diseases (for example, chronic gastritis and duodenitis with functional dyspepsia syndrome), therefore the diagnosis of ulcer must be confirmed by other instrumental research methods.

During the period of exacerbation of ulcer, an objective examination can often reveal pain in the epigastric region on palpation, combined with moderate resistance of the muscles of the anterior abdominal wall. Local percussion pain in the same area (Mendel’s symptom) may also be detected. However, these signs are not strictly specific for exacerbation of ulcerative disease.

Typical for ulcers are seasonal (spring and autumn) periods of increased pain and dyspeptic symptoms.

In uncomplicated cases, ulcer usually occurs with alternating periods of exacerbation (lasting from 3–4 to 6–8 weeks) and remission (lasting from several weeks to many years). Under the influence of unfavorable factors (for example, such as physical stress, taking non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs and/or drugs that reduce blood clotting, alcohol abuse), complications may develop. These include bleeding, perforation and penetration of the ulcer, the formation of cicatricial ulcerative stenosis, and malignancy of the ulcer.

Ulcerative bleeding occurs in 15–20 % of patients with peptic ulcer. Risk factors for its occurrence include the use of nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs, *H. pylori* infection, and large ulcer sizes (> 1 cm) [6]. Ulcerative bleeding is manifested by vomiting coffee-ground-like contents (hematemesis) or black, tarry stools (melena). With massive bleeding and low secretion of hydrochloric acid, as well as localization of the ulcer in the cardia, an admixture of unchanged blood may be observed in the vomit. Sometimes general complaints (weakness, loss of

consciousness, decreased blood pressure, tachycardia) come first in the clinical picture of ulcer bleeding, while melena may appear only after a few hours.

According to the severity of bleeding, the most common classification in Russian Federation is one of A.I. Gorbashko (1982) [11] (Appendix D1), using a three-degree gradation and distinguishing mild, moderate and severe degrees of bleeding, taking into account both the amount of blood loss suffered and the condition of the patient himself. The American College of Surgeons Blood Loss Severity Scale (Appendix D2) distinguishes four classes (degrees) of blood loss — mild, moderate, moderately severe and severe.

To characterize the source of ulcerative gastroduodenal hemorrhage (UGDH), namely, stigmata of bleeding according to the results of endoscopic examination, it is generally accepted to use the classification of J. Forrest (F) (1974) [12] (Appendix D5).

Perforation occurs in 5–15 % of patients with ulcers, more often in men. Physical overexertion, alcohol intake, and overeating predispose to its development. Sometimes perforation occurs suddenly, against the background of an asymptomatic (“silent”) course of ulcer. Perforation of an ulcer is clinically manifested by acute (“dagger-like”) pain in the epigastric region and the development of a collaptoid state. When examining the patient, a “board-shaped” tension in the muscles of the anterior abdominal wall and sharp pain on palpation of the abdomen, a positive Shchetkin — Blumberg sign, are detected. Later, sometimes after a period of seeming improvement, the picture of diffuse peritonitis progresses.

Penetration refers to the ingress of a stomach or duodenal ulcer into the surrounding tissues: the pancreas, lesser omentum, gallbladder and common bile duct. When the ulcer penetrates, persistent pain occurs, which loses its previous connection with food intake, body temperature rises, and blood tests reveal an increase in the erythrocyte sedimentation rate. The presence of ulcer penetration is confirmed radiographically and endoscopically.

Pyloric stenosis usually forms after scarring of ulcers located in the pyloric canal or the initial part of the duodenum. Often the development of this complication is facilitated by the operation of suturing a perforated ulcer in this area. The most characteristic clinical symptoms of pyloric stenosis are vomiting of food eaten the day before, as well as belching with the smell of hydrogen sulphide. When palpating the abdomen in the epigastric region, a “late succussion splash” (Vasilenko’s symptom) can be detected; in thin

patients, gastric peristalsis sometimes becomes visible. With decompensated pyloric stenosis, patient exhaustion may progress, and electrolyte disturbances may occur.

Malignancy of a benign gastric ulcer is not as common a complication as previously thought. Cases of infiltrative ulcerative gastric cancer not recognized in a timely manner are often mistaken for malignant ulcers. Diagnosis of ulcer malignancy is not always simple. Clinically, it is sometimes possible to note a change in the nature of the course of ulcer with the loss of periodicity and seasonality of exacerbations. Blood tests reveal anemia and increased erythrocyte sedimentation rate. The final conclusion is made by histological examination of biopsies taken from various areas of the ulcer.

Certain features of the clinical picture are inherent in symptomatic ulcers that occur against the background of other diseases or when taking medications.

Thus, *stress gastroduodenal ulcers* include acute, usually multiple ulcers of the stomach and duodenum that occur with widespread burns (Curling ulcers), after traumatic brain injuries and neurosurgical operations (Cushing ulcers), after extensive abdominal operations, especially those associated with organ transplantation, with acute myocardial infarction, in patients with end-stage chronic kidney disease and liver failure and other critical conditions. Stress gastroduodenal ulcers are often asymptomatic, are prone to gastrointestinal bleeding, and are characterized by high mortality due to the often severe course of the underlying disease.

Among *medicinal ulcers* of the stomach and duodenum, the most important are acute erosive and ulcerative lesions associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs that block the enzyme cyclooxygenase 1, which is responsible for the synthesis of prostaglandins in the stomach wall. Gastroduodenal ulcers occur in 20–25 % of patients taking these medications for a long time, and erosive lesions occur in more than 50 % of patients. Risk factors for their development include the elderly age of patients, a history of ulcers, concomitant diseases of the cardiovascular system and liver, high doses of these drugs, and simultaneous use of antithrombotic drugs.

Gastroduodenal ulcers and erosions caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs are also often multiple in nature, often have few symptoms and are manifested by sudden gastrointestinal bleeding (melena or vomiting of “coffee grounds” type contents). The risk of their development in such patients increases 4–5 times [13].

2. Diagnostics, medical indications and contraindications for the use of diagnostic methods

Diagnosis criteria:

The diagnosis of peptic ulcer is established on the basis of:

- 1) *anamnesic data (characteristic complaints, detection of peptic ulcer before);*
- 2) *physical examination (detection of pain and resistance of the abdominal wall muscles upon palpation);*
- 3) *instrumental examination (detection of an ulcerative defect during endoscopic and X-ray examination of the stomach and duodenum).*

2.1. Complaints and anamnesis

Complaints and anamnesis data typical for patients with ulcer are listed in subsection 1.6.

2.2. Physical examination

Physical examination data typical for patients with ulcer are given in subsection 1.6.

2.3. Laboratory diagnostic tests

- To exclude anemia as a consequence of hidden ulcer bleeding, it is recommended that all patients with peptic ulcer undergo a general (clinical) blood test to determine the level of hemoglobin and hematocrit [14].

Grade of recommendations — B; level of evidence — 3.

Comment. A general (clinical) blood test in an uncomplicated course of ulcer most often remains without significant changes, but anemia may also be detected, indicating obvious or hidden bleeding. To exclude hidden ulcerative bleeding, it is recommended that all patients with peptic ulcers undergo a stool test for occult blood [15].

Grade of recommendations — B; level of evidence — 2.

Comment. A certain place in the diagnosis of exacerbations of ulcers is occupied by the study of stool for occult blood. When interpreting its results, it is necessary to remember that a positive fecal reaction to occult blood also occurs in many other diseases, which requires their mandatory exclusion.

2.4. Instrumental diagnostic studies

- In all patients with suspected ulcer, in the absence of contraindications, esophagogastroduodenoscopy (EGD) is recommended to confirm the diagnosis [2].

Grade of recommendations — C; level of evidence — 5.

Comment. A planned endoscopic examination confirms the presence of an ulcerative defect,

clarifies its location, shape, size, depth, condition of the bottom and edges of the ulcer, and allows to identify signs of penetration, cicatricial deformation and stenosis of the organ lumen. Routine endoscopic examination makes it possible to detect other concomitant changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum and determine disorders of gastroduodenal motility. To assess the stage of the ulcerative process (exacerbation, healing, scarring), it is advisable to use the generally accepted Sakita and Miwa classification (Fig.):

— A (Active):

- A1 — the mucous membrane surrounding the ulcer appears swollen as a result of edema; there is no epithelial regeneration;

- A2 — swelling of the mucous membrane around the ulcer has decreased, the edge of the ulcer is clearly visible, and the first sprouts of regenerating epithelium have appeared in the edge of the ulcer; a red rim is often visible along the perimeter of the ulcer, and a circular white scab is often visible along the edge; usually converging folds of the mucous membrane can be traced right up to the edge of the ulcer;

— H (Healing):

- H1 — the layer of white fibrin covering the ulcer becomes thin, and the regenerating epithelium extends directly to the base of the ulcer; the gradient between the edge and the bottom of the ulcer is smoothed out; but the crater of the ulcer is still evident, and the edge of the ulcer is clearly visible; the diameter of the ulcer is approximately one-half to two-thirds the diameter of a stage A1 ulcer;

- H2 — the ulcerative defect is smaller than in stage H1, and the regenerating epithelium covers most of the bottom of the ulcer; the area of the white fibrin layer is approximately a quarter to a third of the area of the ulcer in stage A1;

— S (Scarring):

- S1 — regenerating epithelium completely covers the bottom of the ulcer; the white fibrin layer has completely disappeared; initially the regeneration zone looks bright red; upon close inspection, one can see a large number of capillaries; a “red scar” has formed;

- S2 — over a period of several months to several years, the initially red scar takes on the color of the surrounding mucous membrane; a “white scar” has formed.

When an ulcer is localized in the stomach, in almost all cases it is recommended to perform a multiple forceps biopsy from the edges of the ulcerative defect, followed by a pathomorphological examination to exclude the malignant nature of the ulcerative lesion.

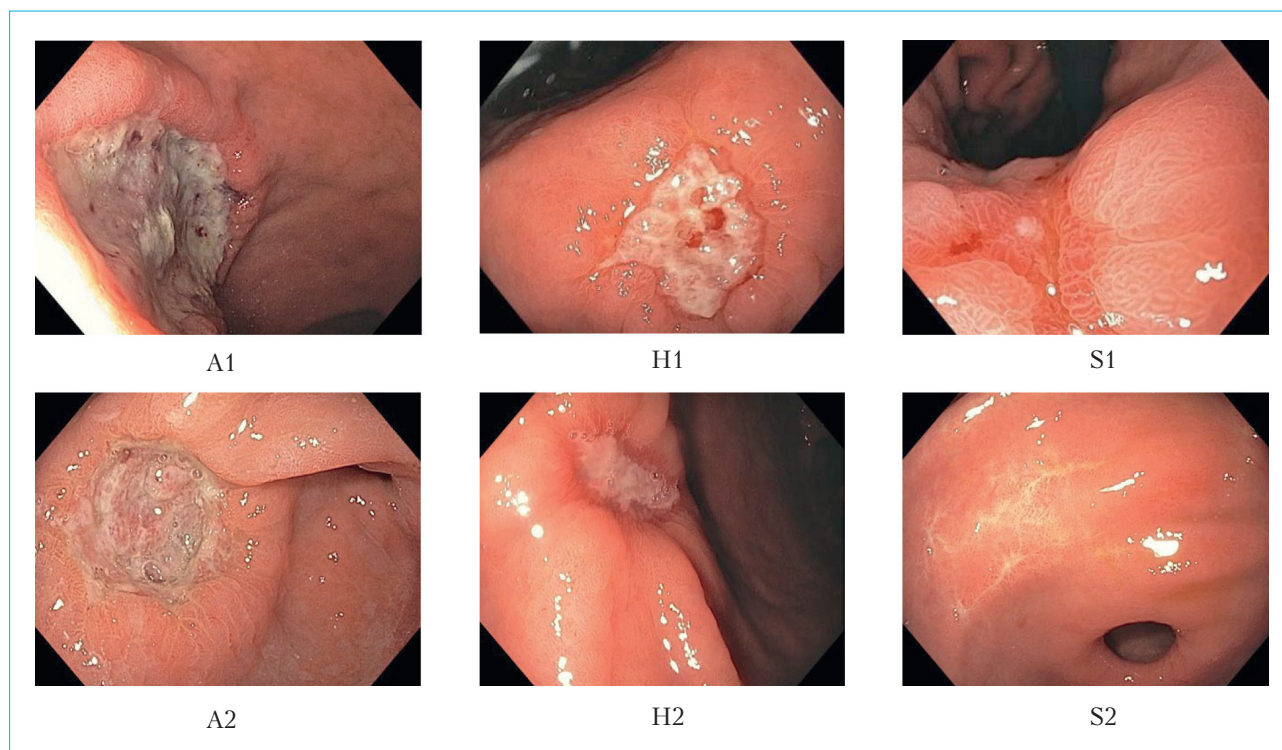


Figure. Stages of regression (healing) of a stomach ulcer and their characteristic features (according to Sakita and Miwa classification)

Рисунок. Стадии регрессии (заживления) язвы желудка и их характерные черты (согласно классификации Sakita и Miwa)

When the ulcer is localized in the duodenum, performing a biopsy from the edges of the ulcerative defect is usually not recommended, since such ulcers are extremely rarely malignant.

Benign ulcers of the duodenum should be differentiated from ulcerated forms of neuroendocrine and subepithelial tumors, as well as tumors from neighboring organs, most often the pancreas, growing into the duodenum. In these cases, a biopsy is definitely necessary.

Patients with gastric ulcers are recommended to undergo a control endoscopic examination with repeated multiple forceps biopsies at the end of the course of conservative treatment. This primarily concerns patients whose symptoms of ulcer persist despite an appropriate course of drug therapy, or the etiology of the ulcer remains insufficiently clear.

Patients with duodenal ulcers are recommended to undergo a control endoscopic examination in cases where clear clinical symptoms persist despite treatment, to exclude refractory ulcers and non-peptic etiologies of the ulcer.

- In patients with suspected peptic ulcer for whom endoscopic examination is not possible, X-rays of the stomach and duodenum are recommended to confirm the diagnosis [2].

Grade of recommendations — C; level of evidence — 5.

Comment. X-rays of the stomach and duodenum reveal a direct sign of ulcer — a “niche” on the contour or relief of the mucous membrane and indirect signs of the disease (local circular spasm of muscle fibers on the wall of the stomach opposite to the ulcer in the form of a “pointing finger”, convergence of the folds of the mucous membrane towards a “niche”, cicatricial and ulcerative deformation of the stomach and duodenal bulb, hypersecretion on an empty stomach, gastroduodenal motility disorders).

Currently, X-ray examination for the purpose of diagnosing ulcers is not used as often as before. It is used in cases where for some reason (for example, in the presence of contraindications) it is not possible to perform EGD, when, for the purpose of differential diagnosis with an infiltrative-ulcerative form of cancer, it is necessary to evaluate the peristalsis of the stomach wall, when it is necessary to evaluate the nature of evacuation from the stomach.

- In patients with suspected perforation of an ulcer, a computed tomography (CT) scan of the abdominal organs is recommended to confirm it [16–20].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 4.**

Comment. This method allows to determine the presence of free gas in the abdominal cavity, the volume and nature of the effusion, localize pathological changes, including determining the location of the perforation.

- In patients with suspected perforation or penetration of an ulcer, if CT is not possible, in order to diagnose these complications, it is recommended to perform an ultrasound examination and plain radiography of the abdominal organs [20, 21].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 4.**

Comment. An important criterion for preserving the patient's life and success in the treatment of perforated gastric and/or duodenal ulcers is the preoperative period — the time from the onset of the disease to the time of surgery. A long diagnostic search can lead to a deterioration in the patient's condition with a subsequent unfavorable prognosis. Only if a medical institution does not have a CT scan, it is possible to perform an ultrasound and radiography of the abdominal cavity to diagnose ulcer perforation. It must be remembered that the sensitivity and specificity of these methods are lower than those of CT, and the result largely depends on the qualifications of the ultrasound specialist.

- Urgent endoscopic examination/intervention (within 24 hours of the onset of bleeding and within the first two hours of hospitalization) is recommended for all patients with acute upper gastrointestinal bleeding [22, 23].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 2.**

Comment. The endoscopic method is of decisive importance for establishing the source and nature of bleeding, assessing the need and possibility of stopping/preventing bleeding using an endoscope, as well as predicting the risk of recurrent bleeding. That is why emergency EGD is indicated for all patients with bleeding from the upper gastrointestinal tract. It is advisable to carry out endoscopy with an operating endoscope with end optics and a wide instrumental channel, with the ability to supply a directed jet of liquid to wash away blood and clots and aspiration of the contents through the biopsy channel, parallel to the instrument inserted into it, on a functional table that allows to change the position of the patient. In necessary cases (when it is impossible to fully examine the source of bleeding and properly bring the appropriate instrument to the bleeding area), wide-channel operating duodenoscopes are used. Modern video endoscopic systems provide invaluable assistance

for the coordinated work of the operating team, providing high-quality images of the source of bleeding on the monitor screen.

Refusal of emergency endoscopic diagnosis in exceptional cases may be justified in case of ongoing profuse bleeding, especially if, according to the anamnesis and medical documents available to the doctor, its ulcerative etiology can be assumed. However, with the availability of a 24-hour endoscopic service, emergency EGD is also possible in such patients; it is performed directly on the operating table and is considered as an element of pre- or intraoperative revision.

Endoscopic diagnosis is not indicated for patients who are in an agonal state and require resuscitation measures. The decision on the impossibility of performing EGD is made jointly by the surgeon in charge, anesthesiologist-resuscitator and endoscopist.

- To increase the diagnostic and therapeutic value of EGD, it is recommended to free the stomach from blood, clots, and food debris at the stage of admission to the hospital, by installing a wide-bore gastric tube, washing and evacuating the stomach contents [22, 23].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 3.**

Comment. For this purpose, it is also possible to use gastrointestinal motility stimulants, in particular, slow intravenous jet or drip administration of 200 mg of #erythromycin. If the anamnestic information and clinical picture suggest with a high degree of probability that the upper parts of the gastrointestinal tract are free of contents, EGD can be performed without installing a probe in the stomach and without administering gastrointestinal motility stimulants. This decision is made jointly by the surgeon in charge and the endoscopist.

- In severely ill patients, it is recommended to perform an urgent endoscopic examination with anesthetic management, including intensive treatment of blood loss, adequate analgesia/sedation and monitoring of vital signs [23, 24].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 2.**

Comment. Performing EGD in extremely critically ill patients with decompensated concomitant diseases is advisable only in a situation where "endoscopic intervention of desperation" is undertaken in parallel with intensive care, directly to stop ongoing bleeding.

- In patients with ongoing active hematemesis, encephalopathy, or agitation, tracheal intubation is recommended prior to endoscopy to protect the patient's airway from potential aspiration of gastric contents [12].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 2.**

• If, during a diagnostic EGD, a large amount of blood, clots, or food masses are detected in the lumen of the stomach, which cannot be displaced or removed through the instrumental channel of the endoscope and, as a result, a full examination and hemostatic effect on the source of bleeding are carried out, it is recommended to remove the endoscope and wash/evacuate contents through a thick gastric tube [6, 10].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 3.**

Comment. At the very beginning of the endoscopic examination, blood, clots and residual rinsing water, if possible, are completely removed from the lumen and from the mucous membrane through the biopsy channel of the device. If blood and clots cannot be removed completely, moving the source of bleeding to a position accessible for inspection and convenient for manipulation is achieved by changing the position of the patient on the endoscopic table, destroying and displacing the clots with instruments (polypectomy loop, Dormia basket), and targeted washing of the source of bleeding using intensive jet feeding fluids through a separate channel of the endoscope (preferred), or through a catheter. In conditions of ongoing bleeding, it is advisable to perform additional emergency preparation of the upper gastrointestinal tract for EGD directly on the endoscopic table, including the use of a fast-acting stimulator of gastrointestinal motility (#erythromycin).

• During emergency diagnostic EGD, the source of ulcerative gastroduodenal bleeding is recommended to be assessed according to the classification of J.F. Forrest (1974) (Appendix D) [12].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. When conducting an emergency endoscopic examination in a patient with gastroduodenal bleeding, it is necessary to examine all parts of the gastrointestinal tract accessible to this type of examination, regardless of how many sources of bleeding are found in the esophagus or proximal parts of the stomach. To avoid diagnostic errors, the study should be especially carefully carried out in anemic patients, as well as in patients with a clear clinical picture of massive bleeding, but with “minimal” endoscopic manifestations (“discrepancy between the clinical picture and findings”). In doubtful cases, if the institution has the technical capabilities, it is necessary to analyze the video recording of the study in consultation with more experienced specialists or repeat it.

An urgent endoscopic examination confirms the presence and clarifies the localization of the ulcerative defect that served as the source of bleeding, its size, depth, condition of the bottom and edges. EGD allows to identify signs of penetration or covered perforation of an ulcer, cicatricial deformation and stenosis of the organ lumen, as well as additional erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum.

• When a bleeding ulcer is localized in the stomach, it is recommended to perform a multiple forceps biopsy from the edges of the ulcerative defect, followed by a morphological examination to exclude the malignant nature of the ulcerative lesion [25].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. If a biopsy during primary EGD is dangerous from the point of view of resumption of bleeding, or is technically difficult, a biopsy during control EGD is justified. The number of biopsies taken around the perimeter of the ulcer should be at least six.

• When the ulcer is localized in the duodenum, routine biopsy from the edges of the ulcer is not recommended, since such ulcers are extremely rarely malignant [25].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. Benign ulcers of the duodenum should be differentiated from ulcerated forms of neuroendocrine and subepithelial tumors, as well as tumors from neighboring organs, most often the pancreas, growing into the duodenum. In these cases, a biopsy is definitely necessary.

2.5. Other diagnostic tests

• To determine indications for eradication therapy, all patients with peptic ulcer are recommended to be tested for the presence of *H. pylori* infection using a ¹³C-breath urease test or determining the *H. pylori* antigen in stool, and with simultaneous EGD — using a rapid urease test [26, 27].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 4.**

Comment. In accordance with the recommendations of the Maastricht V Consensus Meeting (2016) [26], the most optimal tests for the primary diagnosis of *H. pylori* infection are the ¹³C-respiratory urease test and determination of the *H. pylori* antigen in stool. Thus, according to the latest Cochrane review and meta-analysis, the sensitivity of the ¹³C-respiratory urease test is 94 % (95% confidence interval (95 % CI): 0.89–0.97), and the detection of *H. pylori* antigen in feces is 83 % (95% CI: 0.73–0.90) with a fixed specificity of 90 % [27].

If patients undergo EGD at the same time, a rapid urease test can be the primary diagnostic method. When using endoscopic methods for diagnosing *H. pylori*, at least two biopsies are taken from the body of the stomach and one biopsy from the antrum. The serological method for detecting antibodies to *H. pylori* can be used for the primary diagnosis of *H. pylori* infection, but only if the antibodies detected are of the IgG class. The microbiological (bacteriological) method is currently used to determine the individual sensitivity of *H. pylori* to systemic antibacterial drugs in cases of treatment failure.

To monitor eradication, which is carried out 4–6 weeks after the end of eradication therapy, it is best to use a ^{13}C -urease breath test or determination of *H. pylori* antigen in stool. During this time, patients should not take antibiotics or tripotassium bismuth dicitrate**. To avoid false negative results, PPIs should be discontinued 2 weeks before the intended follow-up study. In addition, a negative test result for *H. pylori* infection must be confirmed by another diagnostic method.

- In patients with ulcer bleeding, when determining whether they are infected with *H. pylori*, a ^{13}C -urease breath test is recommended due to the low sensitivity of the rapid urease test and histological pathological examination [28].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. A meta-analysis of works devoted to the use of various methods of testing for the presence of *H. pylori* infection in patients with ulcer bleeding showed low sensitivity of the rapid urease test and morphological examination. The highest accuracy of diagnosing *H. pylori* infection in patients with ulcer bleeding was noted when using the ^{13}C -urease breath test [51].

- In patients with refractory peptic ulcer disease, in order to exclude Zollinger — Ellison syndrome, it is recommended to determine the level of serum gastrin [29].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

Comment. The pathogenesis of gastroduodenal ulcers in Zollinger — Ellison syndrome is associated with a sharp hypersecretion of hydrochloric acid as a result of the presence of a gastrin-producing tumor (most often in the pancreas). These ulcers are usually multiple, localized not only in the stomach and duodenum, but also in the jejunum, and sometimes in the esophagus, and occur with severe pain and persistent diarrhea. When examining such patients, a sharply increased level of gastric acid secretion is noted (especially under basal conditions), and an

increased content of serum gastrin is determined (3–4 times compared to the norm). Provocative tests (with secretin, glucagon), ultrasound and CT scan of the pancreas help in recognizing Zollinger — Ellison syndrome.

3. Treatment, including drug and non-drug therapy, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications to the use of treatment methods

Treatment of ulcer should be comprehensive and include not only the prescription of medications, but also a wide range of different measures, including dietary nutrition, cessation of smoking and alcohol abuse, refusal to take drugs that have an ulcerogenic effect, normalization of work and rest, sanatorium spa treatment.

Patients with uncomplicated ulcer disease are subject to conservative treatment. In most cases it is performed on an outpatient basis. However, in cases of severe pain, a high risk of complications (for example, large and gigantic ulcers), the need for further examination to verify the diagnosis (for example, the nature of a gastric ulcer is unclear), and severe concomitant diseases, hospitalization of patients is advisable.

3.1. Diet therapy

- Diet therapy is recommended for all patients with ulcers in order to accelerate the healing of ulcers [30].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

Comment. The basic principles of dietary nutrition for patients with peptic ulcers, developed many years ago, remain relevant. Recommendations for frequent (5–6 times a day), fractional meals, corresponding to the rule “six small meals are better than three large ones”, mechanical, thermal and chemical sparing. It is necessary to exclude from the diet foods that irritate the gastric mucosa and stimulate the secretion of hydrochloric acid: strong meat and fish broths, fried and peppered foods, smoked and canned foods, seasonings and spices (onions, garlic, pepper, mustard), pickles and marinades, carbonated fruit waters, beer, dry white wine, champagne, coffee, citrus fruits.

Preference should be given to products that have pronounced buffering properties (i.e., the ability to bind and neutralize hydrochloric acid). These include meat and fish (boiled or steamed), eggs, milk and dairy products. Pasta, stale white bread, dry biscuits and dry cookies, dairy and vegetarian soups are also allowed. Vegetables (potatoes, carrots, zucchini, cauliflower) can be cooked stewed or in the form of purees and steam

soufflés. The diet can include porridge, jelly from sweet varieties of berries, mousses, raw grated and baked apples, cocoa with milk, and weak tea.

A patient needs to remember such simple, but at the same time important recommendations as the need to eat in a calm environment, slowly, sitting, and chew food thoroughly. This promotes better saturation of food with saliva, the buffering capabilities of which are quite pronounced.

3.2. Conservative treatment

• In patients with exacerbation of ulcers, antisecretory therapy with proton pump inhibitors (PPIs) is recommended for 4–6 weeks in order to achieve healing of ulcers [2, 3].

Grade of recommendations — C; level of evidence — 5.

Comment. Currently, only H_2 -histamine receptor blockers and PPIs can be considered as basic antiulcer therapy. In 1990, W. Burget et al. [31] published data from a meta-analysis of 300 studies, on the basis of which they came to the conclusion that gastric and duodenal ulcers are scarred in almost all cases if during the day it is possible to maintain the pH of the intragastric contents > 3 for about 18 hours (“Burget’s rule”). According to one of the latest meta-analyses, H_2 -blockers and PPIs are significantly more effective than placebo in achieving ulcer scarring (OR (odds ratio) = 3.49; 95% CI: 3.28–3.72; $p < 0.0001$) and reducing the risk of rebleeding in complicated disease (OR = 0.68; 95% CI: 0.60–0.78; $p < 0.0001$) [32].

Only drugs of the PPI group can fulfill, after taking them, the conditions for the necessary duration of increase in pH in the stomach, required for the healing of gastroduodenal ulcers. Currently, PPIs are a means of basic therapy for exacerbation of ulcerative disease. They are prescribed to relieve pain and dyspeptic disorders, as well as to achieve scarring of the ulcer in the shortest possible time. Numerous randomized comparative studies (including meta-analytic studies) have demonstrated significantly higher efficacy of PPIs compared with H_2 -blockers in relieving clinical symptoms and achieving ulcer scarring [33, 34]. A recent meta-analysis demonstrated that PPIs are almost 1.5 times more effective than H_2 -blockers in terms of epithelialization of ulcers (OR = 5.22; 95% CI: 4.00–6.80 vs. OR = 3.80; 95% CI: 3.44–4.20; $p < 0.0001$) [32].

*Currently, there is a protocol for the pharmacotherapy of ulcers, which involves prescribing the selected drug in a certain daily dose: #omeprazole** — at a dose of 20 mg, lansoprazole — at a dose of 30 mg, #pantoprazole — at a dose*

*of 40 mg, #rabeprazole — at a dose of 20 mg, #esomeprazole** — at a dose of 20 mg. The duration of treatment is determined by the results of endoscopic monitoring, which is carried out at intervals of 2–4 weeks. Basic antisecretory therapy using PPIs is the main treatment method for idiopathic gastroduodenal ulcers.*

When using PPIs metabolized by the cytochrome P450 system, issues of competitive drug interactions with drugs that are also metabolized by this system may arise. Among all PPIs, pantoprazole and rabeprazole exhibit the lowest affinity for the cytochrome P450 system, the main metabolism of which occurs without the participation of this enzyme system.

• If PPIs are ineffective or there are contraindications to their use in patients with exacerbation of ulcers, in order to achieve healing of ulcers, it is recommended to prescribe H_2 -histamine receptor blockers for 4–6 weeks [2].

Grade of recommendations — C; level of evidence — 5.

*Comment. H_2 blockers (famotidine**) suppress the secretion of hydrochloric acid by displacing histamine from binding to the H_2 receptors of parietal cells. These drugs maintain intragastric pH > 3 throughout the day for 8–10 hours. Numerous studies have shown that the use of H_2 -histamine receptor blockers for 4–6 weeks leads to scarring of the ulcer in 70–80 % of patients with duodenal ulcers and in 55–60 % of patients with gastric ulcers [2]. A recent meta-analysis demonstrated that H_2 blockers were significantly more effective than placebo in achieving ulcer scarring (OR = 3.80; 95% CI: 3.44–4.20; $p < 0.0001$) [32]. However, after PPIs began to be widely used in clinical practice as basic antisecretory therapy, H_2 -histamine receptor blockers have lost their position and are now rarely used, mainly when it is impossible to use PPIs or in combination with them to enhance antisecretory action.*

• Patients with exacerbation of ulcers are recommended to take #rebamipide to speed up the healing time of ulcers and improve the quality of the resulting scar [35, 36].

Grade of recommendations — B; level of evidence — 2.

Comment. #Rebamipide has both gastro- and enteroprotective effects. The mechanism of action of the drug is based on the induction of the synthesis of prostaglandins E_2 and I_2 in the mucous membrane of the stomach and intestines, which leads to the activation of its protective properties. As a result, blood flow in the wall of the stomach and intestines improves, the proliferation of epithelial cells increases, the

permeability of the mucous membrane is normalized, oxygen radicals are absorbed, the secretion of gastric mucus increases, and an anti-inflammatory effect is realized. Studies have demonstrated higher effectiveness of rebamipide in healing gastric ulcers compared to placebo and similar effectiveness of #rebamipide and #omeprazole** [35, 36].

- All patients with exacerbation of ulcer with positive test results for *H. pylori* infection are recommended to undergo eradication therapy to heal the ulcer [37].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. According to a meta-analysis, the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy in achieving ulcer healing was superior to that of drugs used to treat acid-related diseases (34 studies; relative risk (RR) of persistent ulcers = 0.66; 95% CI: 0.58–0.76) [37].

- All patients with ulcer who test positive for *H. pylori* infection are recommended to undergo eradication therapy to prevent subsequent relapses of ulcer [37–39].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. A meta-analysis summarizing the results of five randomized controlled trials in a population of patients with peptic ulcer disease complicated by perforation showed that eradication therapy significantly reduces the risk of disease recurrence within a year after suturing the defect (RR = 1.49; 95% CI: 1.10–2.03) [28]. According to a Cochrane meta-analysis, eradication therapy for *H. pylori* in patients with ulcers, compared with no such treatment, significantly reduced the incidence of duodenal ulcer recurrence (27 studies; RR = 0.20; 95% CI: 0.15–0.26) and relapses stomach ulcers (12 studies; RR = 0.31; 95% CI: 0.22–0.45) [37].

- All patients with ulcer complicated by gastrointestinal bleeding with positive test results for *H. pylori* infection are recommended to undergo eradication therapy to prevent recurrent bleeding [12].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. The meta-analysis included seven studies with a total of 578 patients: the average percentage of rebleeding in the group of patients who received eradication therapy for *H. pylori* infection was 2.9 %, and in the group without eradication therapy and without subsequent long-term maintenance antisecretory therapy — 20 % (OR = 0.17; 95% CI: 0.10–0.32; NNT (number of patients needed to treat to achieve benefit in one patient) was 7; 95% CI: 5–11).

Another meta-analysis included three studies with a total of 470 patients: the mean rate of rebleeding in the *H. pylori* eradication therapy group was 1.6 %, and in the group without eradication therapy but with long-term maintenance antisecretory therapy it was 5.6 % (OR = 0.25; 95% CI: 0.08–0.76; NNT — 20; 95% CI: 12–100) [12].

- For all patients with ulcer with positive test results for *H. pylori* infection, it is recommended that the following be prescribed as first-line eradication therapy, providing a high percentage of infection eradication:

- standard triple therapy, including PPI (at a standard dose 2 times a day), clarithromycin** (500 mg 2 times a day) and amoxicillin** (1000 mg 2 times a day), enhanced with bismuth tripotassium dicitrate** (120 mg 4 times a day or 240 mg 2 times a day) for 14 days [40, 41];

- classical four-component therapy with bismuth tripotassium dicitrate** (120 mg 4 times a day) in combination with PPI (at a standard dose 2 times a day), #tetracycline** (500 mg 4 times a day) and #metronidazole** (500 mg 3 times daily) for 14 days [42–44];

- quadruple therapy without bismuth preparations, which includes standard triple therapy of PPI (at a standard dose 2 times a day), amoxicillin** (at a dose of 1000 mg 2 times a day), clarithromycin** (500 mg 2 times a day), enhanced with #metronidazole** (500 mg 3 times a day) for 14 days [44].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. Empirical selection of a first-line eradication therapy regimen without determining the sensitivity of *H. pylori* to systemic antibacterial drugs is based on therapy with the maximum proven effectiveness. The addition of bismuth tripotassium dicitrate** to standard triple therapy convincingly increases the eradication rate of *H. pylori* infection above 90 %, according to the European *H. pylori* Treatment Registry [41]. According to a meta-analysis by S.W. Ko et al., intensification of standard triple therapy with bismuth tripotassium dicitrate** increases its effectiveness with OR = 2.81 (95% CI: 2.03–3.89), including in cases of proven resistance of *H. pylori* to clarithromycin** [40]. Classic quadruple therapy based on bismuth tripotassium dicitrate** continues to demonstrate an eradication efficiency of more than 90 %, both according to the European registry [42] and according to meta-analyses [43, 44]. Quadruple therapy without bismuth tripotassium dicitrate** or concomitant therapy, including PPI and a combination of amoxicillin**, clarithromycin** and

#metronidazole**, according to a meta-analysis, is not inferior in effectiveness to classical quadruple therapy [44]. In essence, combination therapy is a standard triple regimen enhanced with #metronidazole**.

- For patients with ulcer who test positive for *H. pylori* infection, 14 days of standard triple therapy is recommended as first-line eradication therapy in regions where its effectiveness has been confirmed [42, 44, 45].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. According to the European registry, standard triple therapy carried out within 7 days leads to successful eradication in 82.7 % of cases; within 10 days — in 84.2 %; 14 days — in 86.2 % [42]. A Cochrane meta-analysis of 45 randomized controlled trials in parallel groups shows an increase in the eradication rate of *H. pylori* with triple therapy when the duration of treatment was extended from 7 to 14 days (72.9 % vs. 81.9 %), and the RR of *H. pylori* persistence was 0.66 (95% CI: 0.60–0.74), NNT — 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). A significant increase in *H. pylori* eradication efficacy occurred when the duration of triple therapy was 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 when PPIs were combined with clarithromycin** and amoxicillin** when increasing the duration 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) [45].

- For patients with ulcer who test positive for *H. pylori* infection, a double dose of a proton pump inhibitor is recommended during first-line eradication therapy to increase its effectiveness [46, 47].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

Comment. A meta-analysis demonstrated an increase in the eradication rate of *H. pylori* with high-dose PPIs [46]. However, an attempt to show, using a meta-analysis, an increase in treatment effectiveness with increasing drug dose for more modern PPIs (rabeprazole and #esomeprazole**) was not confirmed, possibly due to the inclusion of studies with a low daily dose of rabeprazole (20 mg per day), adopted in some Asian countries, or the effectiveness of

these PPIs in eradicating *H. pylori* (85.3 % success with “high” doses and 84.2 % with “regular” doses of PPIs, OR = 1.09; 95% CI: 0.86–1.37; $p = 0.47$) [47]. A meta-analysis of 16 randomized controlled trials ($n = 3680$) demonstrated a decrease in the effectiveness of triple therapy with #omeprazole** and standard-dose lansoprazole in rapid metabolizers of PPIs. At the same time, the effectiveness of triple therapy with rabeprazole and #esomeprazole** in standard doses did not depend on the genetic polymorphism of CYP2C19 and did not decrease in rapid metabolizers of PPIs [48].

- In patients with peptic ulcer who test positive for *H. pylori* infection, it is recommended that a potassium-competitive proton pump inhibitor be prescribed during eradication therapy to increase its effectiveness [49, 50].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

Comment. A meta-analysis demonstrated an increase in the percentage of *H. pylori* eradication when prescribing triple therapy with vonoprazan compared with classical PPIs [49]. A meta-analysis by S. Shinozaki et al. [50] when comparing the effectiveness of various second-line eradication therapy regimens, also showed the advantage of vonoprazan.

- In patients with peptic ulcer who test positive for *H. pylori* infection after failure of standard triple therapy, standard triple therapy enhanced with bismuth tripotassium dicitrate, or combination therapy, classic quadruple therapy with bismuth tripotassium dicitrate is recommended as second-line therapy [51, 52].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. A systematic review with network meta-analysis demonstrated the high effectiveness of quadruple therapy with bismuth tripotassium dicitrate** as second-line therapy [51]. According to a meta-analysis conducted by Z. Han et al. [52], regimens containing bismuth tripotassium dicitrate** increase the percentage of eradication in the presence of resistance to clarithromycin** by 40 %, to #metronidazole** — by 26 %, in case of double resistance — by 59 %, which makes them the choice in justified as second-line therapy.

- For patients with peptic ulcer testing positive for *H. pylori* infection after failure of classical quadruple therapy with bismuth tripotassium dicitrate, a triple regimen with #levofloxacin** or quadruple therapy with #levofloxacin** is recommended as second-line therapy [53, 54].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

*Comment. The effectiveness of triple therapy with levofloxacin (PPIs, levofloxacin** and amoxicillin**) or quadruple therapy with levofloxacin** (PPIs, levofloxacin**, amoxicillin**, bismuth tripotassium dicitrate**) after unsuccessful results of previous courses of eradication therapy was noted in controlled studies and systematic reviews [53, 54].*

• In patients with peptic ulcer infected with *H. pylori*, to increase the effectiveness of eradication therapy, it is recommended to add rebamipide to eradication regimens [55, 56].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. Two meta-analyses, including 6 and 11 randomized controlled trials, confirmed an increase in eradication rates when rebamipide was included in the regimen [55, 56].

• Patients with peptic ulcer with positive test results for *H. pylori* infection when prescribing eradication therapy are recommended to ensure adherence to the prescribed treatment (compliance) [57, 58].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

*Comment. Compliance should be considered a key factor for the success of *H. pylori* eradication therapy. A controlled study showed that when taking more than 60 % of prescribed drugs, eradication of infection was 96 %, when taking less than 60 % (low compliance) — 69% [57]. In a large-scale randomized controlled trial, the eradication rate decreased with low compliance (less than 80 % of prescribed drugs taken) by 34 %, and in non-compliant patients, persistence of *H. pylori* was observed in 59 % of cases [58]. The recommendations of the World Organization of Gastroenterology regarding the eradication of *H. pylori* infection present measures to increase patient adherence to eradication therapy, ensuring a good treatment outcome. Patients should always be informed that successful eradication depends on compliance with the treatment regimen. Time should be taken to counsel the patient, explain how to administer complex drug therapy, and evaluate possible side effects of systemic antibacterial therapy. The need to complete treatment must be specifically emphasized. It is emphasized that written or graphic information about the procedure for carrying out complex eradication therapy can contribute to high compliance. For the treatment of peptic ulcer disease, a combination drug has been registered in the Russian Federation, which contains a set of capsules and tablets for standard triple therapy: each strip, including 2 capsules of omeprazole** 20 mg each, 2 tablets of clarithromycin** 500 mg*

*each, 4 capsules of amoxicillin** each 500 mg, designed for one day with a clear indication of morning and evening doses. A ready-made set of drugs for eradication therapy ensures the correct dose and stability of the frequency of dosing and increases patient compliance, which, as a domestic study has shown, makes it possible to achieve an eradication rate of *H. pylori* infection in peptic ulcers of over 90 % [59].*

• For patients with peptic ulcer who test positive for *H. pylori* infection during eradication therapy, it is recommended to prescribe strain-specific antidiarrheal microorganisms that have proven effective in reducing the incidence of adverse events, including diarrhea, associated with taking systemic antibacterial drugs [60–71].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

*Comment. Specific strains of single-strain or multi-strain antidiarrheal microorganisms have proven effectiveness in eradication therapy of *H. pylori* [60–67]. It is assumed that due to the prescription of these drugs during anti-Helicobacter treatment, the incidence of adverse events is reduced, which leads to a possible increase in the effectiveness of eradication [26].*

A recent systematic meta-analysis review of 42 RCTs found that the risk of diarrhea associated with systemic antibacterial agents was significantly lower in patients taking antidiarrheal agents compared with patients not taking antidiarrheal agents (RR = 0.35; 95% CI: 0.27–0.47; $p < 0.00001$) or received a placebo during treatment with systemic antibacterial drugs (RR = 0.69; 95% CI: 0.60–0.80; $p < 0.00001$). The review also presents data from a meta-analysis of 7 RCTs on the use of antidiarrheal microorganisms together with systemic antibacterial drugs exclusively for the eradication of *H. pylori*. At the same time, there was a significant reduction in the risk of developing diarrhea associated with taking systemic antibacterial drugs in such patients by 45 % (RR = 0.55; 95% CI: 0.41–0.73; $p < 0.0001$) [68].

According to a Cochrane review of a meta-analysis of 31 RCTs, antidiarrheal microorganisms also reduced the risk of developing *C. difficile*-associated diarrhea by 60 % (RR = 0.40; 95% CI: 0.30–0.52) compared with placebo or no taking antidiarrheal microorganisms [69].

A recent controlled study demonstrated that the inclusion of CNCM I-745 at a dose of 750 mg per day for the entire treatment period in a three-component eradication regimen of the antidiarrheal microorganisms *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) significantly reduced the number of side effects during therapy compared

with the group control (5.3 ± 3.0 vs. 9.0 ± 3.1 ; $p = 0.028$) [70]. The effectiveness of *S. boulardii* CNCM I-745 in both improving tolerability and increasing *H. pylori* eradication rates was demonstrated in a recent controlled trial. The effectiveness of *H. pylori* eradication in the group of patients taking *S. boulardii* CNCM I-745 at a dose of 500 mg per day was significantly higher than that in the control group (86.0 and 74.7 %, respectively; $p = 0.02$). Compared with the control group, patients in the main group experienced significantly less undesirable side effects of eradication (17.0 % vs. 55.7 %; $p < 0.001$), including the development of diarrhea associated with taking systemic antibacterial drugs (2.0 % vs. 46.4 %; $p = 0.02$), and also showed higher adherence to treatment. In the main group, 95.0 % of patients completed the full course of therapy, in the control group — 91.2 % ($p < 0.001$) [71]. A meta-analysis of 18 studies ($n = 3592$) showed that when *S. boulardii* was added to eradication therapy, the risk of total adverse events was 53 % lower than without *S. boulardii* (RR = 0.47; 95% CI: 0.36–0.61), the incidence of diarrhea is 67 % lower (RR = 0.37; 95% CI: 0.23–0.57), and the achievement of successful eradication is higher (RR = 1.09; 95% CI: 1.05–1.13) [61].

According to the results of the meta-analysis, the effectiveness of some drugs containing *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (mainly in functional foods) is also noted in reducing the total number of adverse events (RR = 0.31; 95% CI: 0.20–0.47), preventing diarrhea associated with systemic antibacterial drugs (RR = 0.38; 95% CI: 0.20–0.72) and improved outcomes of *H. pylori* eradication (RR = 1.16; 95% CI: 1.05–1.28) [62].

- For patients with peptic ulcer and positive test results for *H. pylori* infection during eradication therapy, it is recommended to prescribe metabiotics (postbiotics) to increase the effectiveness and tolerability of treatment [72–74].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

Comment. Metabiotics (postbiotics) include non-viable bacteria or their components, as well as products of microbial metabolism that are active in relation to the human body [72, 73]. The effectiveness of metabiotics in eradicating *H. pylori* infection was demonstrated in a multicenter randomized clinical trial involving 90 adult patients with gastritis and gastric ulcers. A significant improvement in the outcomes of standard triple eradication therapy was shown when a metabiotic containing inactivated *Lactobacillus*

reuteri DSM 17648 at a dose of 1×10^{10} CFU 2 times a day was included in the treatment regimen ($p = 0.024$). According to the results of the ^{13}C -urease breath test, successful eradication was achieved in 86.7 % of those taking the metabiotic and in 66.67 % of patients in the control group who were treated only with components of the triple treatment regimen. Patients receiving the metabiotic were less likely to experience such treatment side effects as nausea (60 % vs. 86.67 %; $p = 0.033$), diarrhea (36.6 % vs. 50 %; $p = 0.035$), constipation (20 % vs. 33.3 %; $p = 0.026$) and taste disturbance (43.3 % vs. 60 %; $p = 0.047$), but bloating was more common (40 % vs. 13.3 %; $p < 0.001$) [74].

- In patients with laboratory and endoscopically confirmed ulcer bleeding, intravenous administration of PPI is recommended in order to stop it and prevent relapse as part of other measures to achieve hemostasis [75].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. The use of PPIs helps stop ulcer bleeding and reduce the risk of recurrent bleeding [24]. In this case, 80 mg of esomeprazole** is administered simultaneously intravenously as a bolus, followed by a continuous intravenous infusion of this drug (at a dose of 8 mg per hour) for 72 hours [76]. One recent meta-analysis found that intravenous PPIs significantly reduced the risk of rebleeding (OR = 2.24; 95% CI: 1.02–4.90) [31]. After transferring the patient to oral medication, eradication therapy is carried out.

In addition to esomeprazole, lansoprazole can be used to stop ulcer bleeding. Intravenous administration of lansoprazole has been shown to be highly effective and well tolerated in the treatment of upper gastrointestinal bleeding caused by peptic ulcers and erosive gastritis [77]. Lansoprazole is used for short-term treatment (up to 7 days) in the form of a 30-minute intravenous infusion of 30 mg 2 times a day, followed by transfer to oral administration.

3.3. Endoscopic treatment

- If bleeding from an ulcer continues (FIa, FIb), it is recommended to stop the bleeding using endoscopic hemostasis methods [23, 78–80].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 2.**

Comment. A number of studies confirm that performing therapeutic endoscopy to stop ulcer bleeding significantly reduces mortality, the need for surgical intervention, the risk of recurrent bleeding, as well as the time of ongoing bleeding in comparison with “isolated”

pharmacotherapy [25]. According to the literature, endoscopic bleeding control is the “gold standard” in the treatment of patients with ulcer bleeding. Timely and correct endoscopic assistance allows achieving stable hemostasis in 89–92 % of cases.

The rules for making a difficult decision on stopping endoscopic hemostasis in the event of intense ongoing bleeding cannot be prescribed with mathematical precision. Just as in any difficult clinical situation the doctor should be guided by the principle of “do no harm,” so in the process of endoscopic hemostasis one should be guided by the principle of “do not overextend.” Endoscopic hemostasis should be stopped when the possibilities currently available in the clinic for its implementation have been exhausted; when reasonable time limits have been exhausted (time limits mainly depend on the intensity of bleeding and the adequacy of blood loss replacement); when a relatively compensated patient shows clear signs of hemodynamic instability and, finally, when the performer himself has lost confidence in success. Organizationally, this decision is made jointly by the surgeon in charge, anesthesiologist and endoscopist, with the primacy and casting vote of the surgeon.

- In case of stopped ulcerative gastroduodenal hemorrhage (UGDH) with the presence of highly significant stigmas (traces) of previous bleeding at the bottom of the ulcer (FIIa — exposed visible vessel; FIIb — fixed thrombus-clot), it is recommended to perform endoscopic prevention of recurrent bleeding [78–80].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

Comment. If a blood clot is detected in the ulcer bed, it should be removed using targeted washing, and then a targeted effect should be applied to the underlying vessel — the direct source of the bleeding. If the patient has an indelible clot (FIIb), that is, fixed to a vessel at the bottom of the ulcer, it is advisable to remove it using the “guillotine method” — by cutting it off at the base with a polypectomy loop (without using or using an electrocoagulation unit) and then act through the endoscope on the underlying vessel — the direct source of the bleeding.

- In case of stopped UGDH with absence (FIII) or with insignificant stigmas (traces) of previous bleeding at the bottom of the ulcer (FIIC), endoscopic prevention of recurrent bleeding is not recommended [78–80].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. An important condition for refusing to perform endoscopic hemostasis for UGDH FIIC is the guaranteed provision of adequate drug prevention of recurrent bleeding after performing endoscopy.

- To perform endoscopic hemostasis and prevent recurrent bleeding during in UGDH, it is recommended to use mechanical (clipping), thermal (hydro-mono-/bi-/multipolar, argon plasma coagulation) and injection (sclerosants — polidocanol) methods — in isolated form or in combination with injections epinephrine solution** [23, 78–80].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. Epinephrine** injections as monotherapy do not provide the necessary effectiveness and should be used in combination with other methods of endoscopic hemostasis. None of the thermal coaptive methods of endoscopic hemostasis has advantages over others. As an addition to combined endoscopic hemostasis, local agents can be used — hemostatic liquids and powders.

- Repeated control endoscopic examination/intervention is recommended in case of incomplete initial examination/hemostasis and in patients with a high risk of recurrent bleeding [81].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. Routine endoscopic surveillance is not recommended in all patients with UGDH. The timing of repeated endoscopic examination/intervention is determined by the main task facing it. If the initial examination/hemostasis is incomplete, a repeat endoscopic examination is recommended to be performed in the coming hours after the first endoscopy after eliminating the reasons that prevented a full intervention (emptying of the stomach from clots and blood; adequate staffing, hardware, instrumental support, anesthesia). If a high risk of recurrent bleeding is determined, it is advisable to perform a control endoscopy and, if necessary, repeated endoscopic intervention the next morning/day after the initial intervention. Performing repeat EGD in patients with a low risk of recurrent bleeding does not affect the rate of recurrent bleeding and is not economically feasible [22, 82, 83].

- If bleeding recurs in the hospital, in most cases it is recommended to perform repeated endoscopic hemostasis [81].

**Grade of recommendations – A;
level of evidence – 2.**

- After successfully diagnosing the source, stopping and/or preventing bleeding using a combination of clinical and endoscopic parameters, it is recommended to assess the risk of UGDH recurrence as high or low [78, 79].

**Grade of recommendations – A;
level of evidence – 2.**

Comment. It is advisable to assess the risk of recurrence of UGDH immediately after completion of emergency endoscopy and document it in the report of the responsible surgeon. The criteria for a high risk of recurrent bleeding are clinical (history of collapse, severe blood loss, severe concomitant pathology) and laboratory signs, reflecting mainly the intensity of bleeding, as well as endoscopic signs (FIA-B, FIIA-B, depth, size and location of the ulcer), primarily giving an idea of the diameter of the bleeding vessel and bleeding activity. According to a systematic review by B.J. Elmunzer et al. [81], risk factors for recurrent bleeding are large size of the ulcer (more than 1 cm in diameter), location of the ulcer on the lesser curvature of the stomach and on the posterior wall of the duodenum, as well as unstable hemodynamics – a decrease in blood pressure during bleeding with its subsequent increase during replenishment of circulating blood volume. It is also important to note that taking anticoagulants and antiplatelet agents significantly increases the risk of developing ulcer bleeding, including recurrent bleeding, as well as a sharp increase in blood pressure (for example, as a reaction to pain or due to a missed dose of an antihypertensive drug). To assess the risk of relapse of UGDH and determine further treatment tactics, the repeatedly validated Rockall score (Appendix D6) can be used, which takes into account and ranks all significant clinical (age, hemodynamic shock, concomitant diseases) and endoscopic (source and stigmata of the gastrointestinal bleeding) signs that are taken into account when predicting recurrence of bleeding and the likelihood of an unfavorable outcome. The size, depth, including signs of penetration, as well as the localization of the ulcerative defect in the stomach along the lesser curvature, and in the duodenum along the posterior wall, are

indirectly taken into account in the “Stigma of recent gastrointestinal bleeding” indicator of the Rockall score.

3.4. Endovascular treatment

- Transcatheter angiographic embolization of the arteries of the stomach and duodenum is recommended as an alternative to surgical treatment for repeatedly recurrent UGDH, resistant to endoscopic and drug hemostasis [81, 83].

**Grade of recommendations – A;
level of evidence – 1.**

Comment. There are no recommendations for prophylactic (before the development of recurrent bleeding) embolization of the arteries of the stomach and duodenum in high-risk patients, and this issue is under study.

3.5. Surgical treatment

- Patients with complicated forms of gastric and duodenal ulcers (bleeding, perforation, etc.) are recommended to be hospitalized for the purpose of surgical treatment in a surgical hospital [18, 22, 23, 82, 84, 85].

**Grade of recommendations – C;
level of evidence – 5.**

Comment. Patients suffering from a complicated course of peptic ulcer usually need to be hospitalized as an emergency. It is advisable to begin treatment of ulcer bleeding in the intensive care unit. The main goal of treatment in the intensive care unit is to stabilize the patient's condition – replenishment of circulating blood volume, combating the manifestations of hypovolemic shock, adequate pain relief, treatment of decompensated concomitant diseases and systemic inflammatory response syndrome, after which endoscopic, endovascular and surgical treatment methods can be used according to indications [10, 22, 82, 86, 87]. It is important to note that in case of ulcerative bleeding, the risk of death of a comorbid patient directly correlates with the number of concomitant diseases [88]. This, in turn, requires the doctor to be very careful when working with comorbid patients and to analyze all risk factors for the development of complications of ulcerative disease before their implementation [89].

- For patients with ongoing or recurrent ulcer bleeding with ineffectiveness (or impossibility) of endoscopic and endovascular hemostasis, as well as with a combination of bleeding and ulcer perforation, emergency surgical intervention is recommended [10, 22, 82, 90].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

Comment. Surgical treatment of patients with ulcerative bleeding is indicated in cases where it is not possible to control it endoscopically (if bleeding continues or if it recurs). Untimely surgical treatment worsens the patient's prognosis and increases the risk of death. Surgery is necessary to achieve reliable hemostasis and reduce the risk of recurrent bleeding. The extent of the proposed operation depends on the patient's condition, but it is important to remember that the surgical intervention should be as gentle as possible. In patients at high risk of surgical intervention, it is preferable to perform X-ray endovascular selective angiography followed by occlusion of the bleeding vessel. According to foreign recommendations, the most preferable is to perform gastrotomy (pyloroduodenotomy) with suturing of the bleeding vessel and suturing of the ulcer, however, this method is inferior in its reliability to resection operations [10]. The best results in the treatment of refractory complicated ulcers were observed when combining gastric resection with gastrojejunostomy and vagotomy [91], however, in foreign literature, vagotomy is considered a complex, limitedly applicable option, for the full recognition of which studies of a high level of evidence must be conducted [83]. The Russian scientific surgical community recommends performing vagotomy, while limiting the indications for its implementation [23].

- For patients with perforated gastric and/or duodenal ulcers, emergency surgery is recommended to eliminate the perforation [18, 82, 92].

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

Comment. Ulcer perforation is a common complication that inevitably leads to the development of peritonitis and has a high mortality rate among patients, reaching 30 %. The highest mortality rate is observed among elderly patients, as well as in the group of patients with late hospitalization (more than 24 hours from the development of this complication). Laparotomic access has no advantages over laparoscopic. It is preferable to perform laparoscopic intervention — suturing the perforation with sanitation and drainage of the abdominal cavity [18, 82, 92]. However, the clinical picture of such a serious complication can be very diverse, and experts recognize that the extent of

the operation depends primarily on the patient's condition [92]. Russian clinical guidelines for the treatment of perforated ulcers discuss surgical treatment options in more detail [84]. (For more details, see Clinical Recommendations of the Russian Society of Surgeons "Perforate ulcer" Approved by the Ministry of Health of Russia on June 22, 2021).

- Patients with peptic ulcer after surgical treatment are recommended to perform diagnostic studies aimed at identifying *H. pylori* (see section on diagnostics) and conduct eradication and maintenance therapy to prevent relapses of ulcer and its complications [22, 93, 94].

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Comment. The completed stage of surgical treatment does not reduce the risk of developing a new round of surgical complications of peptic ulcer disease, primarily bleeding, so it is important to continue the course of conservative treatment of the disease until the patient is completely cured.

- In patients with pyloroduodenal stenosis, endoscopic balloon dilatation is recommended to eliminate it. If it is ineffective, pyloroplasty and drainage operations are recommended [82].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

Comment. Indications for surgical treatment of patients with pyloroduodenal stenosis are determined by the degree of its compensation, as well as the condition of the patients. Endoscopic balloon dilatation is possible only in patients with subcompensated stenosis and with scar localization along the anterior wall of the duodenum. This endoscopic approach often brings temporary success and is accompanied by a high rate of recurrence of stenosis.

4. Medical rehabilitation, medical indications and contraindications for the use of rehabilitation methods

- For patients with gastric and duodenal ulcers in remission, to preserve it, sanatorium treatment is recommended in sanatorium-resort organizations in the climatic zone of the patient's residence [5].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

Comment. For patients with peptic ulcer, 2–3 months after the exacerbation subsides, sanatorium-resort treatment lasting 14–21 days is recommended. Sanatorium-resort

treatment is carried out in the sanatoriums of Dorokhovo, Essentuki, Zheleznovodsk, etc., and includes mud and peat therapy, pine-sea baths, drinking alkaline mineral waters [5].

5. Prevention and clinical observation, medical indications and contraindications for the use of prevention methods

- All patients with *H. pylori* infection, in the absence of contraindications, are recommended to undergo eradication therapy to prevent ulcer disease and its exacerbations [95].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

*Comment. Confirmation of the leading role of *H. pylori* infection in the development of peptic ulcer disease has made eradication therapy the main method of preventing this disease.*

- Clinical observation of patients with gastric and duodenal ulcers is recommended to be carried out annually for 5 years from the moment of the last exacerbation [5].

**Grade of recommendations — C;
level of evidence — 5.**

6. Organization of medical care

Indications for planned hospitalization of patients with gastric and duodenal ulcers are a pronounced clinical picture of the disease with persistent (more than 7 days) pain syndrome, the presence of ulcerations in the stomach requiring a differential diagnosis between benign ulcers and gastric cancer, exacerbation of peptic ulcer with a history of complications, peptic ulcer with concomitant diseases [95].

The duration of inpatient treatment for patients with exacerbation of peptic ulcer disease should, on average, be 10 days.

Indications for emergency hospitalization are the presence of signs of gastric bleeding, perforation and penetration of the ulcer.

Patients with uncomplicated exacerbation of gastric and duodenal ulcers are subject to treatment on an outpatient basis.

Patients with exacerbation of peptic ulcer disease are provided with specialized medical care both in outpatient and inpatient settings, in accordance with the standard of specialized medical care for gastric and duodenal ulcers.

All patients with signs of acute gastrointestinal bleeding or with reasonable suspicion of such are subject to immediate referral to hospitals that are fully prepared for the reception

and treatment of patients of this profile organizationally, personnel and logistically. In large cities, it is advisable to refer patients with gastrointestinal bleeding to multidisciplinary hospitals or to specialized centers for the treatment of gastrointestinal bleeding.

Each clinic providing care to patients with acute ulcerative hyperplasia should have a protocol for the multidisciplinary management of such patients. The protocol for diagnosing and treating patients should be based on national clinical guidelines and consider the peculiarities of the structure of emergency care and the equipment of a particular medical institution.

In a clinic providing care to patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding, modern endoscopic video equipment, instruments and personnel proficient in the basic methods of diagnostic and therapeutic endoscopy should be available at any time of the day, as well as highly qualified surgical, resuscitation and anesthesiology and, if possible, X-ray intervention service.

All patients with acute gastrointestinal bleeding should be hospitalized in a surgical hospital or intensive care unit.

Patients with moderate to severe ulcerative gastroduodenal bleeding, a high risk of recurrent bleeding, and the presence of concomitant pathologies should be treated in hospital until the threat of relapse of ulcerative gastrointestinal tract is removed, complete correction of acute post-hemorrhagic disorders and compensation of concomitant diseases are performed, but not less than 4 days.

In compliant patients with mild ulcerative gastroduodenal bleeding, a low risk of recurrent bleeding, and the absence of concomitant pathology, discharge from the hospital is possible in the early stages (the first or second day) from admission.

7. Additional information (including factors that influence the outcome of the disease or condition)

7.1. Features of the course of peptic ulcer disease in certain groups of patients

7.1.1. Features of the course of peptic ulcer disease during pregnancy

The course of peptic ulcer disease during pregnancy generally differs little from that in non-pregnant women. The diagnosis is established on the basis of clinical manifestations,

anamnesic data, results of endoscopy and ultrasound examination of the abdominal organs [96]. X-ray examination of the stomach and duodenum is contraindicated for pregnant women.

In diagnostically unclear cases, if complications are suspected (bleeding, stenosis of the antrum, cancer), EGD, due to its safety for the fetus, can be performed at any stage of pregnancy [97]. To exclude occult bleeding, feces are examined for occult blood and a general (clinical) blood test.

Differential diagnosis of exacerbation of peptic ulcer must be carried out with erosive gastroduodenitis, pancreatitis, diseases of the biliary tract, acute appendicitis and early toxico-sis — vomiting of pregnant women. A stenosing ulcer of the gastric antrum can simulate excessive vomiting of pregnancy. Early toxico-sis is characterized by painful, almost constant nausea, aggravated by various odors, and drooling. In this case, vomiting occurs regardless of food, especially in the morning; abdominal pain, as a rule, is absent. Bleeding caused by peptic ulcer must be differentiated from that caused by erosive gastritis, Mallory — Weiss syndrome, stomach cancer, and bleeding from the respiratory tract.

Pregnancy has a beneficial effect on the course of peptic ulcer disease; 75–80 % of women experience remission of the disease, and it does not have a noticeable effect on its outcome. However, some patients may experience an exacerbation. This is most often observed in the first trimester of pregnancy (14.8 %), in the third one (10.2 %), 2–4 weeks before the due date or during early postpartum period. Uncomplicated peptic ulcer disease does not have a negative effect on fetal development.

Treatment includes adherence to generally accepted “regime” activities and diet, taking in usual therapeutic doses of adsorbent intestinal drugs (for example, dioctahedral smectite**).

If there is no effect, H₂-histamine receptor blockers are prescribed.

For severe pain caused by motor disorders, it is possible to prescribe papaverine derivatives (drotaverine** 40 mg 3–4 times a day, if the benefit to the mother outweighs the potential risk to the fetus) and stimulants of gastrointestinal motility (it is possible to use metoclopramide in II and III trimesters of pregnancy 5–10 mg 2–3 times a day). Bismuth tripotassium dicitrate** is contraindicated for pregnant women. Eradication therapy for *H. pylori* infection is not carried out in pregnant women.

7.1.2. Features of the course of ulcerative disease in elderly and senile people

In the development of gastroduodenal ulcers in elderly patients, in addition to *H. pylori* infection and the acid-peptic factor, atherosclerotic changes in gastric vessels, some underlying diseases (for example, chronic nonspecific lung diseases) that reduce the protective properties of the gastric mucosa, and the use of medications (primarily non-steroidal anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs) that have an ulcerogenic effect may also play a role.

Gastroduodenal ulcers in elderly and senile patients are localized mainly in the stomach (along the lesser curvature of the body or in the subcardial region), are sometimes very large in size, often occur with blurred and vague clinical symptoms, and are prone to the development of complications (primarily gastrointestinal bleeding). When ulcers in the stomach are detected in elderly patients, it is important to carry out a differential diagnosis with the infiltrative-ulcerative form of gastric cancer.

Gastroduodenal ulcers in elderly and senile people are characterized by slow scarring. Caution should be exercised when administering drug therapy, given the higher risk of side effects in elderly patients compared to young and middle-aged patients.

Criteria for assessing the quality of medical care

Quality criteria	Level of evidence	Grade of recommendations
EGD was performed	C	5
A biopsy was taken from the ulcer when it was localized in the stomach	C	5
A study of serum gastrin levels was performed in frequently relapsing (more than twice a year) course of peptic ulcer disease	C	5
Diagnostic tests aimed at identifying <i>H. pylori</i> were performed (¹³ C-breath urease test or rapid urease test (CLO test) or determination of <i>H. pylori</i> antigen in stool)	B	2
Eradication of <i>H. pylori</i> infection was carried out according to 1 st line regimens (PPI, clarithromycin** and amoxicillin**, quadruple therapy with bismuth tripotassium dicitrate**) or 2 nd line (quadruple therapy with bismuth tripotassium dicitrate** or triple therapy with #levofloxacin**)	B	2
Emergency EGD for ulcerative gastrointestinal bleeding was performed after adequate preparation, with anesthesia, in parallel with infusion-transfusion therapy, in a timely manner	A	1
Ulcerative gastroduodenal bleeding was stopped and/or its recurrence was prevented using endoscopic and/or drug hemostasis methods	A	1
Emergency endovascular or surgical intervention was performed if endoscopic hemostasis was ineffective or impossible	A	1
Emergency surgery was performed for perforation of a gastric and/or duodenal ulcer	B	2
Diagnostic studies aimed at identifying <i>H. pylori</i> were performed, eradication and maintenance therapy was carried out after surgical treatment	A	1

References / Литература

- Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus H.L. *Gastroenterology*. Philadelphia-London: Saunders Elsevier, 1968:420–65.
- Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
- Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
- Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):1005–12.
- Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина, 1987. [Vasilenko V.Kh., Grebenov A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer disease. Moscow: Meditsina, 1987. (In Russ.)].
- Lau J.Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: Incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102–13. DOI: 10.1159/000323958
- Заболеемость всего населения России в 2006 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2007:98. [Morbidity of the entire population of Russia. Statistical materials of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2007:98. (In Russ.)].
- Заболеемость всего населения России в 2018 г. Статистические материалы Минздрава России. М., 2018:101. [Morbidity of the entire population of Russia. Statistical materials of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2018:101. (In Russ.)].
- Hawkey C.J., Wight N.J. Clinician's manual on NSAIDs and gastrointestinal complications. London: Life Science Communications, 2001.
- Nagashima K., Tominaga K., Fukushi K., Kanamori A., Sasai T., Hiraishi H. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease. *JGH Open*. 2018;2(6):255–61. DOI: 10.1002/jgh3.12078
- Горбашко А.И. Диагностика и лечение кровопотери. Л., Медицина, 1982. [Gorbashko A.I. The diagnostics and treatment of the blood loss. Leningrad: Meditsina, 1982. (In Russ.)].

12. Heldwein W., Schreiner J., Pedrazzoli J., Lehnert P. Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? *Endoscopy*. 1989;21(6):258–62. DOI: 10.1055/s-2007-1010729
13. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода, желудка и кишечника. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus, stomach and intestines. Moscow: MEDpress-inform, 2009. (In Russ.)].
14. Tomizawa M., Shinozaki F., Hasegawa R., Shirai Y., Motoyoshi Y., Sugiyama T., et al. Low hemoglobin levels are associated with upper gastrointestinal bleeding. *Biomed Rep*. 2016;5(3):349–52. DOI: 10.3892/br.2016.727
15. Harewood G.C., McConnel J.P., Harrington J.J., Mahoney D.W., Ahlquist D.A. Detection of occult upper gastrointestinal bleeding: Performance differences in fecal occult blood tests. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):23–8. DOI: 10.4065/77.1.23
16. Baghdanian A.H., Baghdanian A.A., Puppala A.A., Tana M., Ohliger M.A. Imaging manifestations of peptic ulcer disease on computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018;39(2):183–92. DOI: 10.1053/j.sult.2017.12.002
17. Ecanow J.S., Gore R.M. Evaluating patients with left upper quadrant pain. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(6):1131–57. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.06.003
18. Thorsen K., Glomsaker T.B., von Meer A., Søreide K., Søreide J.A. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1329–35. DOI: 10.1007/s11605-011-1482-1
19. Ishiguro T., Kumagai Y., Baba H., Tajima Y., Imaizumi H., Suzuki O., et al. Predicting the amount of intraperitoneal fluid accumulation by computed tomography and its clinical use in patients with perforated peptic ulcer. *Int Surg*. 2014;99(6):824–9. DOI: 10.9738/INT-SURG-D-14-00109.1
20. Picone D., Rusignuolo R., Midiri F., Lo Casto A., Vernuccio F., Pinto F., et al. Imaging assessment of gastroduodenal perforations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016;37(1):16–22. DOI: 10.1053/j.sult.2015.10.006
21. Coppolino F., Gatta G., Di Grezia G., Reginelli A., Iacobellis F., Vallone G., et al. Gastrointestinal perforation: Ultrasonographic diagnosis. *Crit Ultrasound J*. 2013;5(Suppl 1):S4. DOI: 10.1186/2036-7902-5-S1-S4
22. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., Sung J., Hunt R.H., Martel M., et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101–13. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
23. Язвенные gastroduodenальные кровотечения. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. Воронеж, 2014:1–9. [Gastroduodenal ulcer bleeding. Clinical recommendations of Russian Society of Surgeons. Voronezh, 2014:1–9. (In Russ.)].
24. Jiang M., Chen P., Gao Q. Systematic review and network meta-analysis of upper gastrointestinal hemorrhage interventions. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(6):2477–91. DOI: 10.1159/000452515
25. Barkun A.N., Martel M., Toubouti Y., Rahme E., Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: A series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(4):786–99. DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.031
26. 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;71:1724–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
27. 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
28. Gisbert J.P., Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):848–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00528.x
29. Kim H. Diagnostic and treatment approaches for refractory ulcers. *Clin Endoscop*. 2015;48(4):285–90. DOI: 10.5946/ce.2015.48.4.285
30. Vomero M.D., Colpo E. Nutritional care in peptic ulcer. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(4):298–302. DOI: 10.1590/S0102-67202014000400017
31. Burget D.W., Chiverton K.D., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990;99(2):345–51. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91015-x
32. Scally B., Emberson J.R., Spata E., Reith C., Davies K., Halls H., et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: A meta-analysis of randomized trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231–41. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2
33. Poinard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(7):661–5.
34. Hu Z.H., Shi A.M., Hu D.M., Bao J.J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(1):11–9. DOI: 10.4103/1319-3767.199117
35. Terano A., Arakawa Y., Sugiyama H., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):690–3. DOI: 10.1007/s00535-007-2076-2
36. Song K.H., Lee J.C., Fan D.M., Ge Z.Z., Ji F., Chen M.H., et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: A randomized double-blind, multinational comparative study. *Digestion*. 2011;84(3):221–9. DOI: 10.1159/000329353
37. 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
38. Wong C.S., Chia C.F., Lee H.C., Wei P.L., Ma H.P., Tsai S.H., 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. DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.046
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
40. 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;24(2):e12565. DOI: 10.1111/hel.12565

41. 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
42. Nysen 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 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372
43. 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
44. 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
45. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2
46. 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(7):868–77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x
47. 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
48. 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(4):e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162
49. 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
50. Shinozaki S., Kobayashi Y., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Lefor A.K., et al. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
56. 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
57. 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. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90095-g
58. 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
59. Минущкин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В., Иванова Е.И., Шулешова А.Г. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;5:67–9. [Minushkin O.N., Zverkov I.V., Volodin D.V., Ivanova E.I., Shuleshova A.G. The efficacy of the preparation “Pylobact AM” in the eradication therapy of duodenal ulcer. *Vrach*. 2008;5:67–9. (In Russ.).]
60. 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 Journal of Meta-Analysis*. 2015;3(2):97–117. DOI: 10.13105/wjma.v3.i2.97
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. 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
67. 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
68. 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-2020-043054
69. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children.

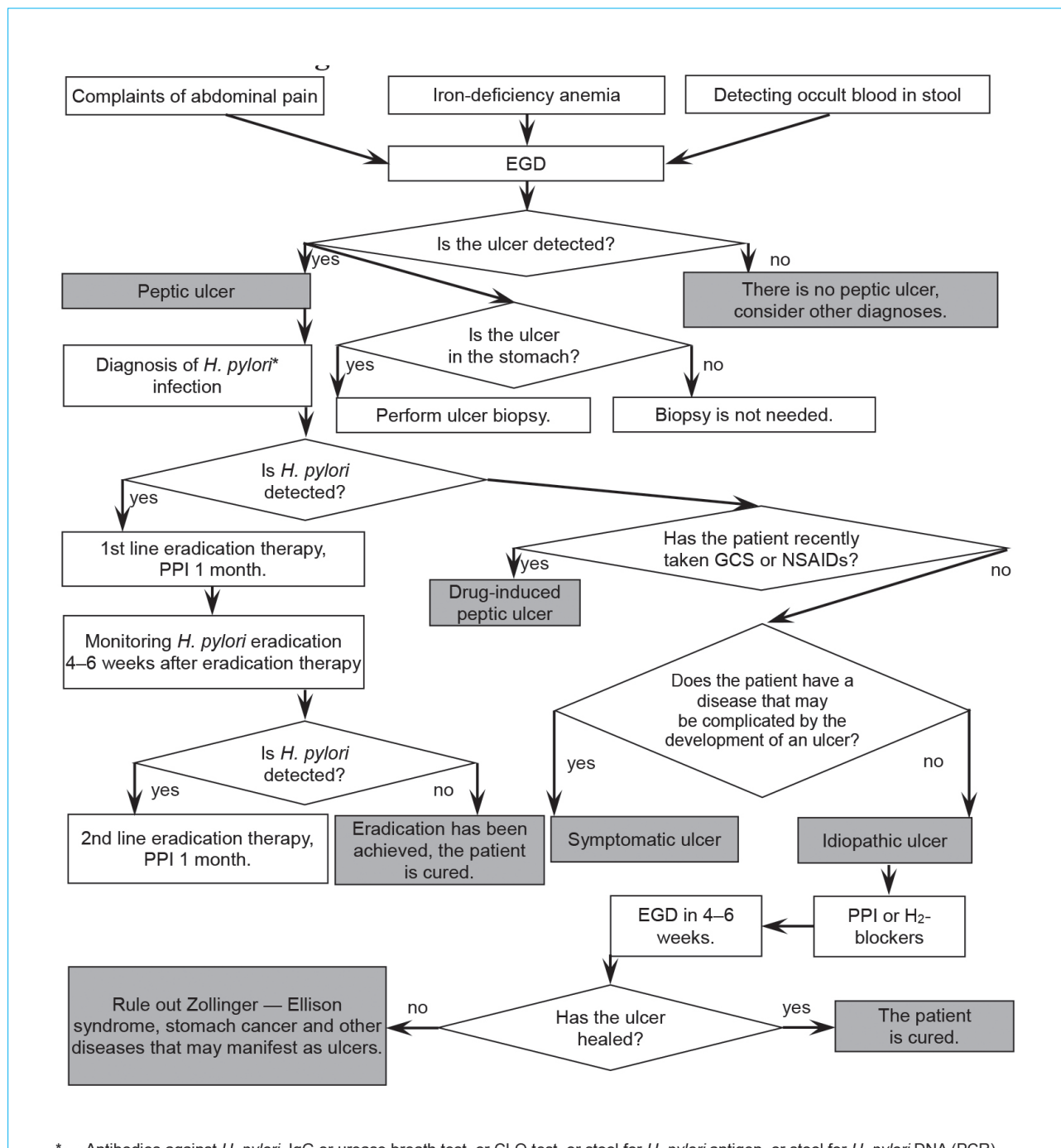
- Cochrane Database Syst Rev. 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
70. Cárdenas P.A., Garcés D., Prado-Vivar B., Flores N., Fornasini M., Cohen H., et al. Effect of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(7):1365–72. DOI: 10.1007/s10096-020-03854-3
 71. Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., Nejari F., Berraida 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
 72. Martin R., Langella P. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. *Front Microbiol*. 2019;10:1047. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01047
 73. Shenderov B.A. Metabiotics: Novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
 74. Parth K., Prudhivi R., Palatheeya S., Abbas S.K., Varsha K., Niharika B.V., et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Inter*. 2021;33(52B):151–9.
 75. Toewas L., George A.T., Peter J.V., Kirubakaran R., Fontes L.E.S., Ezekiel J.P.B., et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD008687. DOI: 10.1002/14651858.CD008687.pub2
 76. Евсеев М.А., Клишин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(3):55–62. [Evseev M.A., Klishin I.M. The effectiveness of the antisecretory therapy with proton pump inhibitors in gastroduodenal ulcer bleeding. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(3):55–62. (In Russ.)].
 77. Syam A.F., Setiawati A. Safety and efficacy of lansoprazole injection in upper gastrointestinal bleeding: A post-marketing surveillance conducted in Indonesia. *Acta Med Indones*. 2013;45(2):123–9.
 78. Barkun A., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805–22. DOI: 10.7326/M19-1795
 79. Tarasconi A., Cocolini F., Biffl W.L., Tomasoni M., Ansaloni L., Picetti E., et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:3. DOI: 10.1186/s13017-019-0283-9
 80. Sung J.J.Y., Chiu P.W.Y., Chan F.K.L., Lau J.Y., Goh K.L., Ho L.H., et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2018;67(10):1757–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276
 81. Elmunzer B.J., Young S.D., Inadoni J.M., Schoenfeld P., Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2625–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02070.x
 82. Satoh K., Yoshino J., Akamatsu T., Itoh T., Kato M., Kamada T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):177–94. DOI: 10.1007/s00535-016-1166-4
 83. Gurusamy K.S., Pallari E. Medical versus surgical treatment for refractory or recurrent peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD011523. DOI: 10.1002/14651858.CD011523.pub2
 84. Прободная язва у взрослых. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. М.: МЗ РФ, 2016. [The perforated ulcer in adults. Clinical recommendations of Russian Society of Surgeons. Moscow: The Ministry of Health of Russian Federation, 2016. (In Russ.)].
 85. Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Кочуков В.П., Конейкин А.А., Натальский А.А., Богомолов А.Ю. Хирургия осложненной язвенной болезни. Воронеж: Проспект, 2015. [Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Kochukov V.P., Konevkin A.A., Natalskiy A.A., Bogomolov A.Yu. The surgery of complicated peptic ulcer disease. Voronezh: Prospekt Publ., 2016. (In Russ.)].
 86. Chatten K., Pursell H., Banerjee A.K., Soteriadou S., Ang Y. Glasgow Blatchford Score and risk stratifications in acute upper gastrointestinal bleed: Can we extend this to 2 for urgent outpatient management? *Clin Med (London)*. 2018;18(2):118–22. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-118
 87. Farrar F.C. Management of acute gastrointestinal bleeding. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):55–66. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.005
 88. Leontiadis G.I., Molloy-Bland M., Moayyedi P., Howden C.W. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):331–45. DOI: 10.1038/ajg.2012.451
 89. Møller M.H., Adamsen S., Thomsen R.W., Møller A.M. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: A systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7–8):785–805. DOI: 10.3109/003655210.03783320
 90. Morris D.L., Hawker P.C., Brearley S., Simms M., Dykes P.W., Keighley M.R. Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: Prospective randomized trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6426):1277–80. DOI: 10.1136/bmj.288.6426.1277
 91. Lagoo J., Pappas T.N., Perez A. A relic or still relevant: The narrowing role for vagotomy in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Surg*. 2014;207(1):120–6. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.012
 92. Søreide K., Thorsen K., Harrison E.M., Bingener J., Møller M.H., Ohene-Yeboah M., et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;386(10000):1288–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7
 93. Tomtitchong P., Siribumrungwong B., Vilaichone R.K., Kasetsuwan P., Matsukura N., Chaikunapruk N. Systematic review and meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Helicobacter*. 2012;17(2):148–52. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00928.x
 94. Sharma V.K., Sahai A.V., Corder F.A., Howden C.W. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(12):1939–47. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01134.x
 95. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии. *Consilium medicum*. 2004;(1):6–11. [Mayev I.V., Samsonov A.A. Duodenal peptic ulcer: Various approaches to modern conservative therapy. *Consilium medicum*. 2004;(1):6–11. (In Russ.)].
 96. Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. [Burkov S.G. Diseases of the digestive system in pregnant women. Moscow: KRON-PRESS Publ., 1996. (In Russ.)]. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7404-5859
 97. Cappell M.S. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(1):123–79. DOI: 10.1016/s0889-8553(02)00137-1

Appendix A. Reference materials, including compliance with indications for use and contraindications, methods of use and doses of drugs, instructions for use of the drug

These clinical recommendations have been developed taking into account the following regulatory documents:

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 12, 2012 No. 906н “On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the field of gastroenterology”.
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No. 203н “On approval of criteria for assessing the quality of medical care”.
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 10, 2021 No. 611н “On approval of the standard of medical care for adults with peptic ulcer disease (diagnosis and treatment)”.

Appendix B. Doctor's action algorithm



Appendix C. Information for a patient

The main factor causing peptic ulcer disease is currently recognized as a microorganism called *Helicobacter pylori*. Therefore, every patient diagnosed with a peptic ulcer should be examined for the presence of this infection. If it is confirmed, it is necessary to carry out treatment aimed at destroying these bacteria (eradication), followed by monitoring after 4–6 weeks. If the first course of eradication is ineffective, a second course of therapy should be carried out with a different drug regimen. It is important to adhere to treatment and strictly monitor medication intake. A patient with a peptic ulcer must follow a diet (frequent, small meals, chemically, mechanically and thermally gentle food), and be very careful when taking drugs that have a damaging effect on the mucous membrane of the stomach and duodenum (acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs). If it is necessary to take them, a mandatory “cover” of drugs that protect the mucous membrane of the stomach and duodenum is recommended.

Appendix D. Rating scales, questionnaires and other assessment tools for the patient's condition given in clinical guidelines

Appendix D1. Severity of blood loss (Gorbashko A.I., 1982)

Blood loss rate	Degree of blood loss		
	mild	average	severe
Red blood cell count	$> 3.5 \times 10^{12}/L$	$2.5-3.5 \times 10^{12}/L$	$< 2.5 \times 10^{12}/L$
Hemoglobin level, g/L	> 100	83–100	< 83
Pulse rate per minute	< 80	80–100	> 100
Systolic blood pressure (mmHg)	> 110	110–90	< 90
Hematocrit number, %	> 30	25–30	< 25
Deficiency of globular volume, % of the expected	≤ 20	20–30	≥ 30

Appendix D2. ACS (American College of Surgeons) blood loss severity scale

Parameter	Class 1 “Mild blood loss”	Class 2 “Moderate blood loss”	Class 3 “Moderately severe blood loss”	Class 4 “Severe blood loss”
Approximate blood loss, mL (% of total blood volume)	< 750 ($< 15\%$)	750–1000 (15–30 %)	1500–2000 (30–40 %)	> 2000 ($> 40\%$)
Heart rate (bpm)	N	N / ↑	↑	↑ / ↑↑
Blood pressure	N	N	N / ↓	↓↓
Pulse pressure	N	↓	↓	↓
Capillary refill time (“spot symptom”)	N	↑	↑	↑↑
Breathing rate	N	N	N / ↑	↑
Diuresis (mL/hour)	N	N	↓	↓↓
Glasgow Coma Scale	N	N	↓	↓
Base excess (BE), mmol/L	0–2	–2–6	–6–10	less than – 10
Requirement for blood components	Observation	Possible	Necessary	Massive blood loss protocol

Note. N – norm; ↑ – increase; ↓ – decrease; ↑↑ – significant increase; ↓↓ – significant decrease.

Appendix D3. AIMS65 scale

Feature	Value	Points
Albumin (g/dL)	< 3.0	1
INR	> 1.5	1
Mental status	Modified	1
Age	> 65	1
Systolic blood pressure	< 90	1

In the absence of the above risks, in-hospital mortality is 0.3 % compared to 31.8 % in patients with a score of 5.

Appendix D4. Glasgow-Blatchford bleeding score (2000)

Signs of risk on admission	Points
<i>Blood urea, mmol/L</i>	
6.5–7.9	2
8.0–9.9	3
10.0–24.9	4
≥ 25.0	6
<i>Hemoglobin in men, g/L</i>	
120–129	1
100–119	3
< 100	6
<i>Hemoglobin in women, g/L</i>	
100–119	1
< 100	6
<i>Systolic blood pressure (mm Hg)</i>	
100–109	1
90–99	2
< 90	3
<i>Other signs</i>	
Pulse ≥ 100 per minute	1
Presence of melena	1
Loss of consciousness	2
Presence of liver diseases	2
Heart failure	2

Scores > 6 are associated with more than twice the risk of requiring endoscopic, endovascular, or surgical intervention.

Appendix D5. Endoscopic classification of the source of ulcerative bleeding according to J. Forrest (1974)

- F1 – bleeding from the ulcer continues at the time of endoscopic examination:
 - F1a – ongoing jet erosive bleeding, often pulsating;
 - F1b – ongoing bleeding, in the form of diffuse seepage/leakage of blood (usually from small capillaries).
- F2 – at the time of endoscopic examination, bleeding from the ulcer had stopped; at the bottom of the ulcerative defect, stigmas (traces) of previous bleeding are visible:

- F2a — at the bottom of the ulcer, a naked (clearly visible) large thrombosed vessel is determined, usually in the form of a grayish-pink column;
- F2b — at the bottom of the ulcer, a fixed thrombus-clot is detected, which cannot be washed away/removed with a directed stream of liquid through an endoscope;
- F2c — at the bottom of the ulcer, colored (red, burgundy-brown, black) flat pinpoint spots are identified, which are small thrombosed vessels.
- F3 — at the time of endoscopic examination, bleeding from the ulcer had stopped; at the bottom of the ulcerative defect, which served as the source of the bleeding, no stigmas (traces) of this bleeding were found (the ulcerative crater is covered with “pure” fibrin).

Appendix D6. Rockall Risk Scoring System* (1996)

Parameter	Points			
	0	1	2	3
Age (years)	< 60	60–79	≥ 80	
Shock	No shock	Tachycardia	Hypotension	
Heart rate (bpm)	< 100	≥ 100	—	
Systolic BP	≥ 100 mmHg	≥ 100	< 100 mmHg	
Comorbidities	Absent	—	IHD, heart failure, other “serious” diseases	Renal, liver failure, disseminated malignant tumors
Diagnosis	Mallory – Weiss syndrome or absence of lesions and stigmata of the gastrointestinal tract	All other diagnoses	Malignant tumors of the upper digestive tract	—
Stigma of recent gastrointestinal bleeding	Absent or there are dark spots at the bottom of the ulcer	—	Blood in the upper digestive tract, fixed clot, visible vessel, or streak bleeding	—

Note: * System for assessing the risk of recurrence of gastrointestinal bleeding and the likelihood of death in patients with bleeding from the upper digestive tract. Total score: 0–2 — minimal risk of relapse (< 6 %), mortality is < 2 %; 3–7 — high risk of relapse (< 40 %, mortality is < 40 %; ≥ 8 — patients in critical condition, risk of relapse is ≥ 40 %, mortality is ≥ 40 %.

Information about the authors who took part at the working group on the preparation of clinical recommendations

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

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

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

Сведения об авторах, входивших в состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций

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

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

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkov@kkmx.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery with an Endoscopy Course, St. Petersburg State Paediatric Medical University.
Contact information: korolevmp@yandex.ru;
119014, St. Petersburg, Liteiny ave., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastro-enterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Sergey G. Bourkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Polyclinic No. 3 of the Presidential Administration of Russian Federation.
Contact information: bourk@mail.ru;
119090, Moscow, Grokholsky lane, 31.

Alexander A. Derinov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: aleksandr.derinov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
<https://orcid.org/0000-0001-9449-5945>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Королёв Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: korolevmp@yandex.ru;
119014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

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, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Бурков Сергей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача, ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации.
Контактная информация: bourk@mail.ru;
119090, г. Москва, Грохольский пер., 31.

Деринов Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: aleksandr.derinov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
<https://orcid.org/0000-0001-9449-5945>

Sergey K. Efetov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine named after. N.V. Sklifosovsky, Head of Surgical Department No. 2, University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: efetov@mail.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2–4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiology Centre.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, 2st Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Alexander V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Rostov State Medical University.
Contact information: tkachev@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ефетов Сергей Константинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий хирургическим отделением № 2 Университетской клинической больницы № 4, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: efetov@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2–4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии, гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: efedo@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Arkady A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

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

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: efedo@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

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

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Submitted: 31.10.2023 Accepted: 01.12.2023 Published: 30.04.2024
Поступила: 31.10.2023 Принята: 01.12.2023 Опубликовано: 30.04.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Сеченовский Университет и Ижевский радиозавод заключили соглашение о разработке и производстве отечественного прибора для диагностики избыточного бактериального роста

16 декабря 2023 г. Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, референсный центр по микробиоте Сеченовского Университета Минздрава РФ и Научное сообщество по изучению микробиома человека (НСОИМ) выступили организаторами конференции «Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей». В мероприятии приняли участие главные внештатные гастроэнтерологи федеральных округов РФ, ведущие российские эксперты в области гастроэнтерологии, главный внештатный гериатр Минздрава РФ, представители индустриального общества (рис.).

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) представляет собой состояние, которое характеризуется повышенным количеством и/или нарушением состава микробиоты в тонкой кишке,

проявляющееся развитием системного воспаления, нарушением целостности кишечного эпителиального барьера и мальабсорбцией.

СИБР встречается чаще у женщин, и его выявляемость повышается с возрастом. В недавнем систематическом обзоре была продемонстрирована высокая распространенность СИБР среди пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Осложнения СИБР являются предикторами высокой смертности у пожилых людей и долгожителей.

Основной и самый распространенный метод диагностики СИБР — неинвазивный водородный дыхательный тест. В настоящее время крайне необходимы приборы российского производства для диагностики данного состояния. Их наличие окажет существенное влияние на повышение уровня оказываемой медицинской помощи населению РФ.



Рисунок. Участники Экспертного совета, посвященного обсуждению синдрома избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей, 16 декабря 2023 г.

Figure. Participants of the Expert Council dedicated to discussing bacterial overgrowth syndrome in the practice of doctors of various specialties, December 16, 2023.

Именно для этих целей в рамках реализации государственной программы академического стратегического лидерства «Приоритет-2030», национального проекта «Наука и университеты» и стратегического проекта «Сеть развития лучших практик в медицине, науке и образовании» Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ и акционерное общество «Ижевский радиозавод» подписали соглашение о взаимовыгодном сотрудничестве и бизнес-партнерстве. Согласно документу стороны будут разрабатывать и производить инновационное отечественное медоборудование.

Первым совместным продуктом станет прибор для неинвазивного исследования СИБР Gastro One. Со стороны Сеченовского Университета соглашение подписал ректор Первого МГМУ академик РАН Петр Глыбочко, со стороны партнера — первый заместитель генерального директора Рустам Шихиев. Разработка прибора Gastro One осуществляется Инновационной научной школой Сеченовского Университета под руководством директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии академика РАН Владимира Ивашкина.



Sechenov University and Izhevsk Radio Plant Entered into an Agreement on the Development and Production of a Domestic Device for Diagnosing Bacterial Overgrowth

On December 16, 2023, the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, the Reference Center for Microbiota of the Sechenov University of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Scientific Community for the Study of the Human Microbiome (NSOIM) organized the conference “Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome in the Clinical Practice”. The event was attended by the Main Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation Vladimir Ivashkin, the Chief Freelance Geriatrician of the Ministry of Health of the Russian Federation Olga Tkacheva, opinion leaders in the field of gastroenterology, and representatives of the industrial society (Fig.).

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is a disease characterized by an increased amount

and/or violation of the microbiota in the small intestine, manifested by the development of systemic inflammation, disruption of the integrity of the intestinal epithelial barrier and malabsorption.

SIBO occurs more often in women, and the frequency of its detection increases with age. A recent systematic review demonstrated the high prevalence of SIBO among patients with chronic non-communicable diseases. Complications of SIBO are predictors of high mortality in the elderly and centenarians.

The main and most common method of diagnosing SIBO is a non-invasive hydrogen breath test. Currently, Russian-made devices are urgently needed to diagnose this condition. For these purposes within the framework of the implementation of the state program of academic strategic leadership “Priority 2030”, the national project



Figure. Participants of the Expert Council dedicated to discussing bacterial overgrowth syndrome in the practice of doctors of various specialties, December 16, 2023.

Рисунок. Участники Экспертного совета, посвященного обсуждению синдрома избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей, 16 декабря 2023 г.

“Science and Universities” and the strategic project “Network for the Development of best Practices in Medicine, Science and Education” I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation and Izhevsk Radio Plant have entered into an agreement on the mutually beneficial cooperation and a business partnership. According to the document, the partners will develop and produce innovative domestic medical equipment. The first product will be the *Gastro One* device for non-invasive diagnosis of SIBO. Their presence will make a significant contribution to improving the medical care provided to the population of the Russian Federation.

On the part of Sechenov University, the agreement was signed by the rector of the Sechenov University — Academician of the Russian Academy of Sciences Pyotr Glybochko, on the part of the partner — First Deputy General Director Rustam Shikhiev. The development of the *Gastro One* device is carried out by the Innovative Scientific School of Sechenov University under the guidance of the Director of the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation Vladimir Ivashkin.