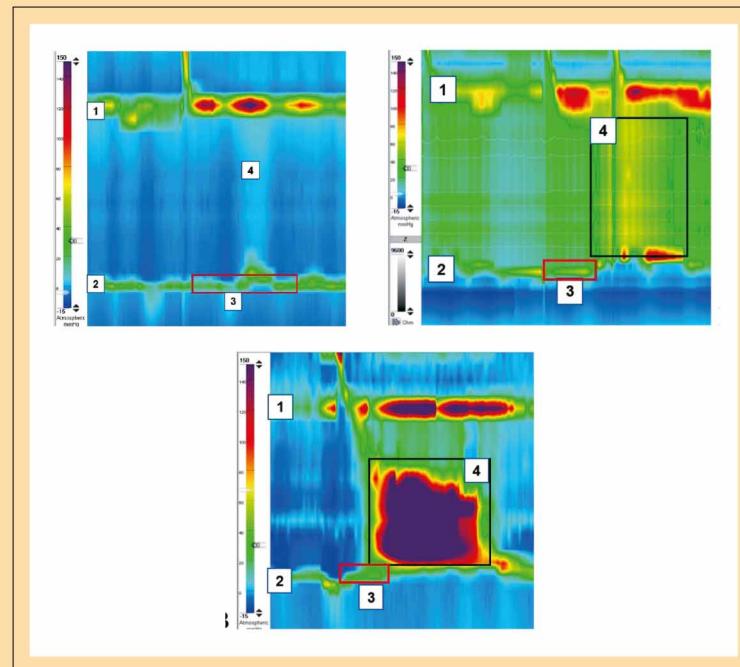




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Манометрия пищевода высокого разрешения у пациентов с ахалазией кардии: искусственный интеллект для оптимизации дифференциальной диагностики ахалазии кардии.

Пояснения на с. 32–39

High-resolution esophageal manometry in patients with esophageal achalasia: artificial intelligence model for the differential diagnosis of achalasia. See pp. 32–39

Основан в 1993 году

**ISSN:** 1382-4376 (Print)

**ISSN:** 2658-6673 (Online)

Учредитель:

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

Изатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,  
Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:  
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Предфикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале  
находится в Интернете  
на сайте [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)

Редакция: [editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)  
127282, Москва,  
Студёный проезд, 4-2-37  
+79031926919

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

Материалы журнала распро-  
страняются по лицензии  
Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-  
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография  
ООО «Печатный Дом», 127550,  
Москва, ул. Прянишникова,  
д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

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

Подписано в печать: 31.10.2024

«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](http://www.gastro.ru).

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

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

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

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

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

## Главный редактор

**Ивашин 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

**Ивашин 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 Грачевич** — д.м.н., профессор, Национальный 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 Нулаттинович** — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

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

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

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

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 Габриэль** — 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](http://www.gastro.ru)

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

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal is available on the website [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)

Editorial office;

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

127282, Moscow,

Studenyy passage, 4-2-37

+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed

under Creative Commons

Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 License.

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

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, 2024

Signed to print: 31.10.2024

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](http://www.gastro.ru).

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

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

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

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

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

## ***Editor-in-chief***

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

## ***Deputy Editors-in-chief***

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

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

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

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

## ***Executive Editor***

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

## Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Содержание

### Обзоры

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran

Genetics of Inflammatory Bowel Disease:

Current Understanding and Future Directions ..... 7

### Оригинальные исследования

Каштанов А.Д., Стецук Е.О., Дыдыкин С.С., Кытъко О.В., Трунин Е.М., Алешикина О.Ю.,  
Лаврентьева А.Н., Андреева А.Н., Алексеева Д.С., Муратова А.А., Харина А.Ю., Татаркин В.В.,  
Соколова А.С., Филатов В.Н., Самодова И.Л., Макеева Е.А., Пекельдина Е.С., Капитонова М.Ю.,  
Бикбаева Т.С., Полковова И.А., Волель Б.А., Литвинова Т.М., Дудник Е.Н., Киреева Н.В.,  
Ивашкин К.В., Васильев Ю.Л.

Иновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта  
с использованием интерактивных анатомических столов ..... 17

Сторонова О.А., Каневский Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т

Собственный опыт применения технологий искусственного интеллекта

в диагностике ахалазии кардии ..... 32

Богомолов П.О., Шуб Н.А., Гасилова Н.А., Белякова А.А., Лиджиева Ц.Г., Кондрашева Е.А.,  
Барсукова Н.А., Арапова М.В., Исаева Е.А., Коблов С.В., Калашников М.В., Кузьмина О.С.,  
Демьянов А.Ю., Буеверов А.О., Маев И.В.

Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива  
хронического гепатита D после завершения терапии булевиртидом ..... 40

Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Мамиева З.А. от лица участников SAGA

Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния

*Bifidobacterium longum longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов  
с синдромом раздраженного кишечника (SAGA) ..... 47

Голощапов О.В., Бейнарович А.В., Чухловин А.Б., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Бакин Е.А.,  
Голубовская И.К., Венцловайт Н.Д., Юдинцева О.С., Горчакова М.В., Карев В.Е., Кучер М.А.,  
Суворова М.А., Светкина Е.В., Родионов Г.Г., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.  
Основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические механизмы трансплантации  
фекальной микробиоты ..... 59

Ефетов С.К., Семченко Б.С., Рычкова А.К.

Новая техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам  
при малоинвазивном хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки

с D3-лимфодиссекцией. Методика и первые результаты ..... 75

### Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Трухманов А.С., Румянцева Д.Е.

Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:

от патогенеза к современным возможностям терапии ..... 83

### Клинические наблюдения

Лавренюк А.А., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Тихонов И.Н., Мокрышева Н.Г.

Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени  
(клинические наблюдения) ..... 93

Гусева А.К., Сергеева О.Н., Некрасова Т.П., Имаралиев О.Т., Охлобыстин А.В., Широкова Е.Н.,  
Островская А.С., Жаркова М.С., Черенда А.С., Ивашкин В.Т.

Сложности диагностики внутрипеченочного холангiolитиаза у пациента 39 лет ..... 102

### Клинические рекомендации

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И.,

Лапина Т.Л., Параксекова А.В., Андреев Д.Н., Алексеева О.П., Алексенко С.А., Барановский А.Ю.,

Зайратяни О.В., Зольникова О.Ю., Дронова О.Б., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В.,

Кучеряевый Ю.А., Маммаев С.Н., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е.,

Сайфутдинов Р.Г., Сторонова О.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А.

Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

(Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского  
общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний,  
Научного сообщества по изучению микробиома человека) ..... 111

## Contents

### Reviews

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran Genetics of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding and Future Directions .....	7
---	---

### Original articles

Kashtanov A.D., Stecyk E.O., Dydykin S.S., Kytko O.V., Trunin E.M., Aleshkina O.Yu., Lavrent'eva A.N., Andreeva A.N., Alekseeva D.S., Muratova A.A., Kharina A.Yu., Tatarkin V.V., Sokolova A.S., Filatov V.N., Samodova I.L., Makeeva E.A., Pekeldina E.S., Kapitonova M.Yu., Bikbaeva T.S., Polkovova I.A., Volel B.A., Litvinova T.M., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Ivashkin K.V., Vasil'ev Yu.L. Innovations in Medical Education in Gastrointestinal Surgery Using Interactive Anatomical Tables .....	17
Storonova O.A., Kanevskii N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Own Experience in the Use of Artificial Intelligence Technologies in the Diagnosis of Esophageal Achalasia .....	32
Bogomolov P.O., Shub N.A., Gasilova N.A., Belyakova A.A., Lidzhieva C.G., Kondrashova E.A., Barsukova N.A., Arapova M.V., Isaeva E.A., Koblov S.V., Kalashnikov M.V., Kuzmina O.S., Demyanov A.Yu., Bueverov A.O., Maev I.V. Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy .....	40
Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Mamieva Z.A. on behalf of SAGA participants Effects of <i>Bifidobacterium longum longum</i> 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA .....	47
Goloschapov O.V., Beynarovich A.V., Chukhlovin A.B., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., Bakin E.A., Golubovskaya I.K., Ventslovayte N.D., Yudintseva O.S., Gorchakova M.V., Karev V.E., Kucher M.A., Svorova M.A., Svetkina E.V., Rodionov G.G., Gostev V.V., Sidorenko S.V., Moiseev I.S., Kulagin A.D. Basic Molecular Biology, Metabolic and Immunological Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation .....	59
Efetov S.K., Semchenko B.S., Rychkova A.K. Primary Retroperitoneal Approach to the Superior Mesenteric Vessels in Minimally Invasive Surgical Treatment of Right Colon Cancer with D3 Lymph Node Dissection. Technique and First Short-Term Outcomes .....	75

### National college of gastroenterology, hepatology

Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies .....	83
---	----

### Clinical cases

Lavreniuk A.A., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Eremkina A.K., Tikhonov I.N., Mokrysheva N.G. Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations) .....	93
---	----

Guseva A.K., Sergeeva O.N., Nekrasova T.P., Imaraliev O.T., Okhlobystin A.V., Shirokova E.N., Ostrovskaia A.S., Zharkova M.S., Cherenda A.S., Ivashkin V.T. Challenges in Diagnosing Intrahepatic Cholangiolithiasis in a 39-year-old Patient .....	102
---	-----

### Clinical guidelines

Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Lapina T.L., Paraskevova A.V., Andreev D.N., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zayratyants O.V., Zolnikova O.Yu., Dronova O.B., Kliaritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Kucheryavy Yu.A., Rumyantseva D.E., Mammaev S.N., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Saifutdinov R.G., Storonova O.A., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research) .....	111
---	-----



# Genetics of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding and Future Directions

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran\*

*Human Cytogenetics and Genomics Laboratory, Faculty of Allied Health Sciences, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India*

**Aim:** to present literature data on the genetic underpinnings of inflammatory bowel disease (IBD), focusing on key genetic variants such as NOD2, ATG16L1, and IL23R; The objective of this was to understand how these genetic factors contribute to immune dysregulation, epithelial barrier dysfunction, and mucosal homeostasis in IBD.

**Key points.** IBD, encompassing Crohn's disease and ulcerative colitis, is intricately shaped by a nexus of genetic and environmental factors, and its global prevalence is increasing. Genetic research has identified pivotal variants — NOD2, ATG16L1, and IL23R — linked to IBD, influencing key pathways, such as autophagy, interleukin signaling, and bacterial management. These genetic variants, integral to IBD's etiology of IBD, have functional significance because they perturb immune regulation, compromise epithelial barrier integrity, and disrupt mucosal homeostasis, collectively contributing to intestinal inflammation through diverse mechanisms. Early detection of IBD is paramount for arresting disease progression and underscoring the importance of prognostic testing and genetic screening, especially in cases with familial predispositions or very early onset IBD. Additionally, the use of certain IBD medications, such as corticosteroids, azathioprine, and infliximab, may have implications for male fertility, necessitating a nuanced understanding of these potential effects for informed decision-making in IBD management. This comprehensive understanding of the genetic landscape, functional implications, and diagnostic strategies is vital for advancing personalized treatments and improving outcomes in individuals with IBD.

**Conclusion.** IBD is a complex gastrointestinal disorder influenced by a combination of genetic and environmental factors. Genetic variants, including NOD2, ATG16L1, and IL23R, contribute to dysregulation of immune responses, epithelial barrier function, and mucosal homeostasis. While progress has been made in understanding the genetic landscape of IBD, ongoing research is needed to elucidate the functional consequences of these variants, identify causal genes, and explore gene-environment interactions. This deeper understanding holds the potential for more precise diagnostics and personalized treatments, ultimately improving outcomes in individuals living with IBD.

**Keywords:** genetics, knowledge gap, genetic predisposition

**Acknowledgment:** the authors thank the Chettinad Academy of Research and Education for their constant support and encouragement.

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

**For citation:** Chandra Sekar P.K., Veerabathiran R. Genetics of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding and Future Directions. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-7-16>

## Генетика воспалительных заболеваний кишечника: современные представления и направления будущих исследований

П.К. Чандра Секар, Р. Вирабатиран\*

*Лаборатория цитогенетики и геномики человека, Академия исследований и образования Четтинада, Келамбаккам, Тамил-Наду, Индия*

**Цель:** изучение генетических основ воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), уделяя особое внимание ключевым генетическим вариантам, таким как NOD2, ATG16L1 и IL23R. Задачей обзора было сформулировать, как данные генетические факторы способствуют нарушению иммунной регуляции, дисфункции эпителиального барьера и гомеостазу слизистой оболочки при ВЗК.

**Основные положения.** ВЗК, включающие болезнь Крона и язвенный колит, формируются под сложным влиянием генетических и экологических факторов, и распространенность данной группы патологий растет во всем мире. Генетические исследования выявили основные варианты — NOD2, ATG16L1 и IL23R, — связанные с ВЗК, влияющие на ключевые пути, такие как аутофагия, сигнализация интерлейкинов и борьба с бактериями. Эти генетические варианты, являющиеся неотъемлемой частью этиологии ВЗК, имеют функциональное значение, поскольку они нарушают иммунную регуляцию, ставят под угрозу целостность эпителиального барьера и нарушают гомеостаз слизистой оболочки, в совокупности способствуя воспалению кишечника посредством различных механизмов. Раннее выявление ВЗК имеет первостепенное значение для остановки

прогрессирования заболевания и подчеркивает важность прогностического тестирования и генетического скрининга, особенно в случаях семейной предрасположенности или очень раннего начала ВЗК. Кроме того, применение некоторых препаратов для лечения ВЗК, таких как кортикоиды, азатиоприн и инфликсимаб, может иметь последствия для мужской fertильности, что требует детального понимания этих потенциальных эффектов для принятия обоснованных решений при лечении ВЗК. Такое всестороннее понимание генетического ландшафта, функциональных последствий и диагностических стратегий имеет решающее значение для разработки персонализированных методов лечения и улучшения результатов лечения людей с ВЗК. Несмотря на достигнутый прогресс в понимании генетического ландшафта ВЗК, необходимы дальнейшие исследования для выяснения функциональных последствий этих вариантов, выявления причинных генов и изучения взаимодействия генов и окружающей среды.

**Заключение.** ВЗК — это группа сложных желудочно-кишечных расстройств, на которые оказывает влияние сочетание генетических и экологических факторов. Генетические варианты, включая NOD2, ATG16L1 и IL23R, способствуют нарушению регуляции иммунных реакций, эпителиальной барьерной функции и гомеостаза слизистой оболочки. Это более глубокое понимание открывает возможности для более точной диагностики и персонализированного лечения, что в итоге улучшает результаты лечения пациентов, страдающих ВЗК.

**Ключевые слова:** генетика, пробел в знаниях, генетическая предрасположенность

**Благодарности:** авторы благодарят Академию исследований и образования г. Ченнаи за поддержку и поощрение.

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

**Для цитирования:** Чандра Секар П.К., Вирабатиран Р. Генетика воспалительных заболеваний кишечника: современное понимание и будущие направления. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-7-16>

## Introduction

A cluster of chronic inflammatory disorders predominantly affecting the gastrointestinal tract comprises inflammatory bowel disease (IBD) [1]. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the two primary subcategories of this comprehensive classification. Although they share certain clinical characteristics, these conditions display unique attributes that are influenced by a complex interplay of genetic and environmental factors [2]. As a subtype of IBD, Crohn's disease exerts a broad-ranging effect on the gastrointestinal tract, extending from the mouth to the anus, and frequently involves deep penetration into the intestinal wall. It manifests as inflammation, ulcers, and the potential for complications such as strictures and fistulas [3]. Conversely, ulcerative colitis primarily targets the colon and rectum, marked by inflammation and ulcers in the colon mucosal lining, resulting in symptoms such as diarrhea, rectal bleeding, and abdominal pain [4].

According to recent studies, the prevalence of IBD is rapidly increasing worldwide, particularly in Western countries and newly industrialized countries in Africa, Asia, South America, and other regions. For example, In Italy, the estimated prevalence of IBD increased from 80.9 per 100,000 people in 1990 to 93.8 per 100,000 people in 2017 [5]. Globally, IBD accounted for 3.32 million estimated cases in 1990 and 4.90 million cases in 2019, corresponding to an increase of 47.45 % between 1990 and 2019 [6]. The age-standardized prevalence rate of IBD in the most populous country, China, is 136.2 per 100,000 [7]. According to the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA), 10 million people worldwide live with

IBD, although this number may be higher [8]. By 2030, it is predicted that over 7 million individuals in Europe and the US will have IBD [9].

Numerous studies have explored the incidence of IBD in India. A study conducted in Mumbai discovered that the incidence density of IBD was 3/1000 in the initial 10 years, 3.3/1000 between 10–20 years, and 7/1000 beyond 20 years, ultimately leading to an overall prevalence of 2.8 % [10]. In 2017, a different study documented a prevalence rate of 42.8 UC patients per 100,000 individuals [11]. A more recent 2023 study indicated that the prevalence of IBD in India was 5.4 %, with 2.2 % of cases being UC and 3.2 % being CD [12]. Additionally, a review article published in 2022 highlighted that IBD tends to be more prevalent among males compared to females in India [13].

Genetics strongly influences IBD, with an estimated heritability of 60–70 % [14]. Genetic predisposition is a significant factor, and numerous genes have been identified as being associated with IBD. These genes participate in various immune-related pathways, including the regulation of inflammation and maintenance of gut barrier function [15]. Although over 200 genes have been linked to IBD, their precise roles in the disease mechanism remain incompletely understood [16]. A critical genetic element in IBD is the *NOD2* gene, which plays a crucial role in immune response regulation and is linked to heightened susceptibility to CD and UC [17]. Another important genetic element is the *ATG16L1* gene, which encodes a protein essential for autophagy that eliminates damaged cells and is linked to a higher risk of developing Crohn's disease [18]. Despite advances

in Genome-wide Association Studies (GWAS), IBD remains a complex genetic disorder characterized by the involvement of numerous genes and intricate gene-environment interactions [19]. It is essential to recognize that while genetics play a substantial role in determining susceptibility to IBD, environmental factors such as dietary choices, smoking habits, microbial exposure, and psychological stress also play pivotal roles in its initiation and progression [20]. This review will delve deeper into the genetic underpinnings of IBD and explore the latest findings and their implications for our understanding of disease mechanisms, diagnosis, and potential therapeutic interventions.

### Genetic variants associated with IBD

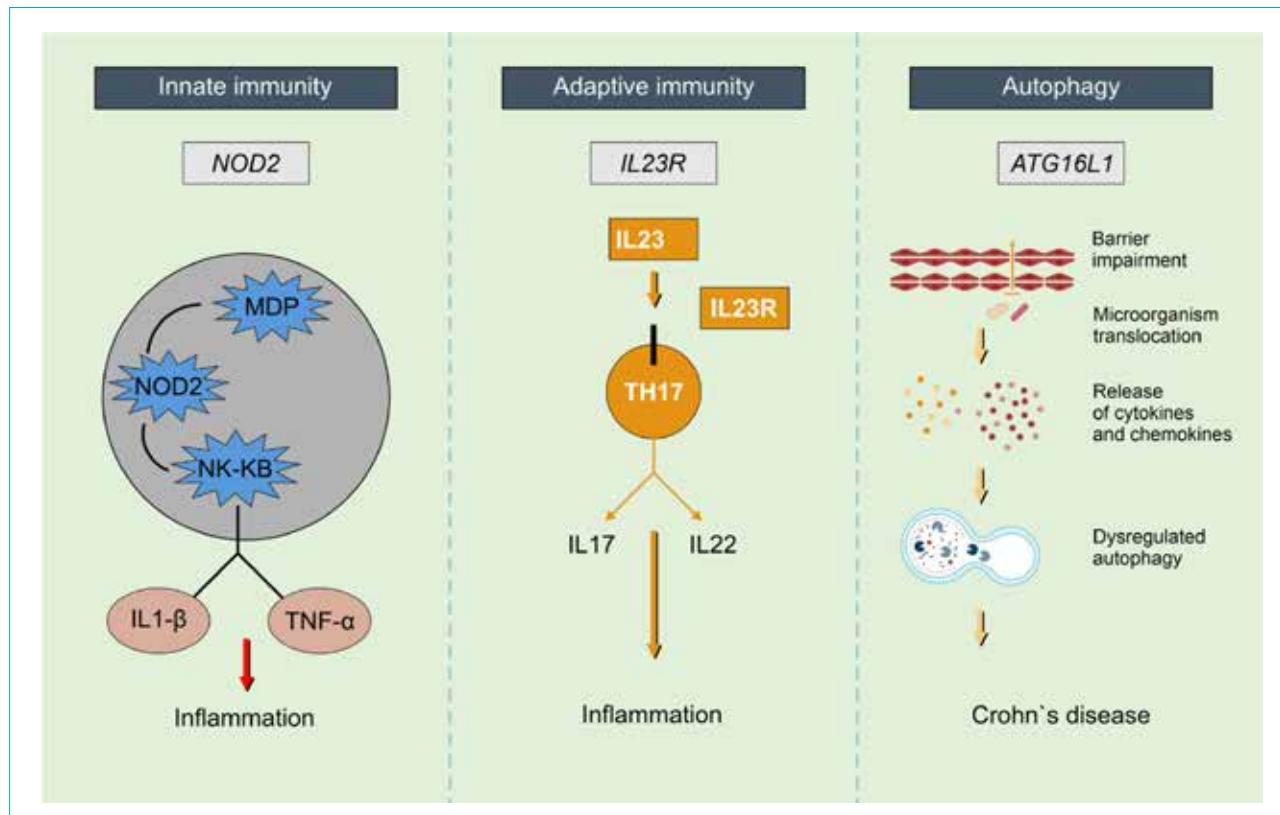
Research into the genetic variations linked to IBD has enhanced our understanding of the underlying mechanisms of the disease. These genetic variations have been detected in individuals with IBD and are associated with autophagy, signaling pathways involving interleukin-23 and interleukin-10, impaired bacterial management, innate and adaptive immune responses, microbial recognition, and bacterial wall sensing [21]. The genetic variations associated with IBD, encompassing frequently and infrequently occurring variants, are well documented. Some widely recognized genetic variations in IBD involve genes

responsible for encoding *IL23R*, *ATG16L1*, and *NOD2* [22], as shown in the Figure.

The prevalence of these variants varies among populations but is typically limited. For instance, *NOD2* variants are found in approximately 5 % of individuals of European descent with IBD and are associated with an elevated risk of developing CD [23]. In individuals with IBD, *IL23R* variants are present and are linked to a protective effect against CD and UC [24]. *ATG16L1* variants, found in approximately 5–10 % of individuals with IBD, are associated with an elevated likelihood of developing CD [25].

In addition to these common variants, several rare genetic variants have also been implicated in IBD. Research into rare variants of IBD faces limitations owing to the expensive and intricate nature of sequencing. Nevertheless, a few studies have indicated a connection between uncommon variants in genes, such as *NCF4*, *XIAP*, *CYBB*, and IBD, implying that these variants might exert a more substantial influence than common variants [26]. Uncommon *IL10* receptor gene (*IL10R*) variants that disrupt its signaling pathway give rise to a condition known as very early onset IBD, which typically emerges in the initial months of life and frequently presents as severe [27].

IBD exhibits a polygenic nature, signifying that the condition is affected by numerous genetic



**Figure.** Genetic variations in IBD

**Рисунок.** Генетические вариации при ВЗК

variations spread across various genes, with each of these variants having a limited individual impact on the risk of developing the disease. IBD does not result from a single gene mutation or a small group of prominent genetic factors. Instead, they emerge from the cumulative impact of numerous genetic variations dispersed throughout the genome. These variations can influence diverse aspects of the inflammatory response, immune system, and intestinal barrier function [28]. The genetic framework of IBD is complex. Although specific genes, such as *NOD2*, *ATG16L1*, and *IL23R*, have been recognized as risk factors, the collective influence of all identified genetic variants explains only a fraction of the overall disease susceptibility [29] (Table).

### **NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2)**

*NOD2* plays a central role in the pathophysiology of IBD, especially in CD. It is a vital component of the innate immune system and serves as the primary safeguard against pathogens. *NOD2* is primarily expressed in specialized immune cells, including macrophages, monocytes, and Paneth cells, in the small intestine [30]. *NOD2* operates as a pattern recognition receptor, capable of identifying specific elements within bacterial cell walls, particularly a molecule called muramyl dipeptide (MDP). Upon detection of MDP, *NOD2* triggers a signaling cascade, triggering a sequence of events that activate the nuclear factor-kappa B (NF-κB) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways [31]. These pathways play a central role in governing the immune response and triggering the generation of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1β (IL-1β) and tumor

necrosis factor-alpha (TNF-α), both of which are essential mediators of inflammation and immune reactions [32]. In CD, mutations in *NOD2* are linked to distinct clinical features, which include inflammation primarily targeting the ileum (the terminal portion of the small intestine) and the formation of strictures or narrowing of the intestine. In addition, individuals with *NOD2* mutations are more likely to require surgical intervention [33]. Furthermore, *NOD2* significantly contributes to the maintenance of intestinal barrier integrity. *NOD2* malfunction can lead to increased intestinal permeability, allowing the passage of bacteria and antigens into the mucosa, subsequently triggering inflammation [34].

### **ATG16L1 (Autophagy-related 16-like 1)**

*ATG16L1* is paramount in the progression of IBD, particularly CD. This gene is vital in autophagy and is indispensable for preserving intestinal equilibrium and controlling immune responses [35]. Autophagy is a cellular mechanism responsible for the breakdown and recycling of cellular components including impaired organelles and proteins. It maintains cellular equilibrium and eliminates intracellular pathogens including bacteria and viruses. The *ATG16L1* gene encodes a protein known as ATG16L1 (Autophagy-related 16-like 1), which is a component of a protein complex crucial for forming autophagosomes and double-membrane structures responsible for engulfing and isolating cellular components for eventual degradation. Within the intestinal context, *ATG16L1* is significantly expressed in gut epithelial cells, comprising the inner lining of the gastrointestinal tract. These cells function as protective barriers, separating luminal contents, including microorganisms, from

**Table.** Genetic variants associated with IBD

**Таблица.** Генетические варианты, связанные с ВЗК

<b>Gene / Ген</b>	<b>Function / Функция</b>	<b>Association with IBD / Ассоциация с ВЗК</b>
IL23R	Encodes the interleukin-23 receptor <i>Кодирует рецептор интерлейкина-23</i>	Protective effect against Crohn's disease and ulcerative colitis <i>Защитный эффект против болезни Крона и язвенного колита</i>
ATG16L1	Involved in autophagy <i>Участвует в аутофагии</i>	Increased risk of Crohn's disease <i>Повышенный риск болезни Крона</i>
NOD2	Encodes a protein involved in bacterial recognition <i>Кодирует белок, участвующий в бактериальном распознавании</i>	Increased risk of Crohn's disease <i>Повышенный риск болезни Крона</i>
NCF4	Encodes a protein involved in NADPH oxidase activity <i>Кодирует белок, участвующий в активности НАДФН-оксидазы</i>	Rare variants associated with IBD <i>Редкие варианты, связанные с ВЗК</i>
XIAP	Encodes a protein involved in apoptosis <i>Кодирует белок, участвующий в апоптозе</i>	Rare variants associated with IBD <i>Редкие варианты, связанные с ВЗК</i>
CYBB	Encodes the cytochrome b-245 beta chain <i>Кодирует бета-цепь цитохрома b-245</i>	Rare variants associated with IBD <i>Редкие варианты, связанные с ВЗК</i>
IL10RA	Encodes the interleukin-10 receptor alpha chain <i>Кодирует альфа-цепь рецептора интерлейкина-10</i>	Rare variants associated with very early-onset IBD <i>Редкие варианты, связанные с очень ранним началом ВЗК</i>

the underlying tissues [36]. *ATG16L1* plays a critical role in maintaining intestinal wall integrity. It regulates the renewal of epithelial cells and reduces excessive inflammation by eliminating intracellular pathogens. When *ATG16L1* malfunctions, it can lead to barrier impairment, allowing microorganisms and antigens to penetrate intestinal mucosa. *ATG16L1*-mediated autophagy has immunomodulatory effects. It regulates the release of cytokines and chemokines, thereby influencing the immune response to pathogens and antigens in the gut. Dysregulation of autophagy can result in irregular immune activation [37]. The identified risk alleles of *ATG16L1* are associated with changes in the functionality of the *ATG16L1* protein. These changes can impair autophagy, especially in the presence of bacterial pathogens. This malfunction contributes to the initiation of CD by allowing the persistence of intracellular bacteria and promoting inflammation. [38]. Impaired *ATG16L1* function can also disrupt the gut microbiome composition. Dysbiosis, which is characterized by an imbalance in the microbial community, is linked to CD and can exacerbate inflammation.

### IL23R (Interleukin 23 receptor)

*IL23R* serves as a receptor for the cytokine interleukin-23 (IL-23), which is a central regulator of the immune system. IL-23 plays a pivotal role in stimulating and functionally activating T helper 17 (Th17) cells, a specific subgroup of CD4<sup>+</sup> T cells recognized for their capacity to generate pro-inflammatory cytokines such as interleukin-17 (IL-17) and interleukin-22 (IL-22) [39]. Following activation by IL-23, Th17 cells release pro-inflammatory cytokines such as IL-17 and IL-22. These cytokines attract immune cells to areas of inflammation, induce the production of inflammatory substances, and initiate tissue damage [40]. With the assistance of cytokines derived from Th17 cells, IL-23 undermines the integrity of the intestinal epithelial barrier. This breach permits the entry of luminal contents such as bacteria and microbial products into the underlying mucosa, thus worsening inflammation. Through Th17-derived cytokines, IL-23 can weaken the structural integrity of the intestinal epithelial barrier, promoting the infiltration of luminal contents and intensifying the inflammatory reaction [41]. The signaling pathway of IL-23 can influence the composition of the gut microbiome. Disruption of IL-23 signaling can lead to changes in the microbial population, promoting the proliferation of specific bacteria that can potentially worsen inflammation in individuals with IBD [42]. In individuals with IBD, the immune response involving IL-23 and Th17 cells is chronic and dysregulated. This persistent inflammation damages the intestinal mucosa, leading to symptoms, such as abdominal pain, diarrhea, and ulcerations [43]. Furthermore, genetic variations, including those within the *IL23R* gene, can affect

an individual's responsiveness to IL-23 signaling. Protective variants of *IL23R* are associated with a reduced risk of IBD, potentially by dampening Th17 responses and pro-inflammatory cytokine production [44].

### Functional implications of genetic variants

Genetic variants that have been identified can play a functional role in intestinal inflammation through diverse mechanisms. Notably, a significant portion of the causative variants linked to IBD have been observed to affect gene expression rather than actual gene function [45]. An in-depth analysis of how host genetic diversity affects intestinal gene expression in IBD revealed 1854 inflammation-associated cis-expression quantitative trait loci (eQTLs) involving 190 unique eGenes. This indicates that genetic variations can affect the expression of genes associated with intestinal inflammation, potentially playing a role in the initiation and progression of the disease [46]. This suggests that genetic variations can influence the expression of genes associated with intestinal inflammation, potentially contributing to the initiation and progression of the disease. Furthermore, gene-variant enrichment scores have been employed to assess the burden of variants in IBD and statistically distinguish between CD and UC phenotypes [47]. These scores provide a genetic framework for understanding the distinctions between the primary subtypes of IBD and can help identify the functional roles of specific genetic variations in intestinal inflammation. IBD is a multifaceted condition influenced by numerous factors, including genetic and nongenetic risk elements. The functional impact of recognized genetic variations on intestinal inflammation may be affected by their interaction with non-genetic factors such as environmental triggers or an individual's microbiome [48]. Genetic variants linked to IBD influence immune dysregulation, epithelial barrier function, and mucosal homeostasis.

### Immune dysregulation

IBD tolerance breakdown occurs when the immune system loses its ability to distinguish between beneficial commensal gut microbes and potentially harmful pathogens. Specific genetic variants can disrupt this tolerance breakdown, as observed in individuals with CD who carry mutations in the *NOD2* gene [49]. When the immune system fails to tolerate commensal microbes effectively, it may mistakenly trigger immune responses against these microbes, resulting in persistent inflammation of the intestinal mucosa [50]. This constant inflammation results in tissue damage, compromises the integrity of the intestinal barrier, and causes IBD symptoms. Additionally, loss of tolerance often results in an imbalance in immune responses, marked by heightened pro-inflammatory reactions and

weakened regulatory mechanisms, further fuelling the cycle of chronic inflammation in IBD.

### Epithelial barrier function

Microbial interactions represent a critical dimension of how genetic variants can affect epithelial barrier function. When genetic variations result in alterations to the makeup of the gut microbiome, it can give rise to a condition called dysbiosis. Dysbiosis involves uneven distribution within the gut microbial community [51]. Dysbiosis, which is influenced by genetic factors, can initiate gut inflammation. Inflammation can negatively impact the integrity and performance of the mucosal barrier. Inflammatory mechanisms can undermine the capacity of the barrier to efficiently maintain separation between luminal contents, including microbes, and the underlying mucosal tissue [52]. Therefore, genetic variants that influence the gut microbiome can indirectly contribute to the disruption of the epithelial barrier function, creating a complex interplay between genetic factors, microbial interactions, and mucosal health in conditions such as IBD. The genetic and transcriptomic bases of intestinal epithelial barrier dysfunction in IBD have been investigated in some studies. This study identified specific single nucleotide polymorphisms associated with intestinal barrier dysfunction, with PTGER4 being implicated in CD and HNF4A in UC [53].

### Mucosal homeostasis

Certain genetic variations associated with IBD can affect critical genes involved in the production and regulation of inflammatory mediators. These variants may alter the function or expression of the enzymes and receptors responsible for the synthesis or response to these mediators [15]. When individuals with these genetic variants encounter triggers such as environmental factors or microbial stimuli, their immune cells may respond by producing inflammatory mediators in an uncontrolled or excessive manner. This dysregulated production directly results from genetic alterations [54]. Overproduction of prostaglandins and leukotrienes can disrupt the delicate balance of mucosal homeostasis. These inflammatory mediators can initiate and perpetuate inflammation within the gut, leading to tissue damage and functional impairment of the intestinal barrier [55]. Continuous and uncontrolled inflammation that arises due to the disrupted production of inflammatory mediators can contribute to the initiation and progression of IBD. This enduring inflammation is characteristic of IBD and is linked to symptoms such as abdominal pain, diarrhea, and mucosal ulcerations [3].

### Early detection

Early detection of IBD is crucial for preventing disease progression in specific patients [56]. Since there is no definitive test to conclusively confirm the existence of IBD, the diagnosis relies on

a combination of various tests [57]. Currently, researchers are investigating the biological substances present in an individual's blood, tissues, or other bodily fluids to determine whether they can be employed to forecast the advancement of IBD in conjunction with individual factors such as diagnosis, age, and disease location. These investigations are referred to as prognostic testing [58]. The initial diagnostic steps often involve conducting laboratory tests on the blood and stool samples. Although a blood test alone cannot provide definitive confirmation of IBD, it eliminates other conditions that may manifest similar symptoms. Typically, a small blood sample is collected to assess indications of anemia or signs of infection caused by bacteria or viruses. Additionally, stool studies may be conducted to detect signs of inflammation or infection [59]. Imaging examinations of the gastrointestinal tract identify inflammation, ulcers, and other indications of IBD. Such assessments can include X-rays, CT scans, MRI scans, and capsule endoscopy [60]. Some specific genetic mutations for early diagnosis in patients with a family history of IBD by the significance of genetic testing, particularly in cases of very early onset IBD, to identify monogenic etiologies and underlying genetic susceptibilities [61]. Next-generation sequencing has been highlighted as a valuable tool for the genetic diagnosis of IBD, particularly in cases with a strong suspicion of a particular underlying genetic etiology [62]. The diagnostic approach for investigating monogenic causes of IBD-like intestinal inflammation is largely based on restricted functional screening, and functional testing is considered valuable, especially when there is a strong suspicion of a specific underlying genetic etiology [63].

### Knowledge gaps and future directions

Despite substantial advancements in the understanding of the genetic and environmental elements involved in IBD, several areas of uncertainty still require additional research efforts to fill these knowledge gaps. Although more than 240 genetic risk loci associated with IBD have been identified, our understanding of their role in disease development in affected tissues remains limited [46]. Hence, it is imperative to conduct further research to uncover the functional implications of these genetic variants in intestinal inflammation and their interplay with nongenetic risk factors. Moreover, Genome-Wide Association Studies (GWAS) have identified more than 200 genomic regions associated with IBD; their ability to accurately pinpoint causal genes, their variations, and their functional consequences has been somewhat limited [64]. So, it is important to engage in additional research to pinpoint the precise genes and variants responsible for playing a role in intestinal inflammation and to acquire a deeper understanding of the mechanisms at their core. Recent studies have broadened our knowledge by revealing a growing spectrum of human monogenic diseases

that exhibit symptoms similar to intestinal inflammation observed in IBD [65]. However, additional research is required to identify the genetic irregularities responsible for these monogenic diseases and understand their fundamental mechanisms. Although current therapies for IBD can yield positive outcomes, they often have significant side effects and do not provide favorable results for all patients [66]. Therefore, it is crucial to conduct further research to create more targeted treatments that consider the unique environmental factors and genetics involved in intestinal inflammation.

The potential roles of non-coding genetic variations, gene-environment interactions, and gene-gene interactions in influencing susceptibility to IBD are subjects of investigation. GWAS have detected more than 200 genomic regions linked to IBD, and most of these regions are connected with DNA regulatory elements rather than protein-coding genes. This implies that non-coding genetic variants may substantially affect susceptibility to IBD. Recent studies have demonstrated that individual non-coding variants associated with IBD can influence DNA regulatory functions, potentially opening new therapeutic avenues to modulate transcription factor binding and enhancer activity [67]. IBD is a multifaceted condition characterized by numerous genetic and non-genetic risk factors that contribute to its development [17]. Although the exact mechanisms are not yet entirely understood, it is possible that gene-gene interactions could have an impact on IBD susceptibility. A recent study identified 63 out of 200 IBD risk loci as having enrichment in multigenic regulatory modules that include potential causative genes [68]. These findings indicate that gene-gene interactions might play a role in IBD susceptibility by potentially influencing the expression of multiple genes. Environmental factors, including diet, lifestyle, and microbiome, can also play a part in influence susceptibility to IBD [69]. The interplay between genes and the environment may contribute to IBD susceptibility by influencing gene expression during intestinal inflammation.

In individuals with a genetic predisposition, IBD is a complex condition stemming from a continuous

and unregulated inflammatory reaction targeting the intestinal microbiome [70]. This suggests that genetic factors can interact with gut microbiota to influence susceptibility to IBD. An individual's genetic make-up and intestinal microbial community composition may contribute to their overall exposure to IBD [71]. Interactions between genes and gut microbiota can play a role in the initiation of IBD. Dysbiosis, which indicates an imbalance in the gut microbiota, could be a marker for interactions between the genome and microbiome [72].

## Conclusion

In conclusion, IBD constitutes a complex and multifaceted category of gastrointestinal conditions, predominantly Crohn's disease and ulcerative colitis. These disorders arise from a blend of environmental factors and genetics, in which genetics substantially determines susceptibility to the disease. Genetic studies have identified numerous variants associated with IBD, including *NOD2*, *ATG16L1*, and *IL23R*. These variants affect various aspects of immune dysregulation, epithelial barrier function, and mucosal homeostasis, thereby contributing to the development and progression of IBD. However, it is essential to recognize that IBD is not solely a result of a single genetic mutation but rather a complex interplay of multiple genetic variations across different genes. Additionally, non-genetic factors, such as the gut microbiome and environmental triggers, play crucial roles in disease pathogenesis. Future research should focus on elucidating the functional consequences of these genetic variants within affected tissues, identifying causal genes and variants, exploring gene-gene interactions, and understanding the intricate interplay between the gut microbiome, genes, and environment in IBD susceptibility. This deeper understanding may pave the way for more precise diagnostic methods and personalized treatment strategies, ultimately improving the management and outcomes of individuals with IBD. Additionally, ongoing research may help to identify novel therapeutic targets and interventions that can better address the complexities of this chronic and debilitating condition.

## References / Литература

1. Fakhoury M., Negrulj R., Mooranian A., Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014;7:113–20. DOI: 10.2147/JIR.S65979
2. Bonfils L., Poulsen G., Agrawal M., Julsgaard M., Torres J., Jess T. et al. Impact of prenatal and postnatal maternal IBD status on offspring's risk of IBD: A population-based cohort study. *Gut.* 2024:gutjnl-2024-332885. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332885
3. Hendrickson B.A., Gokhale R., Cho J.H. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(1):79–94. DOI: 10.1128/CMR.15.1.79-94.2002
4. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
5. Caviglia G.P., Garrone A., Bertolino C., Vanni R., Bretto E., Poshnjar A., et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: A population study in a Healthcare District of North-West Italy. *J Clin Med.* 2023;12(2):641. DOI: 10.3390/jcm12020641
6. Wang R., Li Z., Liu S., Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open.* 2023;13(3):e065186. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065186
7. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease

Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4

8. Loddo I., Romano C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:551. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00551
9. Hammer T., Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res*. 2020;3:48. DOI: 10.21037/dmr-20-149
10. Jain M., Venkataraman J. Inflammatory bowel disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2021;153(4):421–30. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_936\_18
11. Kedia S., Ahuja V. Epidemiology of inflammatory bowel disease in India: The great shift East. *Inflamm Intest Dis*. 2017;2(2):102–15. DOI: 10.1159/000465522
12. Banerjee R., Pal P., Patel R., Godbole S., Komawar A., Mudigonda S., et al. Inflammatory bowel disease (IBD) in rural and urban India: Results from community colonoscopic evaluation of more than 30,000 symptomatic patients. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2023;19:100259. DOI: 10.1016/j.lanea.2023.100259
13. Abhirami N.R., Laksmi V.V., Deepitha A.M. A review on prevalence of inflammatory bowel disease in India. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2022;12(6):219–23.
14. Aschard H., Laville V., Tchetgen E.T., Knights D., Imhann F., Seksik P., et al. Genetic effects on the commensal microbiota in inflammatory bowel disease patients. *PLoS Genet*. 2019;15(3):e1008018. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008018
15. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. DOI: 10.1038/nature10209
16. Ye B.D., McGovern D.P. Genetic variation in IBD: Progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(10):1091–107. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1184972
17. Jarmakiewicz-Czaja S., Zielińska M., Sokal A., Filip R. Genetic and epigenetic etiology of inflammatory bowel disease: An update. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2388. DOI: 10.3390/genes13122388
18. Kim S., Eun H.S., Jo E.K. Roles of autophagy-related genes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cells*. 2019;8(1):77. DOI: 10.3390/cells8010077
19. Graham D.B., Xavier R.J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527–39. DOI: 10.1038/s41586-020-2025-2
20. Molodecky N.A., Kaplan G.G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(5):339–46.
21. Iida T., Yokoyama Y., Wagatsuma K., Hirayama D., Nakase H. Impact of autophagy of innate immune cells on inflammatory bowel disease. *Cells*. 2018;8(1):7. DOI: 10.3390/cells8010007
22. Zeng Z., Mukherjee A., Zhang H. From genetics to epigenetics, roles of epigenetics in inflammatory bowel disease. *Front Genet*. 2019;10:1017. DOI: 10.3389/fgene.2019.01017
23. Horowitz J.E., Warner N., Staples J., Crowley E., Gosalia N., Murchie R., et al. Mutation spectrum of NOD2 reveals recessive inheritance as a main driver of early onset Crohn's disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):5595. DOI: 10.1038/s41598-021-84938-8
24. Dubinsky M.C., Wang D., Picornell Y., Wrobel I., Katzir L., Quiros A., et al. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):511–5. DOI: 10.1002/ibd.20126
25. Salem M., Ammitzbøll M., Nys K., Seidelin J.B., Nielsen O.H. ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy*. 2015;11(4):585–94. DOI: 10.1080/15548627.2015.1017187
26. Nambu R., Warner N., Mulder D.J., Kotlarcz D., McGovern D.P.B., Cho J., et al. A systematic review of monogenic inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):e653–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.021
27. Zhu L., Shi T., Zhong C., Wang Y., Chang M., Liu X. IL-10 and IL-10 receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Res*. 2017;10(2):65–9. DOI: 10.14740/gr740w
28. Park S.C., Jeen Y.T. Genetic studies of inflammatory bowel disease – focusing on Asian patients. *Cells*. 2019;8(5):404. DOI: 10.3390/cells8050404
29. Naser S.A., Arce M., Khaja A., Fernandez M., Naser N., Elwasila S., et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(5):412–24. DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.412
30. Trindade B.C., Chen G.Y. NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases. *Immunol Rev*. 2020;297(1):139–61. DOI: 10.1111/imr.12902
31. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*. 2003;278(11):8869–72. DOI: 10.1074/jbc.C200651200
32. Kramer M., Boeck J., Reichenbach D., Kaether C., Schreiber S., Platzer M., et al. NOD2-C2 – a novel NOD2 isoform activating NF-κappaB in a muramyl dipeptide-independent manner. *BMC Res Notes*. 2010;3:224. DOI: 10.1186/1756-0500-3-224
33. Alvarez-Lobos M., Arostegui J.I., Sans M., Tassies D., Plaza S., Delgado S., et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg*. 2005;242(5):693–700. DOI: 10.1097/01.sla.0000186173.14696.ea
34. Al Nabhan Z., Dietrich G., Hugot J.P., Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog*. 2017;13(3):e1006177. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006177
35. Baradaran Ghavami S., Kabiri F., Nourian M., Balai H., Shahrokh S., Chaleshi V., et al. Association between variants of the autophagy related gene ATG16L1 in inflammatory bowel diseases and clinical statuses. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(Suppl 1):S94–100.
36. Slowicka K., Serramito-Gmez I., Boada-Romero E., Martens A., Sze M., Petta I., et al. Physical and functional interaction between A20 and ATG16L1-WD40 domain in the control of intestinal homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):1834. DOI: 10.1038/s41467-019-09667-z
37. Conway K.L., Kuballa P., Song J.H., Patel K.K., Castoreno A.B., Yilmaz O.H., et al. Atg16l1 is required for autophagy in intestinal epithelial cells and protection of mice from *Salmonella* infection. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1347–57. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.035
38. Alula K.M., Theiss A.L. Autophagy in Crohn's disease: Converging on dysfunctional innate immunity. *Cells*. 2023;12(13):1779. DOI: 10.3390/cells12131779
39. Smith J.A., Colbert R.A. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):231–41. DOI: 10.1002/art.38291
40. Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87–113. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x
41. Weaver C.T., Elson C.O., Fouser L.A., Kolls J.K. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:477–512. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130318
42. Sewell G.W., Kaser A. Interleukin-23 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and implications for therapeutic intervention. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Supplement\_2):ii3–19. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac034
43. Roy S., Hari S., Banerjee A., Kannan R., Jothimani G., Raghavan V., et al. A study on the effects of acetyl-11-keto-β-boswellic acid against dextran sodium sulfate induced acute and chronic colitis in Swiss albino mice. *J Appl Biotechnol Rep*. 2020;7(4):224–32. DOI: 10.30491/jabré.2020.237056.1245
44. Sivanesan D., Beauchamp C., Quinou C., Lee J., Lesage S., Chemtob S., et al. IL23R (interleukin 23 receptor) variants protective against inflammatory bowel

diseases (IBD) display loss of function due to impaired protein stability and intracellular trafficking. *J Biol Chem.* 2016;291(16):8673–85. DOI: 10.1074/jbc.M116.715870

45. Liu T.C., Stappenbeck T.S. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:127–48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044152

46. Hu S., Uniken Venema W.T., Westra H.J., Vich Vila A., Barbieri R., Voskuil M.D., et al. Inflammation status modulates the effect of host genetic variation on intestinal gene expression in inflammatory bowel disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):1122. DOI: 10.1038/s41467-021-21458-z

47. Uhlig H.H., Muisse A.M. Clinical genomics in inflammatory bowel disease. *Trends Genet.* 2017;33(9):629–41. DOI: 10.1016/j.tig.2017.06.008

48. Haneishi Y., Furuya Y., Hasegawa M., Picarelli A., Rossi M., Miyamoto J. Inflammatory bowel diseases and gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3817. DOI: 10.3390/ijms24043817

49. Wu H.J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3(1):4–14. DOI: 10.4161/gmic.19320

50. Yamamoto S., Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect.* 2009;11(12):912–8. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.06.005

51. DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1137–50. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000750

52. Santana P.T., Rosas S.L.B., Ribeiro B.E., Marinho Y., de Souza H.S.P. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: Pathogenic role and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3464. DOI: 10.3390/ijms23073464

53. Vancamelbeke M., Vanuytsel T., Farré R., Verstockt S., Ferrante M., Van Assche G., et al. Genetic and transcriptomic bases of intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1718–29. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001246

54. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121–41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011

55. Abdulkhaleq L.A., Assi M.A., Abdullah R., Zamri-Saad M., Taufiq-Yap Y.H., Hezme M.N.M. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World.* 2018;11(5):627–35. DOI: 10.14202/vetworld.2018.627-635

56. Loy L., Roda G., Fiorino G., Allocca M., Furfaro F., Argollo M., et al. Detection and management of early stage inflammatory bowel disease: An update for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(6):547–55. DOI: 10.1080/17474124.2019.1605291

57. Nikolaus S., Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1670–89. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.001

58. Biasci D., Lee J.C., Noor N.M., Pombal D.R., Hou M., Lewis N., et al. A blood-based prognostic biomarker in IBD. *Gut.* 2019;68(8):1386–95. DOI: 10.1136/gut-jnl-2019-318343

59. Noiseux I., Veilleux S., Bitton A., Kohen R., Vachon L., White Guay B., et al. Inflammatory bowel disease patient perceptions of diagnostic and monitoring tests and procedures. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):30. DOI: 10.1186/s12876-019-0946-8

60. Sun B., Liu J., Li S., Lovell J.F., Zhang Y. Imaging of gastrointestinal tract ailments. *J Imaging.* 2023;9(6):115. DOI: 10.3390/jimaging9060115

61. Nameirakpam J., Rikhi R., Rawat S.S., Sharma J., Suri D. Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis.* 2020;7(1):93–106. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.10.003

62. Ouahed J., Spencer E., Kotlarz D., Shouval D.S., Kowalik M., Peng K., et al. Very early onset inflammatory bowel disease: A clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):820–42. DOI: 10.1093/ibd/izz259

63. Uhlig H.H., Schwerd T., Koletzko S., Shah N., Kammermeier J., Elkadri A., et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990–1007. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023

64. Ntunzwenimana J.C., Boucher G., Paquette J., Gosselin H., Alikashani A., Morin N., et al. Functional screen of inflammatory bowel disease genes reveals key epithelial functions. *Genome Med.* 2021;13(1):181. DOI: 10.1186/s13073-021-0096-7

65. Uhlig H.H. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: Implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(12):1795–805. DOI: 10.1136/gut-jnl-2012-303956

66. Cho J.H., Brant S.R. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1704–12. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.046

67. Meddents C.A., Van Der List A.C., Nieuwenhuis E.E., Mokry M. Non-coding DNA in IBD: From sequence variation in DNA regulatory elements to novel therapeutic potential. *Gut.* 2019;68(5):928–41. DOI: 10.1136/gut-jnl-2018-317516

68. Momozawa Y., Dmitrieva J.B., Theatre E., Deffontaine V., Rahmouni S., Charlotteaux B., et al. IBD risk loci are enriched in multigenic regulatory modules encompassing causative genes. *Nat Commun.* 2018;9(1):2427. DOI: 10.1038/s41467-018-04365-8

69. Vedamurthy A., Ananthakrishnan A.N. Influence of environmental factors in the development and outcomes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019;15(2):72–82.

70. Younis N., Zarif R., Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: Between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep.* 2020;47(4):3053–63. DOI: 10.1007/s11033-020-05318-5

71. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A.H., Vasconcelos A.C., Cunha L.D., et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science.* 2016;352(6289):1116–20. DOI: 10.1126/science.aad9948

72. Knights D., Lassen K.G., Xavier R.J. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: Linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 2013;62(10):1505–10. DOI: 10.1136/gut-jnl-2012-303954

### Information about the authors

**Praveen Kumar Chandra Sekar** — Human Cytogenetics and Genomics Laboratory, Faculty of Allied Health Sciences, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education.

Contact information: praveenkumarc9979@gmail.com; Kelambakkam — 603 103, Chengalpattu District, Chennai, Tamil Nadu, India

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5346-9597>

### Сведения об авторах

**Правин Кумар Чандра Секар** — Лаборатория цитогенетики и геномики человека, Факультет смежных медицинских наук, Больница и научно-исследовательский институт, Академия исследований и образования г. Ченнаи  
Контактная информация: praveenkumarc9979@gmail.com; Келамбаккам — 603 103, район Ченгальпатту, Ченнаи, Тамил Наду, Индия  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5346-9597>

**Ramakrishnan Veerabathiran\*** — Human Cytogenetics and Genomics Laboratory, Faculty of Allied Health Sciences, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education.

Contact information: rkgenes@gmail.com;  
Kelambakkam — 603 103, Chengalpattu District, Chennai,  
Tamil Nadu, India  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-5428>

**Рамакришнан Вирабатиран\*** — Лаборатория цитогенетики и геномики человека, Факультет смежных медицинских наук, Больница и научно-исследовательский институт, Академия исследований и образования г. Ченнаи  
Контактная информация: rkgenes@gmail.com;  
Келамбаккам — 603 103, район Ченгалпатту, Ченнаи, Тамил Наду, Индия  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-5428>

Submitted: 14.12.2023 Revision received: 24.08.2024 Accepted: 28.08.2024 Published: 31.10.2024

Поступила: 14.12.2023 Поступила после доработки: 24.08.2024 Принята: 28.08.2024

Опубликована: 31.10.2024

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Инновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта с использованием интерактивных анатомических столов

А.Д. Каштанов<sup>1</sup>, Е.О. Стецик<sup>2</sup>, С.С. Дыдыкин<sup>1</sup>, О.В. Кытько<sup>1</sup>, Е.М. Трунин<sup>2</sup>,  
 О.Ю. Алешкина<sup>3</sup>, А.Н. Лаврентьева<sup>2</sup>, А.Н. Андреева<sup>2</sup>, Д.С. Алексеева<sup>2</sup>, А.А. Муратова<sup>2</sup>,  
 А.Ю. Харина<sup>2</sup>, В.В. Татаркин<sup>2</sup>, А.С. Соколова<sup>2</sup>, В.Н. Филатов<sup>2</sup>, И.Л. Самодова<sup>2</sup>,  
 Е.А. Макеева<sup>4</sup>, Е.С. Пекельдина<sup>4</sup>, М.Ю. Капитонова<sup>5</sup>, Т.С. Бикбаева<sup>3</sup>, И.А. Полковова<sup>3</sup>,  
 Б.А. Волель<sup>1</sup>, Т.М. Литвинова<sup>1</sup>, Е.Н. Дудник<sup>1</sup>, Н.В. Киреева<sup>1</sup>, К.В. Ивашкин<sup>1</sup>, Ю.Л. Васильев<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Малайзийский государственный университет, Саравак, Малайзия

Внедрение цифровых технологий в процесс обучения студентов медицинских вузов является новой парадигмой медицинского образования, так как высокие критерии, предъявляемые к оценке качества подготовки врача, требуют использования современных технологий в преподавании фундаментальных дисциплин, и в частности анатомии. Благодаря симуляционным техникам создаются условия моделирования и интеграции обучающегося в условия, приближенные к реальным, что повышает интерес и вовлеченность студентов в образовательный процесс, и, как следствие, выявляется субъективное улучшение процесса усвоения материала. Классическое образование на анатомическом материале не может полностью обеспечить массовое обучение студентов, так как биологический материал не подлежит восстановлению и быстро повреждается — этих недостатков лишены цифровые трехмерные модели.

**Цель исследования:** оценить эффективность цифровой диссекции в образовательной траектории по клинической анатомии с использованием интерактивных анатомических столов и потребность обучающихся в активном применении указанных пособий.

**Материалы и методы.** Были сформированы 4 группы студентов: 3 группы изучали материал на различных анатомических столах, 1-я группа — по классической методике. Для контроля эффективности учебного процесса перед началом обучения во всех группах проведено входное тестирование. По окончании занятий по отдельным темам участники выполняли выходное тестирование, а также анкетирование.

**Результаты.** Анализ результатов обучения свидетельствует о значимо большем усвоении материала в группах, где во время занятий использовались трехмерные анатомические комплексы. Выявлено субъективное улучшение процесса усвоения знаний среди обучающихся за счет большей вовлеченности в образовательный процесс и повышения интереса к инновационным методикам проведения занятий.

**Заключение.** Результаты обучения будут изучаться в динамике, что позволит выявить различия в качестве формирования общепрофессиональных и профессиональных компетенций и послужит основой для принятия решения о повсеместном рутинном применении анатомических столов в образовательной практике.

**Ключевые слова:** медицинское обучение, цифровые технологии, трехмерная анатомия, трехмерное виртуальное моделирование, интерактивные анатомические столы, биологический материал, 3D-моделирование, контроль знаний

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

**Для цитирования:** Каштанов А.Д., Стецик Е.О., Дыдыкин С.С., Кытько О.В., Трунин Е.М., Алешкина О.Ю., Лаврентьева А.Н., Андреева А.Н., Алексеева Д.С., Муратова А.А., Харина А.Ю., Татаркин В.В., Соколова А.С., Филатов В.Н., Самодова И.Л., Макеева Е.А., Пекельдина Е.С., Капитонова М.Ю., Бикбаева Т.С., Полковова И.А., Волель Б.А., Литвинова Т.М., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Ивашкин К.В., Васильев Ю.Л. Инновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта с использованием интерактивных анатомических столов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1348-3547-1>

## Innovations in Medical Education in Gastrointestinal Surgery Using Interactive Anatomical Tables

Artem D. Kashtanov<sup>1</sup>, Egor O. Stetsyk<sup>2</sup>, Sergey S. Dydykin<sup>1</sup>, Olesya V. Kytko<sup>1</sup>, Evgenii M. Trunin<sup>2</sup>, Olga Yu. Aleshkina<sup>3</sup>, Anastasia N. Lavrentieva<sup>2</sup>, Anastasia N. Andreeva<sup>2</sup>, Daria S. Alekseeva<sup>2</sup>, Aleksandra A. Muratova<sup>2</sup>, Anastasia Yu. Kharina<sup>2</sup>, Vladislav V. Tatarkin<sup>2</sup>, Anna S. Sokolova<sup>2</sup>, Vladimir N. Filatov<sup>2</sup>, Inna L. Samodova<sup>2</sup>, Ekaterina A. Makeeva<sup>4</sup>, Evgenia S. Pekeldina<sup>4</sup>, Marina Yu. Kapitonova<sup>5</sup>, Tatiana S. Bikbaeva<sup>3</sup>, Irina A. Polkovova<sup>3</sup>, Beatrice A. Volel<sup>1</sup>, Tatiana M. Litvinova<sup>1</sup>, Elena N. Dudnik<sup>1</sup>, Natalia V. Kireeva<sup>1</sup>, Konstantin V. Ivashkin<sup>1</sup>, Yuriy L. Vasil'ev<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Universiti Malaysia Sarawak, Sarawak, Malaysia

The introduction of digital technologies into the learning process for medical university students represents a new paradigm in medical education since high level of criteria for assessing the quality of learning of a medical student require the application of modern technologies in training fundamental disciplines and, in particular, anatomy. Thanks to virtual technologies, conditions are created for modeling and integrating the student into conditions close to real ones, which increases the interest and involvement of students in the educational process and, as a result, a subjective improvement in the process of assimilation of the material. Traditional education based on dissection materials cannot fully provide for the massive training of students, as biological materials cannot be restored or preserved and are quickly damaged. 3D models are devoid of these limitations.

**Aim:** to evaluate the effectiveness of digital dissection in the educational trajectory of clinical anatomy using interactive anatomical tables and the need of students for the active use of these aids.

**Materials and methods.** Four groups of students were formed: three groups were studying the material using various anatomical tables and one group used the traditional method. To control the effectiveness of the educational process, before the start of training, entrance testing was conducted in all groups. At the end of classes on individual topics, participants completed exit testing, as well as a questionnaire.

**Results.** The analysis of learning outcomes shows a significantly higher level of absorption of the material among students in groups where 3D anatomical models were used during classes. This indicates that students' subjective experience of the learning process has improved due to their increased involvement in the class and their interest in innovative teaching methods.

**Conclusion.** We plan to study learning outcomes in more detail to identify any differences in the formation of general and professional competencies among students. This information will help us make informed decisions about the widespread use of anatomical models in educational practice.

**Keywords:** medical education, bio digital, virtual anatomy, 3D virtual modeling, virtual dissection tables, biological dissection material, 3D modeling, knowledge control

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

**For citation:** Kashtanov A.D., Stecyk E.O., Dydykin S.S., Kytko O.V., Trunin E.M., Aleshkina O.Yu., Lavrent'eva A.N., Andreeva A.N., Alekseeva D.S., Muratova A.A., Kharina A.Yu., Tatarkin V.V., Sokolova A.S., Filatov V.N., Samodova I.L., Makeeva E.A., Pekeldina E.S., Kapitonova M.Yu., Bikbaeva T.S., Polkovova I.A., Volel B.A., Litvinova T.M., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Ivashkin K.V., Vasil'ev Yu.L. Innovations in Medical Education in Gastrointestinal Surgery Using Interactive Anatomical Tables. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1348-3547-1>

### Введение

Повсеместное внедрение цифровых технологий в процесс обучения студентов медицинских вузов по фундаментальным дисциплинам, таким как «Нормальная анатомия человека» и «Топографическая анатомия и оперативная хирургия», является одним из ответов тем вызовам цифровой трансформации, которая стремительно началась в последние пять лет. Среди целей можно выделить повышение качества формирования профессиональных навыков и компетенций будущих специалистов здравоохранения, а также раннее погружение в цифровую среду, операции в которой сегодня являются частью работы

сотрудников здравоохранения различного уровня [1, 2]. Многообразие различных интерактивных программ позволяет успешно интегрировать их в образовательный процесс. Отдельные методики преподавания анатомии с использованием технологий дополненной реальности или трехмерного виртуального моделирования получили широкое распространение в таких областях медицины, как, стоматология [3, 4], нейрохирургия [5], лечебное дело и другие. Общемировой тренд развития технологий медицинского образования – максимальная цифровизация, особенно в области анатомии [6]. Классическое образование на анатомическом материале (как нефиксированном, так и фиксированном, включая материалы диссекций)

не может полностью обеспечить массовое обучение студентов, так как биологический материал не подлежит восстановлению и быстро повреждается — этих недостатков лишены цифровые трехмерные модели [7].

Однако очевидно, что «золотой стандарт» в клинической анатомии — диссекция, не должен подлежать замене или подмене виртуальной и дополненной реальностью. Тактильная память диссекции и индивидуальность человеческого тела дают фундамент, необходимый для развития клинических навыков. Тем не менее, по мнению S.K. Ghosh, препарирование само по себе не может обеспечить единообразный опыт обучения, оно должно быть дополнено другими инновационными методами обучения в будущей модели обучения анатомии [8]. Уроки, которые мы продолжаем получать из опыта дистанционного обучения периода COVID-19, показывают адаптацию обучающихся к онлайн-обучению. Так, по данным J. Khan et al., более половины участников исследования сообщили, что они хорошо адаптировались к среде дистанционного обучения, однако самой большой проблемой, с которой они столкнулись, было чувство депривации из-за отсутствия практического обучения и диссекции [9–11].

Таким образом, мы можем сделать предположение об эффективности модульного подхода к преподаванию клинической анатомии, где диссекция и работа на анатомическом материале являются завершающим этапом, а интерактивные системы — промежуточным или калибровочным. В условиях дефицита трупов в ряде стран применение цифровой диссекции может стать полезным дополнением к образовательному процессу, научному планированию и клиническому разбору. Модернизация медицинского образования соответствует социальному развитию и распространению методик обучения в игровой форме [12–14]. Анализ литературы показал, что новый подход к изучению топографической анатомии в виде применения в образовательном процессе специализированных анатомических столов, которые дают возможность воспринимать строение тела человека в трех измерениях, систематизируют, обобщают полученную информацию и объективно оценивают знания студентов, тем самым способствуя формированию компетенций обучающихся [15–17].

Сегодня очевидно, что подход к образованию в медицинской сфере значительно изменился, причем на всех уровнях — от младшего сестринского образования до высших учебных заведений [18, 19]. Выводы, сделанные во время пандемии, демонстрируют гибкость интерактивных технологий, которые хотя и не заменяют «золотой стандарт» препарирования в анатомическом образовании, но гармонично его дополняют [15, 20]. В условиях меняющегося рынка и акцента на самостоятельные разработки в области цифровых технологий российским пользователям стали доступны отечественные интерактивные анатомические столы, которые

активно внедряются в систему образования. Ранее мы сравнили технические и практические возможности устройств «Анатомограф» и «Пирогов», получив достоверные данные, которые позволили нам спланировать сравнительное исследование российских интерактивных анатомических устройств, учитывая высокие требования к качеству медицинского образования [6].

**Цель исследования:** оценить эффективность цифровой диссекции в образовательной траектории по клинической анатомии с использованием интерактивных анатомических столов и потребность обучающихся в активном применении указанных пособий.

В рамках реализации цели, поставлены задачи:

1. Оценить уровень знаний обучающихся перед началом обучения для качественного отбора испытуемых в группы.

2. Оценить эффективность применения интерактивных анатомических пособий в образовательном процессе путем сравнительного тестирования обучающихся.

3. Получить обратную связь от студентов по впечатлениям от использования анатомических столов и результативности применения (Приложение).

### Нулевая гипотеза

Эффективность образовательной траектории по предмету «Клиническая анатомия» выше в тех группах, где применяются интерактивные анатомические пособия в качестве промежуточного или калибровочного инструмента.

### Материалы и методы

Расчет размера выборки при генеральной совокупности 2000 (общее количество студентов лечебного факультета второго курса в вузах-участниках: ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России) составил 322 респондента. Расчет был произведен по формуле:

$$Ss = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{C^2},$$

где:  $Ss$  — размер необходимой выборки;  $Z$  —  $Z$ -фактор (1,96 для 95%-го доверительного интервала);  $p$  — процент интересующих респондентов или ответов, в десятичной форме (0,5 по умолчанию);  $C$  — доверительный интервал (5 %).

Исследование проводилось с использованием отечественных интерактивных анатомических столов: «Пирогов» (ООО «Развитие»), «Анатомограф» (ООО «Биоверитас») и «PL-Anatomy TAB» (ООО «Программлаб»). В таблице 1 представлено распределение респондентов по группам.

**Таблица 1.** Распределение участников исследования**Table 1.** Distribution of study participants

Группа сравнения <i>Comparison group</i>	Экспериментальные группы <i>Experimental groups</i>	Контрольная группа* <i>Control group*</i>	Общее количество <i>Total number</i>	
«Пирогов» <i>“Pirogov”</i>	«Анатомограф» <i>“Anatomograph”</i>	«PL-Anatomy TAB»	Традиционная методика обучения <i>Traditional teaching methods</i>	
90	45	30	165	330

**Примечание:** \* — контрольная группа формировалась путем равномерной случайной выборки студентов в каждом вузе-участнике.

**Note:** \* — the control group was formed by uniform random sampling of students in each participating university.



А

Б



В

Г

**Рисунок.** Практические занятия со студентами: А — ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Б — ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; В — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Г — ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

**Figure.** Practical classes with students at the following Universities: А — I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Б — Russian University of Medicine; В — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Г — V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Для контроля эффективности учебного процесса, перед началом обучения во всех группах проведено входное тестирование. По окончании занятий по отдельным темам участники выполняли выходное тестирование, а также анкетирование (рисунок).

Необходимо обратить внимание на конструктивные и технологические особенности использованных аппаратов. Так, интерактивная анатомия «Пирогов» — это классический горизонтальный прибор с низким весом, а также мобильная версия, которая может быть установлена на любой персональный смартфон, создавая удаленную пару в образовательной среде. Модели «Анатомограф» и «PL-Anatomy TAB» представлены вертикальными интерактивными анатомическими устройствами без мобильных версий.

В связи с тем что один из анатомических столов назван именем великого ученого и врача Николая Ивановича Пирогова, необходимо коротко рассказать о том неоценимом вкладе, который Николай Иванович внес в становление анатомии, хирургии, лучевой диагностики и других направлений современной медицины. Н.И. Пирогов (1810–1881), являясь основоположником клинической анатомии, известен нам, как выдающийся хирург, чье мастерство и способность предвидеть опередили время. Ведь очевидно, что «Ледяная анатомия» во многом задала высокий уровень диагностической медицины, став базой для лучевых методов исследования [21].

Благодаря отработке техники операций на трупе удавалось не только обучать студентов хирургическим доступам и приемам в отсутствие больных, но и поддерживать хирургические навыки опытным хирургам в условиях крайне редких операций. Пирогов считал, что на больных оперировать даже легче, чем на трупе [22].

Сегодня в ряде стран возник дефицит анатомического материала, доступного для образовательного процесса. Однако не снижение смертности, а отсутствие программ донации тел являются причиной этого состояния [23]. Отсутствие анатомического материала не только создает проблемы в образовании и становлении врачей как специалистов, но и негативно сказывается на научной деятельности. Попытки замены, как правило, направлены либо на использование материала животного происхождения, либо вовсе синтетического. Относительным компромиссом стала трехмерная анатомия, которая может дополнить скучный ассортимент образовательного анатомического фиксированного материала, а также быть калибровочным инструментом в обучении врачей. Одним из примеров является отечественный интерактивный анатомический стол «Пирогов», который сочетает в себе как трехмерную модель человека, так и знаменитую «Ледяную анатомию».

Важно, что «PL-Anatomy TAB» и «Анатомограф» могут изменять угол наклона, от вертикального до горизонтального, что потенциально может увеличить приверженность обучающихся вследствие

большей пользовательской ориентированности, чем у стола «Пирогов». Однако большие размеры стола «Пирогов» (730 × 2250, с разрешением 3840 × 1080 px), по сравнению с «PL-Anatomy TAB» (1180 × 650, с разрешением 3840 × 2160 px), позволяют более наглядно демонстрировать содержание большему числу обучающихся. Общий сравнительный обзор используемых анатомических столов приведен в таблице 2.

Исследование проведено согласно правилам и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование поддержано Этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 16-23 от 14.09.2023 г.).

Результаты анкетирования, входного и выходного тестирований были обработаны в IBM SPSS Statistics 26 [rus] и Microsoft Excel 2016.

## Результаты

Проведенная оценка изученных качественных характеристик во всех обследованных группах (пол, возраст, степень удовлетворенности обучением) показала, что нулевая гипотеза о нормальности распределения не подтвердилась, и далее для анализа данных были использованы методы непараметрического статистического анализа.

Проведен анализ наличия опыта использования интерактивных образовательных методик и длительности использования компьютера во внеучебных целях, результаты представлены в таблице 3.

Нулевая гипотеза о нормальности распределения не подтвердилась и далее для анализа данных были использованы методы непараметрического статистического анализа.

Результаты анализа средних значений общей удовлетворенности респондентов по различным критериям образовательного процесса приведены в таблице 4. Результаты анализа данных входного тестирования в исследуемых группах представлены в таблице 5.

При анализе данных по входному тестированию обнаружены различия на уровне тенденций (*U*-критерий Манна — Уитни,  $p = 0,021$ ) к увеличению количества баллов в выходном тестировании у контрольной и экспериментальной групп. В экспериментальной группе и группе сравнения прирост баллов тестирования к выходному тестированию был выше, что объясняется лучшим закреплением полученных знаний при использовании в обучении интерактивного 3D-комплекса.

Результаты сравнения оценки средних значений входного и выходного тестирований у экспериментальной группы и группы сравнения представлены в таблице 6.

Проведенный анализ эффективности обучения в группе сравнения и экспериментальной группе путем сопоставления результатов входного и выходного тестирования показал статистически значимые различия (*U*-критерий Манна — Уитни,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 2.** Общая характеристика используемых образовательных пособий**Table 2.** General characteristics of the educational aids used

Характеристика <i>Characteristics</i>	Используемый стол <i>Table used</i>		
	«Пирогов» <i>“Pirogov”</i>	«Анатомограф» <i>“Anatomograph”</i>	«PL-Anatomy TAB»
Размер, мм <i>Dimensions, mm</i>	900 × 760 × 1490	1137 × 667 × 955	900 × 820 × 1500
Диагональ экрана, дюймы <i>Screen diagonal, inches</i>	50	49	50
Возможность менять угол наклона к поверхности <i>Ability to change the angle of inclination to the surface</i>	Нет <i>No</i>	Да <i>Yes</i>	Нет <i>No</i>
Количество одновременных касаний <i>Number of simultaneous touches</i>	2	20	10
Контроль знаний <i>Knowledge control</i>	Нет <i>No</i>	Да <i>Yes</i>	Нет <i>No</i>
Возможность модуляции патологий <i>Ability to modulate pathologies</i>	Ограничено <i>Limited</i>	Да <i>Yes</i>	Нет <i>No</i>
Наличие мобильного приложения <i>Availability of a mobile application</i>	Да <i>Yes</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
Подключение VR технологии <i>Connection of VR technology</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Да <i>Yes</i>

**Таблица 3.** Результаты анализа опыта использования интерактивных образовательных методик и длительности использования компьютера во внеучебных целях**Table 3.** Results of the analysis of the experience in using interactive educational methods and the duration of computer use for extracurricular purposes

Группа <i>Group</i>	Был ли опыт использования анатомических программ?* <i>Had there been any experience of using anatomical programs?*</i> <i>n (%)</i>		Использование компьютера вне учебных целей, кол-во часов в неделю** <i>Computer use outside of academic purposes, hours per week**</i> <i>n (%)</i>
	да / yes	нет / no	
Контрольная <i>Control</i>	да / yes	36 (13,3 %)	7,96
	нет / no	99 (36,7 %)	9,83
Сравнения <i>Comparison</i>	да / yes	51 (18,9 %)	4,78
	нет / no	39 (14,4 %)	6,13
Экспериментальная <i>Experimental</i>			
«Анатомограф» <i>“Anatomograph”</i>	да / yes	18 (6,7)	3,12
	нет / no	27 (10 %)	2,89
«PL-Anatomy TAB»	да / yes	19 (63,3 %)	3,31
	нет / no	11 (36,7 %)	3,45

**Примечание:** при анализе использовался точный тест Фишера (φ-критерий); \* — полученное эмпирическое значение φ-критерия (3,11) находится в зоне значимости, H0 отвергается; \*\* — полученное эмпирическое значение φ-критерия (2,08) находится в зоне значимости, H0 отвергается.

**Note:** Fisher's exact test ( $\phi$ ) was used in the analysis; \* — the obtained empirical value of  $\phi$  (3.11) is in the significance zone, H0 is rejected; \*\* — the obtained empirical value of  $\phi$  (2.08) is in the significance zone, H0 is rejected.

**Таблица 4.** Оценка удовлетворенности обучением у респондентов**Table 4.** Assessment of satisfaction with training among respondents

	Группа / <i>Group</i>				<i>p*</i>	
	<b>Контрольная Control</b>	<b>Сравнения Comparison</b>	<b>Экспериментальная Experimental</b>			
			<b>«Анатомограф» “Anatomograph”</b>	<b>«PL-Anatomy TAB»</b>		
Степень участия в данном способе подачи материала <i>Degree of participation in this method of presenting the material</i>	3,1	3,6	3,8	4,3		
Оправдание ожиданий от программы <i>Meeting expectations from the program</i>	2,6	4,0	4,1	4,0		
Визуальная полноценность занятия <i>Visual usefulness of the lesson</i>	2,3	4,4	4,1	4,6		
Способ подачи материала <i>Method of presenting the material</i>	2,3	4,7	4,5	4,7		
Образовательная ценность методики преподавания <i>Educational value of the teaching method</i>	3,1	4,5	4,4	4,7		
Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем <i>Usefulness of the teaching method in terms of mastering knowledge in the future</i>	3,5	4,3	4,3	4,6		
Стресс/дискомфорт на входном тестировании <i>Stress/discomfort during entrance testing</i>	3,0	2,8	2,6	2,5		
Стресс/дискомфорт на выходном тестировании <i>Stress/discomfort during exit testing</i>	3,2	3,2	2,9	2,4		
Общая удовлетворенность (Me) <i>Overall satisfaction (Me)</i>	3,1	4,2	4,1	4,6	0,013	

**Примечание:** *p* — уровень значимости, определенный с применением критерия Манна — Уитни; \* — различия статистически значимы при *p* < 0,05.

**Note:** *p* — the significance level determined using the Mann — Whitney test; \* — differences are statistically significant at *p* < 0.05.

## Обсуждение

В ходе обработки полученных результатов нулевая теория исследования подтвердилась. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности обучения студентов при использовании анатомического стола и мобильной версии «Пирогов» в сравнении с «Анатомограф», однако нельзя не принять во внимание больший прирост правильных ответов в группе «Анатомограф» (с учетом низких результатов входного теста). С другой стороны, применение стола «Анатомограф» сопровождалось большим

психоэмоциональном откликом у студентов (меньший уровень стресса на входном и выходном тестировании, большая степень участия обучающихся). Наибольшая удовлетворенность методикой обучения и наименьший стресс отмечаются в группе «PL-Anatomy TAB». Вероятнее всего это связано с большей эргономичностью. Для дальнейших исследований возможно рассмотрение комбинации данных устройств для повышения как общей результативности обучающей методики, так и приверженности к обучению. Внедрение в практику обучения стола «PL-Anatomy TAB» повысило качество образования и освоения материала.

**Таблица 5.** Эффективность обучения в баллах (Me)**Table 5.** Learning efficiency in points (Me)

Тестирование <i>Testing</i>	Группа / Group				<i>p</i> *
	Контрольная <i>Control</i>	Сравнения («Пирогов») <i>Comparison</i> (“ <i>Pirogov</i> ”)	Экспериментальная / Experimental «Анатомограф» “ <i>Anatomograph</i> ”	«PL-Anatomy TAB»	
Входное <i>Entrance</i>	4,2	2,43	3,3	3,33	0,013
Выходное <i>Exit</i>	4,77	4,53	4,8	4,47	0,017

**Примечание:** *p* — уровень значимости, определенный с применением критерия Манна — Уитни; \* — различия статистически значимы при *p* < 0,05.

**Note:** *p* — the significance level determined using the Mann — Whitney test; \* — differences are statistically significant at *p* < 0.05.

**Таблица 6.** Оценка средних значений процента правильного выполнения входного и выходного тестирования у экспериментальной группы и группы сравнения (Me, %)**Table 6.** Estimation of the average values of the percentage of correct completion of the entrance and exit testing in the experimental group and the group of comparison (Me, %)

Тестирование <i>Testing</i>	Группа / Group			<i>p</i> *	
	Экспериментальная Experimental		Сравнения («Пирогов») <i>Comparison</i> (“ <i>Pirogov</i> ”)		
	«Анатомограф» “ <i>Anatomograph</i> ”	«PL-Anatomy TAB»			
Входное / <i>Entrance</i>	24,33	33,34	41,67	0,001	
Выходное / <i>Exit</i>	45,33	42,34	59,5	0,004	
Прирост процента правильного выполнения к исходному уровню <i>Increase in percentage of correct answers to the initial level</i>	21,0	9	17,83	0,037	

**Примечание:** *p* — уровень значимости, определенный с применением критерия Манна — Уитни; \* — различия статистически значимы при *p* < 0,05.

**Note:** *p* — the significance level determined using the Mann — Whitney test; \* — differences are statistically significant at *p* < 0.05.

В исследовании эффективности обучения с использованием стола «PL-Anatomy TAB» выявлено, что положительный эффект обучения не зависит от наличия опыта использования похожих программ или анатомических 3D-моделей, что дает возможность качественно использовать анатомический стол без предварительного обучения.

Полученные данные согласуются с ранее проведеными исследованиями [3, 4, 6], в том числе и с зарубежными [9, 15, 24]. Трехмерное виртуальное моделирование в анатомии и хирургии сегодня широко распространено [25, 26]. Данные систематического обзора N. Jayakumar et al. свидетельствуют о необходимости внедрения виртуальной и дополненной реальностей в рутинное обучение на до- и постдипломном уровнях [27]. Однако существенным ограничением являются коммерциализация анатомических атласов и отсутствие единого стандарта (образцовой трехмерной модели, стандарта методики использования и преподавания) [28–30]. Указанные недостатки успешно устранены в ходе настоящего исследования.

Предлагается следующая **методика преподавания с использованием анатомического стола** —

1. *Изучение темы с помощью лекционного материала в онлайн-режиме.* Согласно исследованию L. Lochner et al. (2016), добавление лекционного материала увеличивает «срок жизни» знаний в памяти [9]. Опыт работы в условиях пандемии COVID-19 показал, что освоение знаний из онлайн-лекций сопоставимо с очными занятиями. Однако онлайн-лекции более предпочтитаются студентами, так как дают возможность получить знания «в любом месте» и без необходимости физического присутствия на занятиях [11, 31].

2. *Изучение материала с помощью стола на протяжении двух академических занятий.* Этап требует большего количества времени, чем обычное практическое занятие, так как каждому студенту необходимо лично поработать с анатомическим столом. Важно, чтобы каждая анатомическая модель была верно названа с анатомической точки зрения — согласно обновленной анатомической терминологии ТА2 [32]. В данном пункте отдельно стоят

VR-анатомия (анатомия в виртуальной реальности) и обучение в игровой форме, однако сегодня отсутствует возможность массового единовременного обучения по типу «виртуального класса» [26, 30, 33].

3. *Промежуточная аттестация по пройденному материалу.* Предложенный метод обучения позволяет затрачивать меньшее количество часов на обучение студентов без потери качества образования и дает возможность студентам частично регулировать свое расписание, что повышает приверженность к обучению.

Сегодня более 700 студентов ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и 600 студентов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» уже имеют доступ к онлайн-атласу и используют его для подготовки к практическим занятиям, текущей и промежуточной аттестации. На кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии Сеченовского Университета на регулярной основе используются интерактивные анатомические столы, а их мобильные версии доступны обучающимся в рамках практических занятий и проведения промежуточных аттестаций. В дальнейшем результаты обучения будут изучаться в динамике, что позволит выявить различия при формировании профессиональных навыков и послужит основой для принятия решения о повсеместном рутинном применении анатомических столов в образовательной практике.

## Выводы

1. В ходе исследования была подтверждена нулевая гипотеза — использование интерактивных анатомических столов значительно улучшило качество преподавания, что отражено в улучшении результатов тестирований групп.

2. Выявлена высокая образовательная ценность и эффективность технологии, имеющей мобильную версию, в сравнении с другими моделями, т.к. комбинация стационарного устройства и «карманной» версии обеспечивает доступность знаний вне зависимости от условий пребывания обучающегося.

3. Использование вертикальных интерактивных анатомических столов показало высокую доверенность методикой обучения и низкий уровень стресса у обучающихся, что, по всей видимости, связано с особенностями эргономики устройства.

4. Проведена оценка эффективности применения интерактивных анатомических программ в образовательном процессе. Анализ результатов обучения свидетельствует о значимо лучшем усвоении материала в группах, где во время занятий использовались трехмерные анатомические комплексы. Выявлено субъективное улучшение процесса усвоения знаний среди обучающихся: за счет большей вовлеченности в образовательный процесс и повышенного интереса к инновационным методикам проведения занятий.

## Приложение.

### Типовая анкета респондентов

Укажите, пожалуйста, ваш:

1. Пол
2. Возраст
3. Город
4. Сколько времени в неделю вы тратите на занятия на компьютере, не связанные с учебой?
5. Был ли ранее опыт использования интерактивной программы/стола по анатомии? Если да, пожалуйста, укажите какой.

Опишите, пожалуйста, ваши впечатления от образовательной методики, строго в согласии с ниже-приведенной таблицей.

№	Вопрос	Очень плохо	Плохо	Нейтрально	Хорошо	Очень хорошо
1	Оцените способ вашего участия в данном способе подачи материала.					
2	Оцените, насколько оправдались ваши ожидания по подаче и овладению материалом занятия по его итогам.					
3	Оцените, насколько визуально полноценно организовано занятие.					
4	Насколько вы удовлетворены способом подачи материала (темы занятия) преподавателем?					
5	Насколько ценным, по вашему мнению, является способ подачи учебного материала на занятии?					
6	Оцените, насколько полезным с точки зрения овладения знаниями в будущем будет данный способ подачи материала.					
7	Каково ваше мнение о преподавателе-кураторе?					
8	Оцените стресс/дискомфорт на входном тестировании.					
9	Оцените стресс/дискомфорт на выходном тестировании.					
10	Оцените эргономику (удобство) аппарата.					
11	Оцените навигацию в программе.					
12	Оцените точность и реалистичность графики.					

## Литература / References

- Bhat G.M., Bhat I.H., Shahdad S., Rashid S., Khan M.A., Patloo A.A. Analysis of feasibility and acceptability of an e-learning module in anatomy. *Anat Sci Educ.* 2022;15(2):376–91. DOI: 10.1002/ase.2096
- Guy R., Byrne B., Dobos M. Optional anatomy and physiology e-learning resources: Student access, learning approaches, and academic outcomes. *Adv Physiol Educ.* 2018;42(1):43–9. DOI: 10.1152/advan.00007.2017
- Иванова Н.В., Мурашов О.В., Прокофьев М.С. Использование "Anatomage table" для изучения вариантов анатомии. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2020;4(120):13–6. [Ivanova N.V., Murshev O.V., Prokof'ev M.S. Use of "Anatomage table" in the study of variant anatomy. *Vestnik of Novgorod State University.* 2020;4(120):13–6. (In Russ.)]. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).13-16
- Искакова М.К., Ережепова Г.Н. Использование интерактивного стола Пирогова при обучении студентов-стоматологов. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины.* 2022;4:51–5. [Iskakova M.K., Erezhepova G.N. Using the Pirogov interactive table in teaching dental. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine.* 2022;4:51–5. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2790-1289-2022-4-5155
- Abarca-Olivas J., González-López P., Fernández-Cornejo V., Verdú-Martínez I., Martorell-Llobregat C., Baldoncini M., et al. 3D stereoscopic view in neurosurgical anatomy: Compilation of basic methods. *World Neurosurg.* 2022;163:e593–609. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.04.036
- Vasil'ev Y.L., Dydykin S.S., Kashtanov A.D., Molotok E.V., Lyakisheva A.A., Kytko O.V., et al. A comparative analysis of lecturers' satisfaction with Anatomage and Pirogov virtual dissection tables during clinical and topographic anatomy courses in Russian universities. *Anat Sci Educ.* 2023;16(2):196–208. DOI: 10.1002/ase.2248
- Васильев Ю.Л., Иванов А.А., Смилык И.М., Кащенов А.Д., Кытко О.В. Диссекционные курсы как путь к изменению парадигмы современного комплексного обучения стоматологии. *Клиническая стоматология.* 2021;24(2):130–4. [Vasil'ev Yu.L., Ivanov A.A., Smil'yk I.M., Kashtanov A.D., Kytko O.V. Dissection courses as a way to change the paradigm of modern comprehensive dental education. *Clinical Stomatology.* 2021;24(2):130–4. (In Russ.)]. DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_2\_130
- Ghosh S.K. Cadaveric dissection as an educational tool for anatomical sciences in the 21st century. *Anat Sci Educ.* 2017;10(3):286–99. DOI: 10.1002/ase.1649
- Lochner L., Wieser H., Waldboth S., Mischo-Kelling M. Combining traditional anatomy lectures with e-learning activities: How do students perceive their learning experience? *Int J Med Educ.* 2016;7:69–74. DOI: 10.5116/ijme.56b5.0369
- Khan J., Baatjes K.J., Layman-Lemphane J.I., Correia J. Online anatomy education during the COVID-19 pandemic: Opinions of medical, speech therapy, and BSc Anatomy students. *Anat Sci Educ.* 2023;16(5):892–906. DOI: 10.1002/ase.2271
- Saurabh M.K., Patel T., Bhabhor P., Patel P., Kumar S. Students' perception on online teaching and learning during COVID-19 pandemic in medical education. *Mae-dica (Bucur).* 2021;16(3):439–44. DOI: 10.26574/maedi-ca.2021.16.3.439
- Yin S., Cai X., Wang Z., Zhang Y., Luo S., Ma J. Impact of gamification elements on user satisfaction in health and fitness applications: A comprehensive approach based on the Kano model. *Comput Human Behav.* 2022;128:107106. DOI: 10.1016/j.chb.2021.107106
- van Gaalen A.E.J., Brouwer J., Schönenrock-Adema J., Bouwknegt-Timmer T., Jaarsma A.D.C., Georgiadis J.R. Gamification of health professions education: A sys-

tematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021;26(2):683–711. DOI: 10.1007/s10459-020-10000-3

14. Ruiz J.G., Mintzer M.J., Leipzig R.M. The impact of E-learning in medical education. *Acad Med.* 2006;81(3):207–12. DOI: 10.1097/00001888-200603000-00002

15. Alasmari W.A. Medical students' feedback of applying the virtual dissection table (Anatomage) in learning anatomy: A cross-sectional descriptive study. *Adv Med Educ Pract.* 2021;12:1303–7. DOI: 10.2147/AMEP.S324520

16. Royer D.F., Kessler R., Stowell J.R. Evaluation of an innovative hands-on anatomy-centered ultrasound curriculum to supplement graduate gross anatomy education. *Anat Sci Educ.* 2017;10(4):348–62. DOI: 10.1002/ase.1670

17. Abdulrahman K.A.B., Jumaa M.I., Hanafy S.M., Elkordy E.A., Arafa M.A., Ahmad T., et al. Students' perceptions and attitudes after exposure to three different instructional strategies in applied anatomy. *Adv Med Educ Pract.* 2021;12:607–12. DOI: 10.2147/AMEP.S310147

18. Jason D., Trammell A., Grant T. Informationists and nurse educators partner to integrate a virtual dissection table into a nursing curriculum. *Med Ref Serv Q.* 2021;40(4):437–47. DOI: 10.1080/02763869.2021.1987812

19. Shi D., Walline J.H., Liu J., Yu X., Xu J., Song P.P., et al. An exploratory study of Sectra Table visualization improves the effectiveness of emergency bedside echocardiography training. *J Ultrasound Med.* 2019;38(2):363–70. DOI: 10.1002/JUM.14696

20. Kavvadia E.M., Katsoula I., Angelis S., Filippou D., Kavvadia E.M., Katsoula I., et al. The Anatomage table: A promising alternative in anatomy education. *Cureus.* 2023;15(8):e43047. DOI: 10.7759/cureus.43047

21. Шевченко Ю.А., Китаев В.М. «Ледяная анатомия» Н.И. Пирогова — прообраз современных лучевых изображений. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010;9:4–8. [Shevchenko Yu.A., Kitaev V.M. Pirogov's "Ice anatomy" — a prototype of modern radiological imaging. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2010;9:4–8. (In Russ.)].

22. Фомин Н.Ф. Вклад Н.И. Пирогова в оперативную хирургию и топографическую анатомию. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2020;15(3–1):16–20. [Fomin N.F. Contribution of N.I. Pirogov to operative surgery and topographical anatomy. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2020;15(3–1):16–20. (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.94.89.003

23. Дыдыкин С.С., Каган И.Г. Еще раз о важном и наименее (донации тел — когда?). *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2020;4(3):4–5. [Dydykin S.S., Kagan I.I. Once again about the important and painful problem (body donation — when?). *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2020;4(3):4–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg202040314

24. Wang J., Li W., Dun A., Zhong N., Ye Z. 3D visualization technology for learning human anatomy among medical students and residents: A meta- and regression analysis. *BMC Med Educ.* 2024;24(1):461. DOI: 10.1186/s12909-024-05403-4

25. Cappellen van Walsum A.V., Henssen D.J.H.A. E-learning three-dimensional anatomy of the brainstem: Impact of different microscopy techniques and spatial ability. *Anat Sci Educ.* 2022;15(2):317–29. DOI: 10.1002/ase.2056

26. Allen L.K., Eagleson R., de Ribaupierre S. Evaluation of an online three-dimensional interactive resource for undergraduate neuroanatomy education. *Anat Sci Educ.* 2016;9(5):431–9. DOI: 10.1002/ase.1604

27. Jayakumar N., Brunckhorst O., Dasgupta P., Khan M.S., Ahmed K. E-learning in surgical education: A systematic review. *J Surg Educ.* 2015;72(6):1145–57. DOI: 10.1016/J.JSURG.2015.05.008

28. Van Nuland S.E., Rogers K.A. The anatomy of E-Learning tools: Does software usability influence learning outcomes? *Anat Sci Educ.* 2016;9(4):378–90. DOI: 10.1002/ase.1589

29. Morichon A., Dannhoff G., Barantin L., Destrieux C., Maldonado I.L. Doing more with less: Realistic stereoscopic three-dimensional anatomical modeling from smartphone photogrammetry. *Anat Sci Educ.* 2024;17(4):864–77. DOI: 10.1002/ase.2402

30. Ail G., Freer F., Chan C.S., Jones M., Broad J., Canale G.P., et al. A comparison of virtual reality anatomy models to prosections in station-based anatomy teaching. *Anat Sci Educ.* 2024;17(4):763–9. DOI: 10.1002/ase.2419

31. Kashtanov A., Molotok E., Yavorovskiy A., Boyarkov A., Vasil'ev Y., Alsaegh A., et al. A comparative cross-sectional study assessing the psycho-emotional state of intensive care units' physicians and nurses of COVID-19 hospitals of a Russian metropolis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1828. DOI: 10.3390/ijerph19031828

32. Никитюк Д.Б., Каган И.И., Дыдыкин С.С., Заднипрыанный И.В., Васильев Ю.Л., Капитонова М.Ю. О втором издании Международной анатомической терминологии и ее русском эквиваленте. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2022;6(3):56–67. [Nikituk D.B., Kagan I.I., Dydykin S.S., Zadnipryany I.V., Vasil'ev Y.L., Kapitonova M.Y. About the second edition of the International Anatomical Terminology and its Russian equivalent. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2022;6(3):56–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg2022603156

33. Seidlein A.H., Bettin H., Franikowski P., Salloch S. Gamified E-learning in medical terminology: The TERMINator tool. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):284. DOI: 10.1186/s12909-020-02204-3

## Сведения об авторах

**Каштанов Артем Денисович** — врач, стажер-исследователь кафедры анестезиологии и реаниматологии 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: kashtanov\_a\_d@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

**Стетсик Егор Олегович** — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Information about the authors

**Artem D. Kashtanov** — Physician, Research Intern of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.  
Contact information: kashtanov\_a\_d@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

**Egor O. Stetsik** — Student at the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.

Контактная информация: [egorst2564@mail.ru](mailto:egorst2564@mail.ru);  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/>

**Дыдыкин Сергей Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии 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: [dydykin\\_s\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:dydykin_s_s@staff.sechenov.ru);  
119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

**Кытко Олеся Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 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: [kytko\\_o\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kytko_o_v@staff.sechenov.ru);  
119992, г. Москва, ул. Россолимо 15/13, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

**Трунин Евгений Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [etrunin@mail.ru](mailto:etrunin@mail.ru);  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2452-0321>

**Алешкина Ольга Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [aleshkina\\_ou@mail.ru](mailto:aleshkina_ou@mail.ru);  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-1208>

**Лаврентьева Анастасия Николаевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [nastasiya1321@gmail.com](mailto:nastasiya1321@gmail.com);  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1716-7425>

**Андреева Анастасия Николаевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [Mmm.andreeva7728@gmail.com](mailto:Mmm.andreeva7728@gmail.com);  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8871-3317>

**Алексеева Дарья Сергеевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [Dddaaarrr21@gmail.com](mailto:Dddaaarrr21@gmail.com);  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3821-5683>

Contact information: [egorst2564@mail.ru](mailto:egorst2564@mail.ru);  
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/>

**Sergey S. Dydykin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
Contact information: [dydykin\\_s\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:dydykin_s_s@staff.sechenov.ru);  
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

**Olesya V. Kytko** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
Contact information: [kytko\\_o\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kytko_o_v@staff.sechenov.ru);  
119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

**Evgeniy M. Trunin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.  
Contact information: [etrunin@mail.ru](mailto:etrunin@mail.ru);  
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2452-0321>

**Olga Yu. Aleshkina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.  
Contact information: [aleshkina\\_ou@mail.ru](mailto:aleshkina_ou@mail.ru);  
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-1208>

**Anastasia N. Lavrentyeva** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.  
Contact information: [nastasiya1321@gmail.com](mailto:nastasiya1321@gmail.com);  
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1716-7425>

**Anastasiia N. Andreeva** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.  
Contact information: [Mmm.andreeva7728@gmail.com](mailto:Mmm.andreeva7728@gmail.com);  
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8871-3317>

**Daria S. Alekseeva** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.  
Contact information: [Dddaaarrr21@gmail.com](mailto:Dddaaarrr21@gmail.com);  
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3821-5683>

**Муратова Александра Александровна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [Alexandramurrrrr@mail.ru](mailto:Alexandramurrrrr@mail.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9493-4350>

**Харина Анастасия Юрьевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [xarina-04@mail.ru](mailto:xarina-04@mail.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9903-593X>

**Татаркин Владислав Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [vladislav.tatarkin@szgmu.ru](mailto:vladislav.tatarkin@szgmu.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-3935>

**Соколова Анна Сергеевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [anna.sokolova@szgmu.ru](mailto:anna.sokolova@szgmu.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7100-0951>

**Филатов Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [vladimir.filatov@szgmu.ru](mailto:vladimir.filatov@szgmu.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-9975>

**Самодова Инна Леонидовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [inna.samodova@szgmu.ru](mailto:inna.samodova@szgmu.ru); 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-4008>

**Макеева Екатерина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Научно-образовательный институт фундаментальной медицины им. В.И. Покровского, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [makeevi@inbox.ru](mailto:makeevi@inbox.ru); 105275, г. Москва, ул. Бориса Жигулевского, 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-374X>

**Alexandra A. Muratova** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: [Alexandramurrrrr@mail.ru](mailto:Alexandramurrrrr@mail.ru); 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9493-4350>

**Anastasia Yu. Kharina** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: [xarina-04@mail.ru](mailto:xarina-04@mail.ru); 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9903-593X>

**Vladislav V. Tatarkin** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: [vladislav.tatarkin@szgmu.ru](mailto:vladislav.tatarkin@szgmu.ru); 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-3935>

**Anna S. Sokolova** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: [anna.sokolova@szgmu.ru](mailto:anna.sokolova@szgmu.ru); 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7100-0951>

**Vladimir N. Filatov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: [vladimir.filatov@szgmu.ru](mailto:vladimir.filatov@szgmu.ru); 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-9975>

**Inna L. Samodova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: [inna.samodova@szgmu.ru](mailto:inna.samodova@szgmu.ru); 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-4008>

**Ekaterina A. Makeeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, V.I. Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Russian University of Medicine. Contact information: [makeevi@inbox.ru](mailto:makeevi@inbox.ru); 105275, Moscow, Borisa Zhigulenova str., 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-374X>

**Пекельдина Евгения Сергеевна** — старший преподаватель кафедры анатомии человека, Научно-образовательный институт фундаментальной медицины им. В.И. Покровского, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [anatomiamgmsu@inbox.ru](mailto:anatomiamgmsu@inbox.ru); 105275, г. Москва, ул. Бориса Жигуленкова, 23.

**Капитонова Марина Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, Малайзийский государственный университет. Контактная информация: [marinakapitonova@mail.ru](mailto:marinakapitonova@mail.ru); Датук Мухаммад Муса, 94300, Кота-Самарахан, Саравак, Малайзия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>

**Бикбаева Татьяна Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [bikbaeva\\_ts@mail.ru](mailto:bikbaeva_ts@mail.ru); 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-0317>

**Полковова Ирина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [polkovova2002@mail.ru](mailto:polkovova2002@mail.ru); 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-7302>

**Волель Беатриса Альбертовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики, директор 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: [volet\\_b\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volet_b_a@staff.sechenov.ru); 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

**Литвинова Татьяна Михайловна** — кандидат фармацевтических наук, доцент, проректор по учебной работе, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: [litvinova\\_t\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

**Дудник Елена Николаевна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии 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: [dudnik\\_e\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:dudnik_e_n@staff.sechenov.ru); 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Evgenia S. Pekeldina** — Senior Lecturer at the Department of Human Anatomy, V.I. Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Russian University of Medicine. Contact information: [anatomiamgmsu@inbox.ru](mailto:anatomiamgmsu@inbox.ru); 105275, Moscow, Borisa Zhigulenkova str., 23.

**Marina Yu. Kapitonova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Universiti Malaysia Sarawak. Contact information: [marinakapitonova@mail.ru](mailto:marinakapitonova@mail.ru); Datuk Mohammad Musa, 94300, Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>

**Tatiana S. Bikbaeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Contact information: [bikbaeva\\_ts@mail.ru](mailto:bikbaeva_ts@mail.ru); 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-0317>

**Irina A. Polkovova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Mobilization Training of Health Care and Disaster Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Contact information: [polkovova2002@mail.ru](mailto:polkovova2002@mail.ru); 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-7302>

**Beatrice A. Volel** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: [volet\\_b\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volet_b_a@staff.sechenov.ru); 119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

**Tatyana M. Litvinova** — Cand. Sci. (Pharm.), Docent, Vice-Rector for Academic Affairs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: [litvinova\\_t\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

**Elena N. Dudnik** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: [dudnik\\_e\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:dudnik_e_n@staff.sechenov.ru); 125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Киреева Наталья Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии 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: kireeva\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**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>

**Васильев Юрий Леонидович\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 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: vasilev\_yu\_l@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

**Natalia V. Kireeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kireeva\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119333, Moscow, Fotiyevoy str., 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**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. Contact information: ivashkin\_k\_v\_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Yuriy L. Vasil'ev\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: vasilev\_yu\_l@staff.sechenov.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Поступила: 09.07.2024 Принята: 10.08.2024 Опубликована: 30.10.2024  
Submitted: 09.07.2024 Accepted: 10.08.2024 Published: 30.10.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Innovations in Medical Education in Gastrointestinal Surgery Using Interactive Anatomical Tables

Artem D. Kashtanov<sup>1</sup>, Egor O. Stetsyk<sup>2</sup>, Sergey S. Dydykin<sup>1</sup>, Olesya V. Kytko<sup>1</sup>,  
 Evgenii M. Trunin<sup>2</sup>, Olga Yu. Aleshkina<sup>3</sup>, Anastasia N. Lavrentieva<sup>2</sup>, Anastasiia N. Andreeva<sup>2</sup>,  
 Daria S. Alekseeva<sup>2</sup>, Aleksandra A. Muratova<sup>2</sup>, Anastasia Yu. Kharina<sup>2</sup>,  
 Vladislav V. Tatarkin<sup>2</sup>, Anna S. Sokolova<sup>2</sup>, Vladimir N. Filatov<sup>2</sup>, Inna L. Samodova<sup>2</sup>,  
 Ekaterina A. Makeeva<sup>4</sup>, Evgenia S. Pekeldina<sup>4</sup>, Marina Yu. Kapitonova<sup>5</sup>,  
 Tatiana S. Bikbaeva<sup>3</sup>, Irina A. Polkovova<sup>3</sup>, Beatrice A. Volei<sup>1</sup>, Tatiana M. Litvinova<sup>1</sup>,  
 Elena N. Dudnik<sup>1</sup>, Natalia V. Kireeva<sup>1</sup>, Konstantin V. Ivashkin<sup>1</sup>, Yuriy L. Vasil'ev<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Universiti Malaysia Sarawak, Sarawak, Malaysia

The introduction of digital technologies into the learning process for medical university students represents a new paradigm in medical education since high level of criteria for assessing the quality of learning of a medical student require the application of modern technologies in training fundamental disciplines and, in particular, anatomy. Thanks to virtual technologies, conditions are created for modeling and integrating the student into conditions close to real ones, which increases the interest and involvement of students in the educational process and, as a result, a subjective improvement in the process of assimilation of the material. Traditional education based on dissection materials cannot fully provide for the massive training of students, as biological materials cannot be restored or preserved and are quickly damaged. 3D models are devoid of these limitations.

**Aim:** to evaluate the effectiveness of digital dissection in the educational trajectory of clinical anatomy using interactive anatomical tables and the need of students for the active use of these aids.

**Materials and methods.** Four groups of students were formed: three groups were studying the material using various anatomical tables and one group used the traditional method. To control the effectiveness of the educational process, before the start of training, entrance testing was conducted in all groups. At the end of classes on individual topics, participants completed exit testing, as well as a questionnaire.

**Results.** The analysis of learning outcomes shows a significantly higher level of absorption of the material among students in groups where 3D anatomical models were used during classes. This indicates that students' subjective experience of the learning process has improved due to their increased involvement in the class and their interest in innovative teaching methods.

**Conclusion.** We plan to study learning outcomes in more detail to identify any differences in the formation of general and professional competencies among students. This information will help us make informed decisions about the widespread use of anatomical models in educational practice.

**Keywords:** medical education, bio digital, virtual anatomy, 3D virtual modeling, virtual dissection tables, biological dissection material, 3D modeling, knowledge control

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

**For citation:** Kashtanov A.D., Stecyk E.O., Dydykin S.S., Kytko O.V., Trunin E.M., Aleshkina O.Yu., Lavrent'eva A.N., Andreeva A.N., Alekseeva D.S., Muratova A.A., Kharina A.Yu., Tatarkin V.V., Sokolova A.S., Filatov V.N., Samodova I.L., Makeeva E.A., Pekeldina E.S., Kapitonova M.Yu., Bikbaeva T.S., Polkovova I.A., Volei B.A., Litvinova T.M., Dudnik E.N., Kireeva N.V., Ivashkin K.V., Vasil'ev Yu.L. Innovations in Medical Education in Gastrointestinal Surgery Using Interactive Anatomical Tables. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1348-3547-1>

## Инновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта с использованием интерактивных анатомических столов

А.Д. Каштанов<sup>1</sup>, Е.О. Стецик<sup>2</sup>, С.С. Дыдыкин<sup>1</sup>, О.В. Кытко<sup>1</sup>, Е.М. Трунин<sup>2</sup>, О.Ю. Аleshкина<sup>3</sup>, А.Н. Лаврентьева<sup>2</sup>, А.Н. Андреева<sup>2</sup>, Д.С. Алексеева<sup>2</sup>, А.А. Муратова<sup>2</sup>, А.Ю. Харина<sup>2</sup>, В.В. Татаркин<sup>2</sup>, А.С. Соколова<sup>2</sup>, В.Н. Филатов<sup>2</sup>,

И.Л. Самодова<sup>2</sup>, Е.А. Макеева<sup>4</sup>, Е.С. Пекельдина<sup>4</sup>, М.Ю. Капитонова<sup>5</sup>, Т.С. Бикбаева<sup>3</sup>, И.А. Полковова<sup>3</sup>, Б.А. Волель<sup>1</sup>, Т.М. Литвинова<sup>1</sup>, Е.Н. Дудник<sup>1</sup>, Н.В. Киреева<sup>1</sup>, К.В. Ивашин<sup>1</sup>, Ю.Л. Васильев<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Малайзийский государственный университет, Саравак, Малайзия

Внедрение цифровых технологий в процесс обучения студентов медицинских вузов является новой парадигмой медицинского образования, так как высокие критерии, предъявляемые к оценке качества подготовки врача, требуют использования современных технологий в преподавании фундаментальных дисциплин, и в частности анатомии. Благодаря симуляционным техникам создаются условия моделирования и интеграции обучающегося в условия, приближенные к реальным, что повышает интерес и вовлеченность студентов в образовательный процесс, и, как следствие, выявляется субъективное улучшение процесса усвоения материала. Классическое образование на анатомическом материале не может полностью обеспечить массовое обучение студентов, так как биологический материал не подлежит восстановлению и быстро повреждается — этих недостатков лишены цифровые трехмерные модели.

**Цель исследования:** оценить эффективность цифровой диссекции в образовательной траектории по клинической анатомии с использованием интерактивных анатомических столов и потребность обучающихся в активном применении указанных пособий.

**Материалы и методы.** Были сформированы 4 группы студентов: 3 группы изучали материал на различных анатомических столах, 1-я группа — по классической методике. Для контроля эффективности учебного процесса перед началом обучения во всех группах проведено входное тестирование. По окончании занятий по отдельным темам участники выполняли выходное тестирование, а также анкетирование.

**Результаты.** Анализ результатов обучения свидетельствует о значимо большем усвоении материала в группах, где во время занятий использовались трехмерные анатомические комплексы. Выявлено субъективное улучшение процесса усвоения знаний среди обучающихся за счет большей вовлеченности в образовательный процесс и повышения интереса к инновационным методикам проведения занятий.

**Заключение.** Результаты обучения будут изучаться в динамике, что позволит выявить различия в качестве формирования общепрофессиональных и профессиональных компетенций и послужит основой для принятия решения о повсеместном рутинном применении анатомических столов в образовательной практике.

**Ключевые слова:** медицинское обучение, цифровые технологии, трехмерная анатомия, трехмерное виртуальное моделирование, интерактивные анатомические столы, биологический материал, 3D-моделирование, контроль знаний

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

**Для цитирования:** Каштанов А.Д., Стецик Е.О., Дыдыкин С.С., Кытько О.В., Трунин Е.М., Алешкина О.Ю., Лаврентьева А.Н., Андреева А.Н., Алексеева Д.С., Муратова А.А., Харина А.Ю., Татаркин В.В., Соколова А.С., Филатов В.Н., Самодова И.Л., Макеева Е.А., Пекельдина Е.С., Капитонова М.Ю., Бикбаева Т.С., Полковова И.А., Волель Б.А., Литвинова Т.М., Дудник Е.Н., Киреева Н.В., Ивашин К.В., Васильев Ю.Л. Инновации медицинского образования в хирургии желудочно-кишечного тракта с использованием интерактивных анатомических столов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копропротологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1348-3547-1>

## Introduction

The widespread introduction of digital technologies into the process of teaching medical students in fundamental disciplines such as “Normal Human Anatomy” and “Topographic Anatomy and Operative Surgery” is one of the responses to the challenges of digital transformation, which has begun rapidly in the last five years. Among its goals, we can emphasize improving the quality of professional skills formation for future health-care professionals and earlier immersion in a digital environment, where operations are already an integral part of the work of medical staff at

various levels [1, 2]. The variety of interactive programs allows for their successful integration into the educational process. Methods of teaching anatomy using augmented reality and 3D virtual modeling technologies have become widespread in various areas of medicine, such as dentistry [3, 4], neurosurgery [5], general medicine, etc. The global trend in medical education technology is its maximum digitalization, particularly in the field of anatomy [6]. Classical education based on anatomical materials (both unfixed and fixed, including dissection materials) is not suitable for mass education, as biological materials cannot be restored or repaired and are quickly damaged.

Digital 3D models, on the other hand, do not have these limitations [7]. However, it is clear that the “gold standard” of clinical anatomy, dissection, cannot be replaced or supplemented by virtual and augmented reality. The tactile experience of dissection and the uniqueness of the human body provide the basis necessary for the development of clinical skills. According to S.K. Ghosh (2017), dissection alone cannot provide a uniform learning experience and must be supplemented by other innovative teaching methods in a future model of anatomy teaching [8]. The lessons we continue to learn from our experience of distance learning during the COVID-19 period show how learners are adapting to online learning. According to J. Khan et al. (2023), more than half of the study participants reported that they had adapted well to the online learning environment. However, the biggest challenge they faced was a sense of isolation due to the lack of practical training and hands-on experience [9–11].

Thus, we can assume that a modular approach to teaching clinical anatomy is effective, with dissection and work on anatomical materials as the final stage and interactive systems as an intermediate or calibration step. Given the apparent shortage of cadavers in some countries, the use of digital dissection could be a useful addition to the educational process, scientific planning, and clinical analysis. Modernization of medical education correlates with social development and the dissemination of gamification techniques in society [12–14]. An analysis of the literature has revealed that a new approach to the study of topographic anatomy, in the form of using interactive anatomical tables in the educational process, can help students to better understand the structure of the human body in three dimensions. This approach allows students to systematize and summarize information, as well as objectively evaluate their knowledge. This contributes to the development of students' competencies [15–17].

Today, it is clear that there is a significant shift in the approach to education in the medical field, at all levels, from nursing schools to higher education institutions [18, 19]. The conclusions drawn during the pandemic demonstrate the flexibility of interactive technologies, which, while not a replacement for the “gold standard” of dissection in anatomical education, do harmoniously complement it [15, 20]. In the context of the changing market and the emphasis on independent developments in digital technologies, Russian users now have access to domestic interactive anatomy tables, which are being actively introduced into the education system. Previously, we compared the technical and practical capabilities of devices

like “Anatomage” and “Pirogov”, providing valid data that allowed us to plan a comparative study of Russian interactive anatomy devices, considering the high standards for medical education quality [6].

**The aim of this study:** to assess the effectiveness of using digital dissection tools in the educational process of clinical anatomy, using interactive anatomical tables, and the need for students to actively engage with these resources.

To achieve this goal, we have set the following objectives:

1. To assess the initial level of knowledge among students before training in order to qualitatively select participants into groups.
2. To evaluate the efficacy of interactive anatomical tools in the learning process through comparative testing of student performance.
3. To obtain feedback from students regarding their impressions of using anatomical tables and the impact of their usage (Appendix).

### Null Hypothesis

The effectiveness of the learning trajectory in clinical anatomy is higher for those students who use interactive anatomical tools as a supplement or reference material.

### Materials and methods

For determining the sample size for a general population of 2,000 (total number of the second year students of Medical Faculty at participating Universities (I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Russian University of Medicine; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) and V.I. Razumovsky Saratov State Medical University). The sample size was determined using the following formula:

$$Ss = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{C^2},$$

where:  $Ss$  – the size of the required sample;  $Z$  – Z-factor (1.96 for a 95 % confidence interval);  $p$  – percentage of respondents or responses of interest (default: 0.5);  $C$  – confidence interval (5 %).

The study used domestic interactive anatomical tables, including “Pirogov” (LLC Razvitie), “Anatomograph” (LLC Bio veritas), and “PL-Anatomy TAB” (LLC Programmlab).

The distribution of participants across groups is shown in Table 1.

To monitor the effectiveness of the training program, an entrance test was administered to all participants before the start of the course. At the

**Table 1.** Distribution of study participants**Таблица 1.** Распределение участников исследования

Comparison group <i>Группа сравнения</i>	Experimental groups <i>Экспериментальные группы</i>		Control group* <i>Контрольная группа*</i>	Total number <i>Общее количество</i>
“Pirogov” «Пирогов»	“Anatomograph” «Анатомограф»	«PL-Anatomy TAB»	Traditional teaching methods Традиционная методика обучения	
90	45	30	165	330

**Note:** \* — the control group was formed by uniform random sampling of students in each participating university.

**Примечание:** \* — контрольная группа формировалась путем равномерной случайной выборки студентов в каждом вузе-участнике.



A



B



C



D

**Figure.** Practical classes with students at the following Universities: A — I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; B — Russian University of Medicine; C — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; D — V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

**Рисунок.** Практические занятия со студентами: А — ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; В — ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; С — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Д — ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

conclusion of each module, participants took an exit test and completed a questionnaire (Figure).

It is essential to consider the structural and technological features of the devices being used. The interactive anatomy "Pirogov" is a classic horizontal device with a low weight, as well as a mobile version that can be installed on any personal smartphone, creating a remote pairing in an educational setting. "Anatomograph" and "PL-Anatomy TAB" models, on the other hand, are represented by vertical interactive anatomical devices without a mobile version.

N.I. Pirogov (1810–1881), being the founder of clinical anatomy, is also known as an outstanding surgeon, whose skill and ability to foresee was ahead of time. After all, it is obvious that "Ice Anatomy" in many ways set a high level of diagnostic medicine, becoming the basis for radial methods of research [21].

By practicing cadaveric surgery techniques I.M. Pirogov managed not only to educate and train students in surgery with the absence of real patients, but also to support surgical skills of experienced surgeons in conditions of extremely rare operations. I.M. Pirogov believed that it was even easier to operate on patients than on cadavers [22].

Today, there is a shortage of anatomical material available for education in a number of countries. However, it is not a decrease in mortality but a lack of body donation programs that is responsible for this condition [23]. The lack of anatomical material not only creates problems of education and formation of doctors as specialists, but also negatively affects scientific activity. Attempts to replace cadavers are mainly aimed either to use material of animal origin, or synthetic material at all. A relative compromise was 3D anatomy, which can supplement the scarce range of educational anatomical fixed material, as well as be a calibration tool during young doctors' education. For instance, interactive anatomy table "Pirogov", which combines both a 3D human model and the famous "Ice Anatomy".

It is important to note that the "PL-Anatomy TAB" and "Anatomograph" models can change the angle of inclination from vertical to horizontal, potentially increasing student compliance due to greater user orientation compared to the "Pirogov" table. Additionally, the larger size of the "Pirogov" table (730 × 2250 with a resolution of 3840 × 1080 pixels) compared to the "PL-Anatomy TAB" (1180 × 650 with a resolution of 3840 × 2160 pixels) may also appeal to users. A general comparison of the anatomical tables is provided in Table 2.

The study was conducted in accordance with the rules and principles of the Helsinki Declaration of

the World Medical Association. The study was supported by the Ethics Committee of Sechenov University (Protocol No. 16-23 dated September 14, 2023).

The results of the questionnaire and input and output tests were analyzed using IBM SPSS Statistics 26 and Microsoft Excel 2016.

## Results

The assessment of the studied qualitative characteristics in all the surveyed groups, including gender, age, and degree of satisfaction with learning, revealed that the null hypothesis of normality of distribution was not supported. Therefore, additional methods of non-parametric statistical analysis were employed to analyze the data.

The analysis of the experience with interactive educational methods and the time spent using a computer for extra-curricular activities is presented in Table 3, along with the results of this analysis.

The null hypothesis of normality of distribution was not supported, and therefore, nonparametric methods of statistical analysis were employed to analyze the data. The results of the analysis of the average values of respondents' overall satisfaction according to various criteria of the educational process are presented in Table 4. The results of the analysis of the data of the entrance testing in the study groups are presented in Table 5.

When analyzing the data from the input testing, we found differences in trends (Mann – Whitney *U*-test, *p* = 0.021), indicating an increase in the number of points scored in the output testing for both the control and experimental groups. The increase in test scores for the output testing was higher in the experimental group compared to the comparison group. This can be explained by the improved consolidation of knowledge gained through the use of an interactive 3D complex during training. The results of the average values for the input and output tests are presented in Table 6.

The analysis of the effectiveness of training in the comparison and experimental groups, based on the results of the input and output tests, showed statistically significant differences. The Mann – Whitney *U*-test showed a *p*-value of less than 0.001, indicating a strong level of significance.

## Discussion

During the analysis of the results, the null hypothesis of the study was confirmed. The findings suggest that teaching students with the anatomical table and mobile version of "Pirogov" is more effective than using "Anatomograph". However,

**Table 2.** General characteristics of the educational aids used**Таблица 2.** Общая характеристика используемых образовательных пособий

Characteristics <i>Характеристика</i>	Table used <i>Используемый стол</i>		
	“Pirogov” <i>«Пирогов»</i>	“Anatomograph” <i>«Анатомограф»</i>	«PL-Anatomy TAB»
Dimensions, mm <i>Размер, мм</i>	900 × 760 × 1490	1137 × 667 × 955	900 × 820 × 1500
Screen diagonal, inches <i>Диагональ экрана, дюймы</i>	50	49	50
Ability to change the angle of inclination to the surface <i>Возможность менять угол наклона к поверхности</i>	No <i>Нет</i>	Yes <i>Да</i>	No <i>Нет</i>
Number of simultaneous touches <i>Количество одновременных касаний</i>	2	20	10
Knowledge control <i>Контроль знаний</i>	No <i>Нет</i>	Yes <i>Да</i>	No <i>Нет</i>
Ability to modulate pathologies <i>Возможность модуляции патологий</i>	Limited <i>Ограничено</i>	Yes <i>Да</i>	No <i>Нет</i>
Availability of a mobile application <i>Наличие мобильного приложения</i>	Yes <i>Да</i>	No <i>Нет</i>	No <i>Нет</i>
Connection of VR technology <i>Подключение VR технологии</i>	No <i>Нет</i>	No <i>Нет</i>	Yes <i>Да</i>

**Table 3.** Results of the analysis of the experience in using interactive educational methods and the duration of computer use for extracurricular purposes**Таблица 3.** Результаты анализа опыта использования интерактивных образовательных методик и длительности использования компьютера во внеучебных целях

Group <i>Группа</i>	Had there been any experience of using anatomical programs?* <i>Был ли опыт использования анатомических программ?*</i> n (%)		Computer use outside of academic purposes, hours per week** <i>Использование компьютера вне учебных целей, кол-во часов в неделю**</i> n (%)
Control <i>Контрольная</i>	yes / да	36 (13.3 %)	7.96
	no / нет	99 (36.7 %)	9.83
Comparison <i>Сравнения</i>	yes / да	51 (18.9 %)	4.78
	no / нет	39 (14.4 %)	6.13
Experimental <i>Экспериментальная</i>			
“Anatomograph” <i>«Анатомограф»</i>	yes / да	18 (6.7)	3.12
	no / нет	27 (10 %)	2.89
«PL-Anatomy TAB»	yes / да	19 (63.3 %)	3.31
	no / нет	11 (36.7 %)	3.45

**Note:** Fisher's exact test ( $\phi$ ) was used in the analysis; \* — the obtained empirical value of  $\phi$  (3.11) is in the significance zone,  $H_0$  is rejected; \*\* — the obtained empirical value of  $\phi$  (2.08) is in the significance zone,  $H_0$  is rejected.

**Примечание:** при анализе использовался точный тест Фишера ( $\phi$ -критерий); \* — полученное эмпирическое значение  $\phi$ -критерия (3,11) находится в зоне значимости,  $H_0$  отвергается; \*\* — полученное эмпирическое значение  $\phi$ -критерия (2,08) находится в зоне значимости,  $H_0$  отвергается.

**Table 4.** Assessment of satisfaction with training among respondents**Таблица 4.** Оценка удовлетворенности обучением у респондентов

	Group / Группа				p*	
	Control Контрольная	Comparison Сравнения	Experimental Экспериментальная			
			“Anatomograph” «Анатомограф»	«PL-Anatomy TAB»		
Degree of participation in this method of presenting the material <i>Степень участия в данном способе подачи материала</i>	3.1	3.6	3.8	4.3		
Meeting expectations from the program <i>Оправдание ожиданий от программы</i>	2.6	4.0	4.1	4.0		
Visual usefulness of the lesson <i>Визуальная полноценность занятия</i>	2.3	4.4	4.1	4.6		
Method of presenting the material <i>Способ подачи материала</i>	2.3	4.7	4.5	4.7		
Educational value of the teaching method <i>Образовательная ценность методики преподавания</i>	3.1	4.5	4.4	4.7		
Usefulness of the teaching method in terms of mastering knowledge in the future <i>Полезность методики преподавания с точки зрения овладения знаниями в будущем</i>	3.5	4.3	4.3	4.6		
Stress/discomfort during entrance testing <i>Стресс/дискомфорт на входном тестировании</i>	3.0	2.8	2.6	2.5		
Stress/discomfort during exit testing <i>Стресс/дискомфорт на выходном тестировании</i>	3.2	3.2	2.9	2.4		
Overall satisfaction (Me) <i>Общая удовлетворенность (Me)</i>	3.1	4.2	4.1	4.6	0.013	

**Note:** p — the significance level determined using the Mann — Whitney test; \* — differences are statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Примечание:** p — уровень значимости, определенный с применением критерия Манна — Уитни; \* — различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

it should be noted that there was a significant increase in correct responses in the “Anatomograph” group, despite the low initial scores on the entrance test. The use of the “Anatomograph” was also associated with a reduced psychological stress level among students, as evidenced by lower stress levels on the entrance and exit tests and a greater level of participation in presentations. The greatest satisfaction and lowest stress were reported in the “PL-Anatomy TAB” group, which is likely due to the improved ergonomics of the manual. For further research, it would be interesting to

consider a combination of these devices in order to improve both the overall effectiveness of the teaching methodology and the student's learning compliance. The introduction of the “PL-Anatomy TAB” table into the teaching practice has significantly improved the quality of education and the students' assimilation of the material. In the study on the effectiveness of training with the “PL-Anatomy TAB” table, we found that the positive impact of training does not depend on the previous experience with similar programs or 3D anatomical models. This means that it is possible

**Table 5.** Learning efficiency in points (Me)**Таблица 5.** Эффективность обучения в баллах (Me)

Testing Тестирование	Group / Группа				p*	
	Control Контрольная	Comparison (“Pirogov”) Сравнения («Пирогов»)	Experimental / Экспериментальная			
			“Anatomograph” «Анатомограф»	«PL-Anatomy TAB»		
Entrance Входное	4.2	2.43	3.3	3.33	0.013	
Exit Выходное	4.77	4.53	4.8	4.47	0.017	

**Note:**  $p$  — the significance level determined using the Mann — Whitney test; \* — differences are statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Примечание:**  $p$  — уровень значимости, определенный с применением критерия Манна — Уитни; \* — различия статистически значимы при  $p < 0.05$ .

**Table 6.** Estimation of the average values of the percentage of correct completion of the entrance and exit testing in the experimental group and the group of comparison (Me, %)**Таблица 6.** Оценка средних значений процента правильного выполнения входного и выходного тестирования у экспериментальной группы и группы сравнения (Me, %)

Testing Тестирование	Group / Группа			p*	
	Experimental Экспериментальная		Comparison (“Pirogov”) Сравнения («Пирогов»)		
	“Anatomograph” «Анатомограф»	«PL-Anatomy TAB»			
Entrance / Входное	24.33	33.34	41.67	0.001	
Exit / Выходное	45.33	42.34	59.5	0.004	
Increase in percentage of correct answers to the initial level Прирост процента правильного выполнения к исходному уровню	21.0	9	17.83	0.037	

**Note:**  $p$  — the significance level determined using the Mann — Whitney test; \* — differences are statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Примечание:**  $p$  — уровень значимости, определенный с применением критерия Манна — Уитни; \* — различия статистически значимы при  $p < 0.05$ .

to use the anatomical table effectively even without prior training, making it a valuable tool for teaching anatomy.

The data obtained in this study are consistent with previous studies, including those conducted by foreign researchers [9, 15, 24], as well as those conducted in our own country [3, 4, 6]. 3D virtual modeling is widely used in anatomy and surgery today [25, 26], and the data from a systematic review conducted by N. Jayakumar et al. (2015) indicate the need for introducing virtual and augmented reality into training at both pre- and post-graduate levels [27]. However, there are some limitations to this approach, such as the commercialization of anatomical atlases and the absence of a standardized model [28–30], which have been addressed in this study.

Therefore, we propose the following **teaching methodology for using an anatomical model**:

1. *Study the topic using lecture materials in an online format.* According to a study conducted by L. Lochner et al. in 2016, the inclusion of lecture materials increases the “life span” of knowledge in memory [9]. The experience during the COVID-19 pandemic has demonstrated that the assimilation of knowledge from online lectures is comparable to that from face-to-face lectures. However, students prefer online lectures as they provide the opportunity to acquire knowledge “anywhere”, despite the absence of direct contact with the group [11, 31].

2. *Study the material using a table during two academic classes.* This stage requires more time than a regular practical lesson, as each student needs to work with the anatomical model individually. It is important that each model is correctly labeled from an anatomical perspective — in accordance with the latest anatomical terminology

TA2 [32]. Virtual reality anatomy training and gamification are discussed separately in this section, but today there is no opportunity for mass, one-time training in a “virtual classroom” format [26, 30, 33].

3. *Interim assessment of the material covered.* The proposed training method allows for both fewer hours of teaching and increased student flexibility, which enhances learning compliance. So today, more than 700 students from the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University and 600 students from the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University have already had access to the online atlas and are using it to prepare for practical classes and current and intermediate certifications. Interactive anatomical tables are regularly used in the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, and their mobile versions are distributed to students as part of practical classes and interim exams. In the future, learning outcomes will be monitored in real-time, which will help identify differences in the quality of formation of general and professional skills and will serve as a basis for deciding on the widespread use of anatomical models in educational practice.

## Conclusion

1. During the study, the null hypothesis was confirmed – the use of interactive anatomical tables significantly improved the quality of educational methods. This is reflected in the positive trend in the results of group testing.

2. The high educational value and effectiveness of technology with a mobile version have been revealed when compared to other models. The combination of a stationary device and a “pocket” version ensures access to knowledge regardless of the student’s location.

3. The use of vertical interactive anatomical tables has shown high satisfaction with the teaching methodology and low levels of situational stress among students. This, apparently, is due to the ergonomic design of the devices.

4. An assessment of the effectiveness of using interactive anatomical programs in the educational process has been conducted. The analysis of learning outcomes shows a significantly better assimilation of material in groups that used 3D anatomical models during classes. This was due to the subjective improvement of the learning experience for students, as they were more engaged in the educational process and showed increased interest in the innovative teaching method.

## Appendix

### A typical questionnaire for respondents

1. Gender
2. Age
3. City
4. How much time per week do you spend on non-academic computer-related activities?
5. Have you previously used an interactive anatomy program or table? If so, please specify which one.

Please describe your thoughts on the educational approach, in accordance with the following table:

No.	Question	Very bad	Bad	Satisfied	Good	Very good
1	Evaluate your participation in this presentation method of the material.					
2	Evaluate how well your expectations were met regarding submitting and mastering the lesson material based on the results.					
3	Assess the visual organization of the lesson.					
4	How satisfied are you with the teacher's presentation of the material (lesson topic)?					
5	In your opinion, how valuable is the way the educational material is presented in the classroom?					
6	Evaluate the usefulness of this method of presenting material for mastering knowledge in the future.					
7	What is your opinion about the teacher?					
8	Evaluate your stress/discomfort during the entrance test.					
9	Evaluate your stress/anxiety on exit test.					
10	Evaluate ergonomic comfort of the device.					
11	Evaluate navigation in the program.					

## References / Литература

- Bhat G.M., Bhat I.H., Shahdad S., Rashid S., Khan M.A., Patloo A.A. Analysis of feasibility and acceptability of an e-learning module in anatomy. *Anat Sci Educ.* 2022;15(2):376–91. DOI: 10.1002/ase.2096
- Guy R., Byrne B., Dobos M. Optional anatomy and physiology e-learning resources: Student access, learning approaches, and academic outcomes. *Adv Physiol Educ.* 2018;42(1):43–9. DOI: 10.1152/advan.00007.2017
- Иванова Н.В., Мурашов О.В., Прокофьев М.С. Использование "Anatomage table" для изучения вариантов анатомии. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2020;4(120):13–6. [Ivanova N.V., Mursashov O.V., Prokof'ev M.S. Use of "Anatomage table" in the study of variant anatomy. *Vestnik of Novgorod State University.* 2020;4(120):13–6. (In Russ.)]. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.4(120).13-16
- Искакова М.К., Ержепова Г.Н. Использование интерактивного стола Пирогова при обучении студентов-стоматологов. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины.* 2022;4:51–5. [Iskakova M.K., Erezhepova G.N. Using the Pirogov interactive table in teaching dental. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine.* 2022;4:51–5. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2790-1289-2022-4-5155
- Abarca-Olivas J., González-López P., Fernández-Cornejo V., Verdú-Martínez I., Martorell-Llobregat C., Baldoncini M., et al. 3D stereoscopic view in neurosurgical anatomy: Compilation of basic methods. *World Neurosurg.* 2022;163:e593–609. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.04.036
- Vasil'ev Y.L., Dydykin S.S., Kashtanov A.D., Molotok E.V., Lyakisheva A.A., Kytko O.V., et al. A comparative analysis of lecturers' satisfaction with Anatomage and Pirogov virtual dissection tables during clinical and topographic anatomy courses in Russian universities. *Anat Sci Educ.* 2023;16(2):196–208. DOI: 10.1002/ase.2248
- Васильев Ю.Л., Иванов А.А., Смилык И.М., Кащенов А.Д., Кытко О.В. Диссекционные курсы как путь к изменению парадигмы современного комплексного обучения стоматологии. *Клиническая стоматология.* 2021;24(2):130–4. [Vasil'ev Yu.L., Ivanov A.A., Smil'yk I.M., Kashtanov A.D., Kytko O.V. Dissection courses as a way to change the paradigm of modern comprehensive dental education. *Clinical Stomatology.* 2021;24(2):130–4. (In Russ.)]. DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_2\_130
- Ghosh S.K. Cadaveric dissection as an educational tool for anatomical sciences in the 21st century. *Anat Sci Educ.* 2017;10(3):286–99. DOI: 10.1002/ase.1649
- Lochner L., Wieser H., Waldboth S., Mischo-Kelling M. Combining traditional anatomy lectures with e-learning activities: How do students perceive their learning experience? *Int J Med Educ.* 2016;7:69–74. DOI: 10.5116/ijme.56b5.0369
- Khan J., Baatjes K.J., Layman-Lemphane J.I., Correia J. Online anatomy education during the COVID-19 pandemic: Opinions of medical, speech therapy, and BSc Anatomy students. *Anat Sci Educ.* 2023;16(5):892–906. DOI: 10.1002/ase.2271
- Saurabh M.K., Patel T., Bhabhor P., Patel P., Kumar S. Students' perception on online teaching and learning during COVID-19 pandemic in medical education. *Mae-dica (Bucur).* 2021;16(3):439–44. DOI: 10.26574/maedi-ca.2021.16.3.439
- Yin S., Cai X., Wang Z., Zhang Y., Luo S., Ma J. Impact of gamification elements on user satisfaction in health and fitness applications: A comprehensive approach based on the Kano model. *Comput Human Behav.* 2022;128:107106. DOI: 10.1016/j.chb.2021.107106
- van Gaalen A.E.J., Brouwer J., Schönenrock-Adema J., Bouwknegt-Timmer T., Jaarsma A.D.C., Georgiadis J.R. Gamification of health professions education: A sys-

tematic review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021;26(2):683–711. DOI: 10.1007/s10459-020-10000-3

14. Ruiz J.G., Mintzer M.J., Leipzig R.M. The impact of E-learning in medical education. *Acad Med.* 2006;81(3):207–12. DOI: 10.1097/00001888-200603000-00002

15. Alasmari W.A. Medical students' feedback of applying the virtual dissection table (Anatomage) in learning anatomy: A cross-sectional descriptive study. *Adv Med Educ Pract.* 2021;12:1303–7. DOI: 10.2147/AMEP.S324520

16. Royer D.F., Kessler R., Stowell J.R. Evaluation of an innovative hands-on anatomy-centered ultrasound curriculum to supplement graduate gross anatomy education. *Anat Sci Educ.* 2017;10(4):348–62. DOI: 10.1002/ase.1670

17. Abdulrahman K.A.B., Jumaa M.I., Hanafy S.M., Elkordy E.A., Arafa M.A., Ahmad T., et al. Students' perceptions and attitudes after exposure to three different instructional strategies in applied anatomy. *Adv Med Educ Pract.* 2021;12:607–12. DOI: 10.2147/AMEP.S310147

18. Jason D., Trammell A., Grant T. Informationists and nurse educators partner to integrate a virtual dissection table into a nursing curriculum. *Med Ref Serv Q.* 2021;40(4):437–47. DOI: 10.1080/02763869.2021.1987812

19. Shi D., Walline J.H., Liu J., Yu X., Xu J., Song P.P., et al. An exploratory study of Sectra Table visualization improves the effectiveness of emergency bedside echocardiography training. *J Ultrasound Med.* 2019;38(2):363–70. DOI: 10.1002/JUM.14696

20. Kavvadia E.M., Katsoula I., Angelis S., Filippou D., Kavvadia E.M., Katsoula I., et al. The Anatomage table: A promising alternative in anatomy education. *Cureus.* 2023;15(8):e43047. DOI: 10.7759/cureus.43047

21. Шевченко Ю.А., Китаев В.М. «Ледяная анатомия» Н.И. Пирогова – прообраз современных лучевых изображений. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010;9:4–8. [Shevchenko Yu.A., Kitaev V.M. Pirogov's "Ice anatomy" – a prototype of modern radiological imaging. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2010;9:4–8. (In Russ.)].

22. Фомин Н.Ф. Вклад Н.И. Пирогова в оперативную хирургию и топографическую анатомию. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2020;15(3–1):16–20. [Fomin N.F. Contribution of N.I. Pirogov to operative surgery and topographical anatomy. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2020;15(3–1):16–20. (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.94.89.003

23. Дыдыкин С.С., Каган И.Г. Еще раз о важном и наименее (донация тел – когда?). *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2020;4(3):4–5. [Dydykin S.S., Kagan I.I. Once again about the important and painful problem (body donation – when?). *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2020;4(3):4–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg202040314

24. Wang J., Li W., Dun A., Zhong N., Ye Z. 3D visualization technology for learning human anatomy among medical students and residents: A meta- and regression analysis. *BMC Med Educ.* 2024;24(1):461. DOI: 10.1186/s12909-024-05403-4

25. Cappellen van Walsum A.V., Henssen D.J.H.A. E-learning three-dimensional anatomy of the brainstem: Impact of different microscopy techniques and spatial ability. *Anat Sci Educ.* 2022;15(2):317–29. DOI: 10.1002/ase.2056

26. Allen L.K., Eagleson R., de Ribaupierre S. Evaluation of an online three-dimensional interactive resource for undergraduate neuroanatomy education. *Anat Sci Educ.* 2016;9(5):431–9. DOI: 10.1002/ase.1604

27. Jayakumar N., Brunckhorst O., Dasgupta P., Khan M.S., Ahmed K. E-learning in surgical education: A systematic review. *J Surg Educ.* 2015;72(6):1145–57. DOI: 10.1016/J.JSURG.2015.05.008

28. Van Nuland S.E., Rogers K.A. The anatomy of E-Learning tools: Does software usability influence learning outcomes? *Anat Sci Educ.* 2016;9(4):378–90. DOI: 10.1002/ase.1589

29. Morichon A., Dannhoff G., Barantin L., Destrieux C., Maldonado I.L. Doing more with less: Realistic stereoscopic three-dimensional anatomical modeling from smartphone photogrammetry. *Anat Sci Educ.* 2024;17(4):864–77. DOI: 10.1002/ase.2402

30. Ail G., Freer F., Chan C.S., Jones M., Broad J., Canale G.P., et al. A comparison of virtual reality anatomy models to prosections in station-based anatomy teaching. *Anat Sci Educ.* 2024;17(4):763–9. DOI: 10.1002/ase.2419

31. Kashtanov A., Molotok E., Yavorovskiy A., Boyarkov A., Vasil'ev Y., Alsaegh A., et al. A comparative cross-sectional study assessing the psycho-emotional state of intensive care units' physicians and nurses of COVID-19 hospitals of a Russian metropolis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1828. DOI: 10.3390/ijerph19031828

32. Никитюк Д.Б., Каган И.И., Дыдыкин С.С., Заднипрыанный И.В., Васильев Ю.Л., Капитонова М.Ю. О втором издании Международной анатомической терминологии и ее русском эквиваленте. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2022;6(3):56–67. [Nikituk D.B., Kagan I.I., Dydykin S.S., Zadnipryany I.V., Vasil'ev Y.L., Kapitonova M.Y. About the second edition of the International Anatomical Terminology and its Russian equivalent. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2022;6(3):56–67. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg2022603156

33. Seidlein A.H., Bettin H., Franikowski P., Salloch S. Gamified E-learning in medical terminology: The TERMINator tool. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):284. DOI: 10.1186/s12909-020-02204-3

## Information about the authors

**Artem D. Kashtanov** — Physician, Research Intern of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Contact information: kashtanov\_a\_d@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky lane. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

**Egor O. Stetsik** — Student at the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.

## Сведения об авторах

**Каштанов Артем Денисович** — врач, стажер-исследователь кафедры анестезиологии и реаниматологии 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: kashtanov\_a\_d@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

**Стетсик Егор Олегович** — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: [egorst2564@mail.ru](mailto:egorst2564@mail.ru);  
 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/>

**Sergey S. Dydikin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: [dydikin\\_s\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:dydikin_s_s@staff.sechenov.ru);  
 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

**Olesya V. Kytko** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: [kytko\\_o\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kytko_o_v@staff.sechenov.ru);  
 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

**Evgeniy M. Trunin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.

Contact information: [etrinin@mail.ru](mailto:etrinin@mail.ru);  
 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2452-0321>

**Olga Yu. Aleshkina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Contact information: [aleshkina\\_ou@mail.ru](mailto:aleshkina_ou@mail.ru);  
 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-1208>

**Anastasia N. Lavrentyeva** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.

Contact information: [nastasiya1321@gmail.com](mailto:nastasiya1321@gmail.com);  
 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1716-7425>

**Anastasiia N. Andreeva** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.

Contact information: [Mmm.andreeva7728@gmail.com](mailto:Mmm.andreeva7728@gmail.com);  
 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8871-3317>

**Daria S. Alekseeva** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University.

Contact information: [Dddaaarr21@gmail.com](mailto:Dddaaarr21@gmail.com);  
 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3821-5683>

Контактная информация: [egorst2564@mail.ru](mailto:egorst2564@mail.ru);  
 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/>

**Дыдикин Сергей Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии 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: [dydikin\\_s\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:dydikin_s_s@staff.sechenov.ru);  
 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

**Кытко Олеся Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 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: [kytko\\_o\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:kytko_o_v@staff.sechenov.ru);  
 119992, г. Москва, ул. Россолимо 15/13, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

**Трунин Евгений Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [etrinin@mail.ru](mailto:etrinin@mail.ru);  
 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2452-0321>

**Алешкина Ольга Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [aleshkina\\_ou@mail.ru](mailto:aleshkina_ou@mail.ru);  
 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-1208>

**Лаврентьева Анастасия Николаевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [nastasiya1321@gmail.com](mailto:nastasiya1321@gmail.com);  
 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1716-7425>

**Андреева Анастасия Николаевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [Mmm.andreeva7728@gmail.com](mailto:Mmm.andreeva7728@gmail.com);  
 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8871-3317>

**Алексеева Дарья Сергеевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [Dddaaarr21@gmail.com](mailto:Dddaaarr21@gmail.com);  
 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3821-5683>

**Alexandra A. Muratova** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: Alexandramurrrrr@mail.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9493-4350>

**Anastasia Yu. Kharina** — Student of the Faculty of Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: xarina-04@mail.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9903-593X>

**Vladislav V. Tatarkin** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: vladislav.tatarkin@szgmu.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-3935>

**Anna S. Sokolova** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Operative and Clinical Surgery with Topographic Anatomy named after S.A. Simbirtsev, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: anna.sokolova@szgmu.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7100-0951>

**Vladimir N. Filatov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: vladimir.filatov@szgmu.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-9975>

**Inna L. Samodova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: inna.samodova@szgmu.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-4008>

**Ekaterina A. Makeeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, V.I. Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Russian University of Medicine. Contact information: makeevi@inbox.ru; 105275, Moscow, Borisa Zhigulenkova str., 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-374X>

**Муратова Александра Александровна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: Alexandramurrrrr@mail.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9493-4350>

**Харина Анастасия Юрьевна** — студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: xarina-04@mail.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9903-593X>

**Татаркин Владислав Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vladislav.tatarkin@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9599-3935>

**Соколова Анна Сергеевна** — кандидат медицинских наук, асистент кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией им. С.А. Симбирцева, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anna.sokolova@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7100-0951>

**Филатов Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vladimir.filatov@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1017-9975>

**Самодова Инна Леонидовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: inna.samodova@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-4008>

**Макеева Екатерина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Научно-образовательно институт фундаментальной медицины им. В.И. Покровского, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: makeevi@inbox.ru; 105275, г. Москва, ул. Бориса Жигулenkova, 23. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-374X>

**Evgenia S. Pekeldina** — Senior Lecturer at the Department of Human Anatomy, V.I. Pokrovsky Scientific and Educational Institute of Fundamental Medicine, Russian University of Medicine.

Contact information: [anatomiamgmsu@inbox.ru](mailto:anatomiamgmsu@inbox.ru); 105275, Moscow, Borisa Zhigulenkova str., 23.

**Marina Yu. Kapitonova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Universiti Malaysia Sarawak.

Contact information: [marinakapitonova@mail.ru](mailto:marinakapitonova@mail.ru); Datuk Mohammad Musa, 94300, Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>

**Tatiana S. Bikbaeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Contact information: [bikbaeva\\_ts@mail.ru](mailto:bikbaeva_ts@mail.ru); 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-0317>

**Irina A. Polkovova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Mobilization Training of Health Care and Disaster Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Contact information: [polkovova2002@mail.ru](mailto:polkovova2002@mail.ru); 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-7302>

**Beatrice A. Volel** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: [volet\\_b\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volet_b_a@staff.sechenov.ru); 119992, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

**Tatyana M. Litvinova** — Cand. Sci. (Pharm.), Docent, Vice-Rector for Academic Affairs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: [litvinova\\_t\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

**Elena N. Dudnik** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: [dudnik\\_e\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:dudnik_e_n@staff.sechenov.ru); 125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Пекельдина Евгения Сергеевна** — старший преподаватель кафедры анатомии человека, Научно-образовательный институт фундаментальной медицины им. В.И. Покровского, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [anatomiamgmsu@inbox.ru](mailto:anatomiamgmsu@inbox.ru); 105275, г. Москва, ул. Бориса Жигуленкова, 23.

**Капитонова Марина Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, Малайзийский государственный университет. Контактная информация: [marinakapitonova@mail.ru](mailto:marinakapitonova@mail.ru); Датук Мохаммад Муса, 94300, Kota-Samarahan, Саравак, Малайзия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>

**Бикбаева Татьяна Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [bikbaeva\\_ts@mail.ru](mailto:bikbaeva_ts@mail.ru); 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-0317>

**Полковова Ирина Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [polkovova2002@mail.ru](mailto:polkovova2002@mail.ru); 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-7302>

**Волель Беатриса Альбертовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики, директор 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: [volet\\_b\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volet_b_a@staff.sechenov.ru); 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

**Литвинова Татьяна Михайловна** — кандидат фармацевтических наук, доцент, проректор по учебной работе, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: [litvinova\\_t\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0820-0755>

**Дудник Елена Николаевна** — кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии 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: [dudnik\\_e\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:dudnik_e_n@staff.sechenov.ru); 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

**Natalia V. Kireeva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: [kireeva\\_n\\_v\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:kireeva_n_v_1@staff.sechenov.ru); 119333, Moscow, Fotiyevoy str., 10.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**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.  
 Contact information: [ivashkin\\_k\\_v\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Yuriy L. Vasil'ev\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
 Contact information: [vasilev\\_yu\\_l@staff.sechenov.ru](mailto:vasilev_yu_l@staff.sechenov.ru); 119992, Moscow, Rossolimo str., 15/13, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

**Киреева Наталья Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии 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: [kireeva\\_n\\_v\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:kireeva_n_v_1@staff.sechenov.ru); 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 10.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3467-886X>

**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](mailto:ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

**Васильев Юрий Леонидович\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 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: [vasilev\\_yu\\_l@staff.sechenov.ru](mailto:vasilev_yu_l@staff.sechenov.ru); 119992, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Submitted: 09.07.2024 Accepted: 10.08.2024 Published: 30.10.2024  
 Поступила: 09.07.2024 Принята: 10.08.2024 Опубликована: 30.10.2024

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Собственный опыт применения технологий искусственного интеллекта в диагностике ахалазии кардии

О.А. Сторонова\*, Н.И. Каневский, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

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

**Цель:** оценить значение, роль и диагностические возможности искусственного интеллекта при диагностике заболеваний пищевода, продемонстрировать модель машинного обучения, обеспечивающую оптимизацию дифференциальной диагностики ахалазии кардии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 75 пациентов (52 % мужчин и 48 % женщин, средний возраст которых составил  $44,5 \pm 17,8$  и  $45,6 \pm 16,6$  года соответственно) с предварительным диагнозом ахалазия кардии (АК). При проведении манометрии пищевода высокого разрешения были оценены давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС), суммарное давление расслабления НПС, давление покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), остаточное давление ВПС, латентный период дистального сегмента, длина разрыва сокращения, интегральная сократимость дистального сегмента, одномоментное повышение давления в пищеводе, наличие перистальтических сокращений, в соответствии с которыми пациенты были распределены на 4 группы: АК I типа, АК II типа, АК III типа и группа обследованных с диагнозом, не соответствующим ахалазии кардии. На совокупности данных 750 глотков и, соответственно, 6750 манометрических параметров модели искусственного интеллекта DecisionTreeClassifier, RandomForestClassifier и CatBoostClassifier обучались устанавливать манометрический диагноз по основным манометрическим показателям. Критериями сравнения выступили время обучения и метрика f1\_score. Технические характеристики модели (гиперпараметры) подбирались методом GridSearchCV. Модель с наилучшими результатами была интегрирована в веб-приложение.

**Результаты.** При сравнении по лучшим показателям была выбрана модель RandomForestClassifier. Ее техническими характеристиками служили «решающие деревья» и глубина ветвления, число которых составило 14 и 5 соответственно. За 27 секунд данные гиперпараметры позволили достигнуть  $f1\_score = 0,91$  при максимально возможном значении 1,0. Разработанное на основе этой модели веб-приложение при анализе данных манометрического исследования устанавливает у пациентов один из трех типов АК или исключает диагноз ахалазии кардии. Каждый манометрический тип заболевания сопровождается выводом изображения, соответствующего поставленному диагнозу.

**Выводы.** Впервые в России в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета на основании данных манометрии пищевода высокого разрешения была разработана модель машинного обучения, примененная для создания веб-приложения и способная обосновать манометрический диагноз пациента по введенным показателям. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024665795 от 05.07.2024 г. Эта программа искусственного интеллекта может быть применена в клинической практике в качестве инструмента, обеспечивающего поддержку принятия врачебного решения с целью оптимизации процесса дифференциальной диагностики ахалазии кардии и более раннего выявления заболевания, определения прогноза пациента, а также выбора метода его дальнейшего лечения.

**Ключевые слова:** машинное обучение, искусственный интеллект, ахалазия кардии, манометрия пищевода высокого разрешения, функциональная диагностика

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

**Для цитирования:** Сторонова О.А., Каневский Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Собственный опыт применения технологий искусственного интеллекта в диагностике ахалазии кардии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):32-39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-32-39>

## Own Experience in the Use of Artificial Intelligence Technologies in the Diagnosis of Esophageal Achalasia

Olga A. Storonova\*, Nikolai I. Kanevskii, Alexander S. Trukhmanov, Vladimir T. Ivashkin

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

**Aim:** to demonstrate an artificial intelligence model that optimises the differential diagnosis of achalasia.

**Material and methods.** The study included 75 patients: 52 % men (mean age  $44.5 \pm 17.8$  years) and 48 % women (mean age  $45.6 \pm 16.6$  years,) with a preliminary diagnosis of achalasia.

Patients were divided into four groups: type I, II, III achalasia and a group of patients whose results did not correspond to a diagnosis of achalasia according to HRM performed based on Chicago Classification version 4.0. On the basis of a set of data from 750 swallows and therefore 6750 manometric parameters, the artificial intelligence models DecisionTreeClassifier, RandomForestClassifier and CatBoostClassifier have been trained to provide a manometric diagnosis. The comparison criteria were the training time and the f1\_score metric. The technical characteristics of the model (hyperparameters) were selected using the GridSearchCV method. The model with the best results was integrated into a web application.

**Results.** The RandomForestClassifier was chosen as the best performing model to compare. Its technical characteristics were “decision trees” and branching depth the number of which was 14 and 5 respectively. With a maximum possible value of 1.0, these hyperparameters achieved f1\_score=0.91 in 27 seconds. The web application, developed on the basis of this model, is capable of analyzing manometric data and establishing one of three types of achalasia in patients. Alternatively, it can exclude the diagnosis of achalasia. The output of an image corresponding to the diagnosis is produced for each manometric type of the disease.

**Conclusions.** For the first time in Russia, a machine learning model based on high-resolution esophageal manometry data was developed at the V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology, and Hepatology of Sechenov University. The model has been applied to the creation of a web application which has the ability to substantiate the manometry diagnosis of patients. The Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) issued a certificate of state registration of the computer program No. 2024665795 dated July 5, 2024. This artificial intelligence programme can be used in clinical practice as a medical decision support tool to optimize the process of differential diagnosis of achalasia and early detection of the disease, to determine the patient's prognosis and to select the method of further treatment.

**Keywords:** machine learning, artificial intelligence, achalasia, high-resolution esophageal manometry, functional diagnostics

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

**For citation:** Storanova O.A., Kanevskii N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Own Experience in the Use of Artificial Intelligence Technologies in the Diagnosis of Esophageal Achalasia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):32–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-32-39>

Применение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в терапевтической и гастроэнтерологической практике становится все более актуальным и обладает значительными перспективами для улучшения качества медицинской помощи.

В связи с развитием цифровых технологий возникла возможность накопления большого количества медицинских данных как в графических, так и в текстовых форматах (результаты инструментальных и лабораторных исследований, истории болезни, оценка эффективности проводимой терапии у различных групп пациентов). Появление такого объема информации диктует необходимость в создании новых методов анализа данных. Применение в этой области искусственного интеллекта будет иметь ключевое значение, так как с помощью современных технологий можно кратко увеличить скорость и качество диагностики, спрогнозировать эффект от назначенной терапии в каждом индивидуальном клиническом случае, оценить риск развития осложнений заболеваний, что позволит их своевременно предупредить.

### Машинное обучение

Машинное обучение — это составляющая часть искусственного интеллекта, метод анализа данных, основанный на принципе способности компьютеров учиться и адаптироваться через получаемый ими

опыт [1]. В данной отрасли большое внимание уделяется автоматизированным процедурам. Другими словами, цель машинного обучения состоит в том, чтобы создать алгоритмы, способные учиться самостоятельно, без необходимости взаимодействия с человеком. Машинное обучение можно рассматривать как «программирование на примере» [2]. К основным его видам относятся: обучение с учителем, обучение без учителя и обучение с подкреплением [3].

В зарубежной литературе метод машинного обучения с учителем называется «supervised learning». «Учитель» передает программе исходные данные/задачи, называемые «dataset», с заранее известными правильными ответами, на чем она приобретает свой опыт. При поступлении новой задачи программа уже самостоятельно ищет правильный ответ в своей базе. Чтобы такое обучение было возможным, нужно предварительно собрать, отсмороть вручную и разметить обучающий «dataset». Этим должны заниматься квалифицированный человек или группа лиц — как раз тот самый условный «учитель» [4].

Метод обучения с учителем наилучшим образом подходит для применения в моделях, предназначенных для решения задачи классификации с целью обработки обширных объемов данных

и осуществления их распределения по различным категориям [5]. Примерами могут служить распознавание объектов на изображениях, таких как лица, микропрепараторы и эндоскопические исследования. Кроме того, метод подходит для классификации текстов, позволяя выделять полезную информацию, разделять отзывы на положительные и отрицательные, а также табличных значений, использующихся для постановки диагнозов по определенным критериям. Обучение с учителем также применимо для создания прогнозов на основе имеющихся данных. Это может включать выбор оптимальной тактики лечения пациента, определение рисков развития осложнений заболевания.

### Применение машинного обучения в гастроэнтерологии

В современной гастроэнтерологии повсеместно идет внедрение искусственного интеллекта [6]. Машинное обучение применяется как в анализе полученных изображений при проведении эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии для выявления злокачественных новообразований, воспалительных процессов или состоявшихся кровотечений желудочно-кишечного тракта [7], так и для скрининга генетических маркеров, определяющих особенности развития, течения и персонализированного подхода к лечению неалкогольной жировой болезни печени [8].

Отдельно обращают на себя внимание методики, облегчающие диагностику функциональных нарушений пищевода. Наибольшее применение технологии машинного обучения приобрели для интерпретации pH-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения [9–16].

Манометрия пищевода высокого разрешения признана «золотым стандартом» диагностики нарушений двигательной функции пищевода, в частности ахалазии кардии [17–24]. Ахалазия кардии – это идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлекторным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера (НПС), перистальтической и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода [25]. Данное заболевание относится к редким нарушениям двигательной функции пищевода, его распространенность составляет 10 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость – 1 на 100 000 населения [25, 26]. Из-за невысокой распространенности и недостаточной осведомленности врачей об этой болезни правильный диагноз зачастую устанавливается слишком поздно – по данным литературы, в среднем спустя 5 лет после манифестации симптомов, наиболее часто этих пациентов ошибочно лечат от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Поэтому больные, предъявляющие жалобы на дисфагию, должны быть тщательно обследованы с применением манометрии пищевода высокого разрешения,

особенно в тех случаях, когда у них при проведении рентгенологического исследования с сульфатом бария и эзофагогастродуоденоскопии исключены диагнозы псевдоахалазии, структуры пищевода, а диагноз ахалазии кардии не подтвержден [24, 27]. Нарастающая потребность в ускорении и повышении качества интерпретации манометрических исследований стала предпосылкой для создания модели на основе искусственного интеллекта, обеспечивающей оптимизацию дифференциальной диагностики ахалазии кардии.

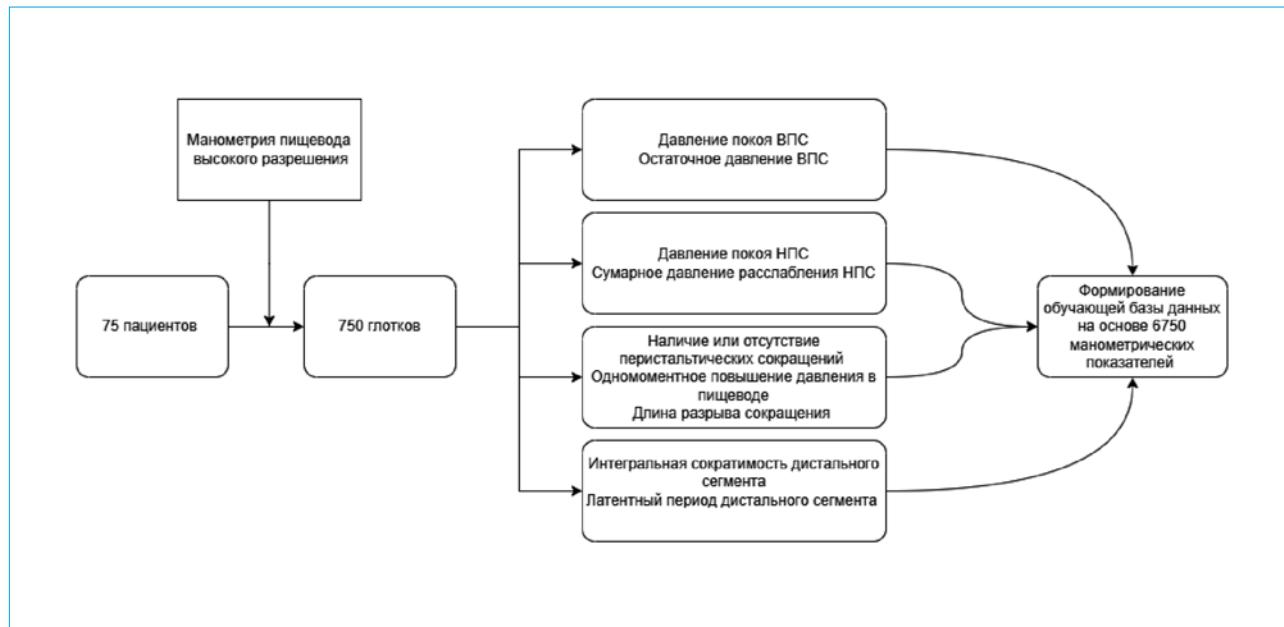
### Материалы и методы

В исследование включены 75 пациентов с предварительным диагнозом ахалазии кардии (АК). Из них 39 мужчин (52 %), средний возраст которых составил  $44,5 \pm 17,8$  года, и 36 женщин (48 %), чей средний возраст был  $45,6 \pm 16,6$  года. Всем пациентам в соответствии с протоколом проведения исследования выполнена манометрия пищевода высокого разрешения с применением 22-канального водно-перфузионного катетера и манометрической системы GI Solar (Нидерланды) [18].

Для формирования обучающей базы данных были определены следующие показатели: давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС), суммарное давление расслабления НПС, давление покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), остаточное давление ВПС, латентный период дистального сегмента, длина разрыва сокращения, интегральная сократимость дистального сегмента, одномоментное повышение давления в пищеводе, наличие перистальтических сокращений. Двумя независимыми экспертами суммарно было проанализировано 750 глотков и в совокупности 6750 манометрических параметров (рис. 1).

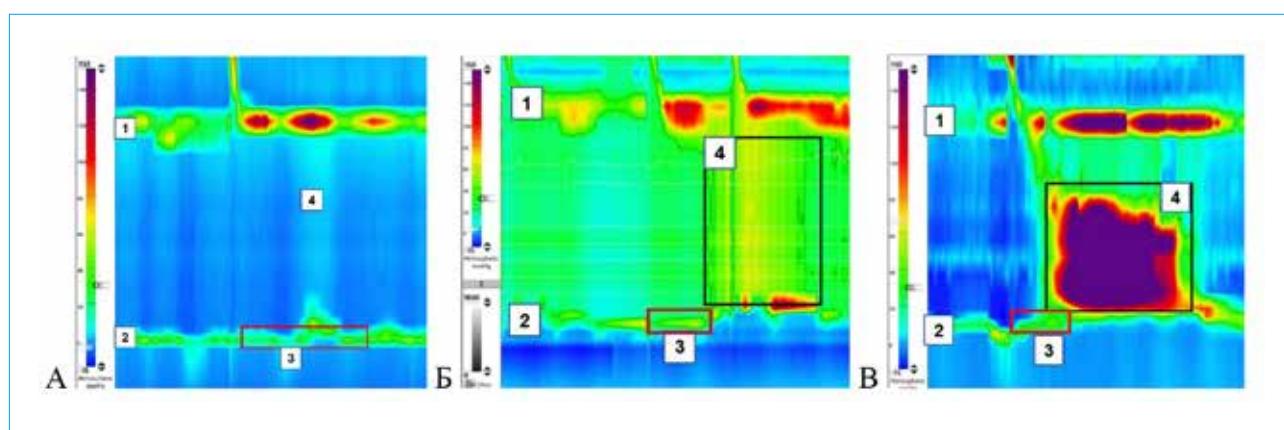
В соответствии с полученными данными пациентам были установлены диагнозы АК I, II и III типа (рис. 2), а результаты, не соответствующие диагнозу ахалазии кардии, были вынесены в отдельную группу. В результате интерпретации результатов исследований среди мужчин АК I типа была верифицирована в 25 % случаев, АК II типа – в 25 %, АК III типа – в 14 %, а группу с неподтвержденным диагнозом АК составили 36 % пациентов. Среди женщин было следующее распределение по диагнозам: АК I типа – 15,4 %, АК II типа – 15,4 %, АК III типа – 25,6 %, не соответствует диагнозу АК – 43,6 %.

Показатели всех манометрических исследований были загружены в Google Colab (Colaboratory) и предобработаны с помощью языка программирования Python 3.10.12 в соответствии с Чикагской классификацией 4-го пересмотра. Данные были поделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 70 и 30 %. Обучающая выборка, составляющая 70 %, использовалась для тренировки модели. В качестве учебного материала выступили параметры манометрического исследования,



**Рисунок 1.** Схема исследования: формирование обучающей базы данных

**Figure 1.** Research scheme: formation of a training database



**Рисунок 2.** Манометрия пищевода высокого разрешения у пациентов с ахалазией кардии. А — I тип ахалазии кардии: 1 — давление покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), 2 — давление покоя нижнегопищеводного сфинктера (НПС), 3 — отсутствие расслабления НПС (суммарное давление расслабления НПС — 28 мм рт. ст.), 4 — отсутствие перистальтики; нет глотков с одномоментным повышением давления в пищеводе. Б — II тип ахалазии кардии: 1 — давление покоя ВПС, 2 — давление покоя НПС, 3 — отсутствие расслабления НПС (суммарное давление расслабления НПС — 48 мм рт. ст.), 4 — одномоментное повышение давления в пищеводе; отсутствие перистальтики. В — III тип ахалазии кардии: 1 — давление покоя ВПС, 2 — давление покоя НПС, 3 — отсутствие расслабления НПС (суммарное давление расслабления НПС — 35 мм рт. ст.), 4 — на уровне 1–14 см над краем НПС регистрируется преждевременное сокращение с интегральной сократимостью дистального сегмента 5250 мм рт. ст.  $\times$  с  $\times$  см; отсутствие перистальтики

**Figure 2.** High-resolution esophageal manometry in patients with achalasia. A — Type I achalasia: 1 — resting pressure of the upper esophageal sphincter (UES), 2 — resting pressure of the lower esophageal sphincter (LES), 3 — absence of LES relaxation (integrated relaxation pressure (IRP) of LES is 28 mmHg), 4 — failed peristalsis; no swallows with panesophageal pressurization. Б — Type II achalasia: 1 — resting pressure of UES, 2 — resting pressure of LES, 3 — absence of LES relaxation (IRP of LES is 48 mmHg), 4 — panesophageal pressurization; failed peristalsis. В — Type III achalasia: 1 — resting pressure of UES, 2 — resting pressure of LES, 3 — absence of LES relaxation (IRP of LES is 35 mmHg), 4 — at the level of 1–14 cm above the LES, premature contraction is recorded with Distal Contractile Integral 5250 mmHg  $\times$  s  $\times$  cm; failed peristalsis

**Таблица.** Сравнение моделей машинного обучения по эффективности работы  
**Table.** Comparison of machine learning models by performance

Модель / Model	F1_score	Время, с / Time, s
DecisionTreeClassifier	0,88	10
RandomForestClassifier	0,91	27
CatBoostClassifier	0,9	120

а искомой переменной стал сам манометрический диагноз. После этапа обучения модели была проведена проверка на оставшихся 30 %, представляющих тестовую выборку. Этот этап позволил оценить точность и обобщающую способность модели на новых данных. Было произведено сравнение моделей DecisionTreeClassifier, RandomForestClassifier, а также CatBoostClassifier из библиотек *sklearn* и *catboost* соответственно. Критериями выбора модели было время обучения, необходимое компьютеру для того, чтобы изучить данные и настроить свои параметры таким образом, чтобы достичь желаемого результата, и метрика *f1\_score*, позволяющая оценить качество проведенной классификации, учитывая точность и полноту анализа на тестовой выборке. Чем ближе значение *f1\_score* к 1,0, тем более сбалансировано работает модель (табл.).

Качество модели преимущественно зависит от ее технических параметров, называемых гиперпараметрами, которыми в ряде случаев могут выступать как количество «решающих деревьев» и их глубина ветвления, так и количество повторов циклов обучения с процентом корректировки принятого ранее решения. Для их оптимального подбора, позволяющего достичь максимального уровня качества, был использован метод GridSearchCV из библиотеки *sklearn*. Таким образом, из перечисленных выше моделей была выбрана модель с наилучшими показателями и перенесена в приложение Visual Studio Code для разработки веб-приложения с помощью функции Flask.

## Результаты

При сравнении по лучшим показателям была выбрана модель RandomForestClassifier, гиперпараметрами которой являются количество «решающих деревьев» и их глубина ветвления. Методом GridSearchCV были подобраны для нее эти оптимальные технические характеристики: количество деревьев – 14, глубина ветвлений каждого дерева – 5, позволившие достигнуть метрики *f1\_score* = 0,91. Разработанное с применением функции Flask веб-приложение обеспечило удобный интерфейс для взаимодействия с обученной моделью RandomForestClassifier. При открытии веб-страницы отображаются графы для заполнения основных показателей проведенного пациенту манометрического исследования, далее происходит автоматическая предобработка введенных данных, передающихся после в уже обученную модель,

на основании которых она формирует предположительное манометрическое заключение: АК I типа, АК II типа, АК III типа и диагноз, не соответствующий ахалазии кардии. Каждый манометрический тип заболевания сопровождается выводом изображения, соответствующего поставленному диагнозу.

## Обсуждение

В научной работе нами был разработан инструмент для более быстрого и точного принятия врачебного решения при выявлении у пациентов АК, а также оптимизирующий процесс дифференциальной диагностики АК с другими заболеваниями пищевода. Исследования в данном направлении ведутся с 2018 г., когда A. Frigo et al. [13] на основе показателей нормальной перистальтики и моторных нарушений пищевода создали систему поддержки принятия врачебных решений, достигающую точности 86 %. В 2020 г. была разработана модель на основе алгоритма DecisionTreeClassifier, достигающая точности 78 % при дифференциальной диагностике АК III типа с АК I и II типов [16]. В 2021 г. группой ученых из США впервые была создана модель на основе глубокого обучения для определения одномоментного повышения давления в пищеводе и типа глотков, достигнув точности 0,87 и 0,64 соответственно [12]. Это открытие привлекло к себе всеобщий интерес, поэтому работы в этой области были продолжены. Годом позже коллектив тех же авторов создал три нейронные сети, совместная работа которых позволила достичь точности 0,92 при установке манометрического диагноза [10]. В другом исследовании создали модель, способную в режиме онлайн оценить моторику пищевода с точностью 91,3 %, хотя и не формулирующую полноценный манометрический диагноз [14]. А в 2022 г. исследователями из Румынии был разработан алгоритм, способный разделять манометрические результаты на 10 различных диагнозов с точностью 93 % [9]. Большое количество зарубежных работ, посвященных данной тематике, свидетельствует о перспективности исследований в этом направлении. Поиск в базах данных eLIBRARY, Pubrus, Pubmed, Scholar.google не выявил работ по аналогичным исследованиям, выполненным в России.

Наша разработка относится к полуавтоматическим программам, обеспечивающим поддержку

принятия врачебного решения. Достигая метрики  $f1\_score$  0,91, алгоритм не только не уступает, но и превосходит результаты зарубежных коллег. Ввиду высокой точности созданной системы поддержки принятия врачебного решения и перспективности ее развития, планируется дальнейшая модификация программы с учетом и доработкой некоторых имеющихся ограничений, таких как небольшой размер выборки (75 пациентов, 750 глотков, 6750 показателей), а также работа с 4 диагнозами из 7 возможных, представленных в Чикагской классификации 4-го пересмотра. На данный момент в лаборатории исследования двигательной функции желудочно-кишечного тракта и рН-импедансометрии, основанной на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета, проведено 2950 исследований методом манометрии пищевода высокого разрешения, что позволяет масштабировать разработку в 39 раз.

## Заключение

Впервые в России в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета выполнено исследование по применению алгоритмов машинного обучения в диагностике двигательных

нарушений пищевода. Нами разработана система поддержки принятия врачебного решения для оптимизации процесса дифференциальной диагностики ахалазии кардии и определения прогноза пациента на базе искусственного интеллекта, которая может быть интегрирована в клиническую практику, что позволит ускорить работу врачей функциональной диагностики при определении типов ахалазии кардии, а при дальнейшем развитии программы — и других двигательных нарушений пищевода. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024665795 от 05.07.2024 г.

Внедрение данной разработки позволит врачам выявлять ахалазию кардии на более ранних стадиях, что снизит частоту развития тяжелых осложненных форм заболевания и инвалидизацию пациентов. Кроме того, система машинного обучения выявляет конкретный тип ахалазии кардии, который и определяет выбор метода дальнейшего лечения пациента. Благодаря этому пациентам быстрее сможет быть оказана квалифицированная медицинская помощь, в связи с чем снижение качества жизни будет минимально, а также в дальнейшем будет уменьшена нагрузка на федеральные фонды обязательного медицинского страхования.

## Литература / References

- Черкасов Д.Ю., Иванов В.В. Машинное обучение. *Наука, техника и образование*. 2018;5(46):85–7. [Cherkasov D.Yu., Ivanov V.V. Machine learning. *Science, Technology and Education*. 2018;5(46):85–7. (In Russ.)].
- Алханов А.А. Машинное обучение и его применение в современном мире. *Проблемы науки*. 2021;7(66):25–7. [Alkhanov A.A. Machine learning and its application in the modern world. *Problemy nauki*. 2021;7(66):25–7. (In Russ.)].
- Полетаева Н.Г. Классификация систем машинного обучения. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Физико-математические и технические науки*. 2020;1:5–22. [Poletaeva N.G. Classification of machine learning systems. *Vestnik Baltiyskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: Fiziko-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*. 2020;1:5–22. (In Russ.)].
- Сокина С.А., Немченко С.А. Машинное обучение. Методы машинного обучения. *Современная наука в условиях модернизационных процессов: проблемы, реалии, перспективы: сб. науч. ст. по мат-лам V Междунар. науч.-практ. конф.* Уфа, 30 апреля 2021 г. Уфа: ООО «Научно-издательский центр “Вестник науки”», 2021:165–8. [Sokhina S.A., Nemchenko S.A. Machine learning. Machine learning methods. *Sovremennaya nauka v usloviyakh modernizatsionnykh protsessov: problemy, realii, perspektivy: Sbornik nauchnykh statey po materialam V Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* Ufa, 30 aprelya 2021 g. Ufa: OOO “Scientific Publishing Center “Vestnik nauki”” Publ., 2021:165–8. (In Russ.)].
- Краснянский М.Н., Обухов А.Д., Воякина А.А., Соломатина Е.М. Сравнительный анализ методов машинного обучения для решения задачи классификации документов научно-образовательного учреждения. *Вестник* БГУ. Серия: *Системный анализ и информационные технологии*. 2018;(3):173–82. [Krasnyansky M.N., Obukhov A.D., Voyakina A.A., Solomatina E.M. Comparative analysis of machine learning methods for solving the problem of classifying documents of a scientific and educational institution. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Systems Analysis and Information Technologies*. 2018;(3):173–82. (In Russ.)]. DOI: 10.17308/sait.2018.3/1245
- Koleth G., Emmanue J., Spadaccini M., Mascagni P., Khalaf K., Mori Y., et al. Artificial intelligence in gastroenterology: Where are we heading? *Endosc Int Open*. 2022;10(11):E1474–80. DOI: 10.1055/a-1907-6569
- Kröner P.T., Engels M.M., Glicksberg B.S., Johnson K.W., Mzaik O., van Hooft J.E., et al. Artificial intelligence in gastroenterology: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(40):6794–824. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6794
- Zhang Z., Wang S., Zhu Z., Nie B. Identification of potential feature genes in non-alcoholic fatty liver disease using bioinformatics analysis and machine learning strategies. *Comput Biol Med*. 2023;157:106724. DOI: 10.1016/j.combiomed.2023.106724
- Popa S.L., Surdea-Blaga T., Dumitrescu D.L., Chiaroni G., Savarino E., David L., et al. Automatic diagnosis of high-resolution esophageal manometry using artificial intelligence. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(4):383–9. DOI: 10.15403/jgl-4525
- Kou W., Carlson D.A., Baumann A.J., Donnan E.N., Schauer J.M., Etemadi M., et al. A multi-stage machine learning model for diagnosis of esophageal manometry. *Artif Intell Med*. 2022;124:102233. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102233
- Wong M.W., Rogers B.D., Liu M.X., Lei W.Y., Liu T.T., Yi C.H., et al. Application of artificial intelli-

gence in measuring novel pH-impedance metrics for optimal diagnosis of GERD. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):960. DOI: 10.3390/diagnostics13050960

12. Kou W., Carlson D.A., Baumann A.J., Donnan E., Luo Y., Pandolfino J.E., et al. A deep-learning-based unsupervised model on esophageal manometry using variational autoencoder. *Artif Intell Med*. 2021;112:102006. DOI: 10.1016/j.artmed.2020.102006

13. Frigo A., Costantini M., Fontanella C.G., Salvador R., Merigliano S., Carniel E.L. A procedure for the automatic analysis of high-resolution manometry data to support the clinical diagnosis of esophageal motility disorders. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2018;65(7):1476–85. DOI: 10.1109/TBME.2017.2758441

14. Wang Z., Hou M., Yan L., Dai Y., Yin Y., Liu X. Deep learning for tracing esophageal motility function over time. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;207:106212. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106212

15. Fass O., Rogers B.D., Gyawali C.P. Artificial intelligence tools for improving manometric diagnosis of esophageal dysmotility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(4):115–23. DOI: 10.1007/s11894-024-00921-z

16. Carlson D.A., Kou W., Rooney K.P., Baumann A.J., Donnan E., Triggs J.R., et al. Achalasia subtypes can be identified with functional luminal imaging probe (FLIP) manometry using a supervised machine learning process. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e13932. DOI: 10.1111/nmo.13932

17. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88

18. Yadlapati R., Kahrilas P.J., Fox M.R., Bredenoord A.J., Prakash Gyawali C., Roman S., et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0®. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058. DOI: 10.1111/nmo.14058

19. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Yadlapati R.H., Greer K.B., Kavitt R.T. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of achalasia. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(9):1393–411. DOI: 10.14309/ajg.00000000000000731

20. Oude Nijhuis R.A.B., Zaninotto G., Roman S., Boeckxstaens G.E., Fockens P., Langendam M.W., et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(1):13–33. DOI: 10.1177/2050640620903213

21. Roman S., Huot L., Zerbib F., Bruley des Varannes S., Gourcerol G., Coffin B., et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(3):372–80. DOI: 10.1038/ajg.2016.1

22. Tack J., Pauwels A., Roman S., Savarino E., Smout A.; ESNM HRM consensus group. European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) recommendations for the use of high-resolution manometry of the esophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(5):e14043. DOI: 10.1111/nmo.14043

23. Savarino E., de Bortoli N., Bellini M., Galeazzi F., Ribolsi M., Salvador R., et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry – A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis*. 2016;48(10):1124–35. DOI: 10.1016/j.dld.2016.06.021

24. Yamasaki T., Tomita T., Mori S., Takimoto M., Tamura A., Hara K., et al. Esophagography in patients with esophageal achalasia diagnosed with high-resolution esophageal manometry. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):403–9. DOI: 10.5056/jnm17147

25. Ивашин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., Маев И.В., Евсютина Ю.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):36–54. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godzhelko E.A., Mayev I.V., Evsyutina Yu.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):36–54. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-36-54

26. Анищенко В.В., Ковган Ю.М., Платонов П.А. Обзор современных тенденций диагностики, консервативного и хирургического лечения ахалазии кардии. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;5:33. [Anishchenko V.V., Kovgan Y.M., Platonov P.A. Review of modern trends of diagnostics, conservative and surgical treatments at achalasia of cardia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;5:33. (In Russ.)].

27. Jung D.H., Park H. Is gastroesophageal reflux disease and achalasia coincident or not? *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(1):5–8. DOI: 10.5056/jnm16121

## Сведения об авторах

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

## Information about the authors

Olga A. Storonova\* — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Functional Diagnostics Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova\_o\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Каневский Николай Игоревич** — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: kanevskiy\_n\_i@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-0110>

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

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный 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>

**Nikolai I. Kanevskii** — Resident at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kanevskiy\_n\_i@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-0110>

**Alexander S. Trukhmanov** — 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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (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: 24.04.2024 Принята: 30.06.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 24.04.2024 Accepted: 30.06.2024 Published: 31.10.2024



# Own Experience in the Use of Artificial Intelligence Technologies in the Diagnosis of Esophageal Achalasia

Olga A. Storonova\*, Nikolai I. Kanevskii, Alexander S. Trukhmanov, Vladimir T. Ivashkin

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

**Aim:** to demonstrate an artificial intelligence model that optimises the differential diagnosis of achalasia.

**Material and methods.** The study included 75 patients: 52 % men (mean age  $44.5 \pm 17.8$  years) and 48 % women (mean age  $45.6 \pm 16.6$  years,) with a preliminary diagnosis of achalasia.

Patients were divided into four groups: type I, II, III achalasia and a group of patients whose results did not correspond to a diagnosis of achalasia according to HRM performed based on Chicago Classification version 4.0. On the basis of a set of data from 750 swallows and therefore 6750 manometric parameters, the artificial intelligence models DecisionTreeClassifier, RandomForestClassifier and CatBoostClassifier have been trained to provide a manometric diagnosis. The comparison criteria were the training time and the f1\_score metric. The technical characteristics of the model (hyperparameters) were selected using the GridSearchCV method. The model with the best results was integrated into a web application.

**Results.** The RandomForestClassifier was chosen as the best performing model to compare. Its technical characteristics were “decision trees” and branching depth the number of which was 14 and 5 respectively. With a maximum possible value of 1.0, these hyperparameters achieved f1\_score=0.91 in 27 seconds. The web application, developed on the basis of this model, is capable of analyzing manometric data and establishing one of three types of achalasia in patients. Alternatively, it can exclude the diagnosis of achalasia. The output of an image corresponding to the diagnosis is produced for each manometric type of the disease.

**Conclusions.** For the first time in Russia, a machine learning model based on high-resolution esophageal manometry data was developed at the V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology, and Hepatology of Sechenov University. The model has been applied to the creation of a web application which has the ability to substantiate the manometry diagnosis of patients. The Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) issued a certificate of state registration of the computer program No. 2024665795 dated July 5, 2024. This artificial intelligence programme can be used in clinical practice as a medical decision support tool to optimize the process of differential diagnosis of achalasia and early detection of the disease, to determine the patient's prognosis and to select the method of further treatment.

**Keywords:** machine learning, artificial intelligence, achalasia, high-resolution esophageal manometry, functional diagnostics

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

**For citation:** Storonova O.A., Kanevskii N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Own Experience in the Use of Artificial Intelligence Technologies in the Diagnosis of Esophageal Achalasia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):32-39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-32-39>

## Собственный опыт применения технологий искусственного интеллекта в диагностике ахалазии кардии

О.А. Сторонова\*, Н.И. Каневский, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

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

**Цель:** оценить значение, роль и диагностические возможности искусственного интеллекта при диагностике заболеваний пищевода, продемонстрировать модель машинного обучения, обеспечивающую оптимизацию дифференциальной диагностики ахалазии кардии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 75 пациентов (52 % мужчин и 48 % женщин, средний возраст которых составил  $44,5 \pm 17,8$  и  $45,6 \pm 16,6$  года соответственно) с предварительным диагнозом ахалазия кардии (АК). При проведении манометрии пищевода высокого разрешения были оценены давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС), суммарное давление расслабления НПС, давление покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), остаточное давление ВПС, латентный период дистального

сегмента, интегральная сократимость дистального сегмента, длина разрыва сокращения, одномоментное повышение давления в пищеводе, наличие перистальтических сокращений, в соответствии с которыми пациенты были распределены на 4 группы: АК I типа, АК II типа, АК III типа и группа обследованных с диагнозом, не соответствующим ахалазии кардии. На совокупности данных 750 глотков и, соответственно, 6750 манометрических параметров модели искусственного интеллекта DecisionTreeClassifier, RandomForestClassifier и CatBoostClassifier обучались устанавливать манометрический диагноз по основным манометрическим показателям. Критериями сравнения выступили время обучения и метрика f1\_score. Технические характеристики модели (гиперпараметры) подбирались методом GridSearchCV. Модель с наилучшими результатами была интегрирована в веб-приложение.

**Результаты.** При сравнении по лучшим показателям была выбрана модель RandomForestClassifier. Ее техническими характеристиками служили «решающие деревья» и глубина ветвления, число которых составило 14 и 5 соответственно. За 27 секунд данные гиперпараметры позволили достигнуть f1\_score = 0,91 при максимально возможном значении 1,0. Разработанное на основе этой модели веб-приложение при анализе данных манометрического исследования устанавливает у пациентов один из трех типов АК или исключает диагноз ахалазии кардии. Каждый манометрический тип заболевания сопровождается выводом изображения, соответствующего поставленному диагнозу.

**Выводы.** Впервые в России в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета на основании данных манометрии пищевода высокого разрешения была разработана модель машинного обучения, примененная для создания веб-приложения и способная обосновать манометрический диагноз пациента по введенным показателям. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024665795 от 05.07.2024 г. Эта программа искусственного интеллекта может быть применена в клинической практике в качестве инструмента, обеспечивающего поддержку принятия врачебного решения с целью оптимизации процесса дифференциальной диагностики ахалазии кардии и более раннего выявления заболевания, определения прогноза пациента, а также выбора метода его дальнейшего лечения.

**Ключевые слова:** машинное обучение, искусственный интеллект, ахалазия кардии, манометрия пищевода высокого разрешения, функциональная диагностика

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

**Для цитирования:** Сторонова О.А., Каневский Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Собственный опыт применения технологий искусственного интеллекта в диагностике ахалазии кардии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):32–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-32-39>

The application of artificial intelligence (AI) technologies in therapeutic and gastroenterological practice is becoming increasingly relevant with the potential to significantly enhance the quality of healthcare.

The development of digital technologies has made it possible to accumulate a large amount of medical data in both graphic and text formats (results of instrumental and laboratory tests, medical histories, and the evaluation of the effectiveness of therapy in different groups of patients). The sheer volume of data now available requires the development of new analytical techniques. Artificial intelligence will be of significant benefit in this area. With the use of modern technologies, the speed and quality of diagnostics can be increased, as well as the ability to predict the effect of prescribed therapy in each clinical case. Furthermore, the risk factors associated with disease can be identified, allowing for the prevention of complications at an earlier stage.

### Machine learning

Machine learning is a key component of artificial intelligence (AI), a method of analyzing data based on the principle of computers' ability to learn and

adapt through the experience they receive [1]. In this industry there is a strong focus on the use of automated procedures. In other words, the objective of machine learning is to develop algorithms that can learn autonomously, without the need for human intervention. Machine learning can be considered a form of “programming by example” [2]. There are three main types of machine learning: supervised, unsupervised and reinforcement learning [3].

In supervised learning the “teacher” provides the program with raw data/tasks, called a “dataset”, which contains the correct answers in advance. This allows the program to develop its expertise. Upon the arrival of a new task the program initiates an independent search within the database for the most appropriate response. Prior to conducting any training, it is essential to assemble a comprehensive training dataset. This dataset must be manually reviewed and labelled to ensure accuracy and quality. This should be conducted by a suitably qualified individual or a team of personnel, in the role of the ‘teacher’ [4].

Supervised learning is most effective when used in models designed to solve the classification

problem, as it is well-suited to processing extensive amounts of data and distributing it into various categories [5]. Examples of this include the ability to recognize objects in images, such as faces, micro-specimens and endoscopic examinations. In addition, the method is suitable for text classification, allowing to highlight useful information, separating reviews into positive and negative, and tabulating values used to make diagnoses according to certain criteria. Supervised learning is also a valuable tool for making predictions based on available data. This may include selecting the most appropriate treatment plan for the patient and identifying potential complications associated with the disease.

### Machine learning in gastroenterology

The use of artificial intelligence is now a standard feature in modern gastroenterology [6]. Machine learning is used in the analysis of acquired images during esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy to detect malignant neoplasms, inflammatory processes or bleeding of the gastrointestinal tract [7] and for screening of genetic markers that determine the features of development, course and personalized approach to treatment of non-alcoholic fatty liver disease [8].

In addition, techniques that facilitate the diagnosis of functional disorders of the esophagus are receiving increased attention. The most significant application of machine learning technology to date has been in the interpretation of high-resolution manometry (HRM) and pH-Impedance monitoring [9–16].

HRM is the recognised “gold standard” for the diagnosis of esophageal motility disorders, particularly achalasia [17–24]. Achalasia is an idiopathic neuromuscular disease that manifests as functional impairment of cardia patency due to a lack of coordination between swallowing, reflex opening of the lower esophageal sphincter (LES), and peristaltic and tonic activity of the esophageal smooth muscle [25]. This disease is one of the rare esophageal motility disorders, with a prevalence of 10 cases per 100,000 population and an incidence of 1 per 100,000 population [25, 26]. Due to the low prevalence and lack of awareness of the disease among physicians, the correct diagnosis is often made too late. According to the literature, on average, this occurs 5 years after the manifestation of symptoms. Most often, these patients are mistakenly treated for gastroesophageal reflux disease. Therefore, patients presenting with complaints of dysphagia should undergo a thorough evaluation with HRM especially when diagnoses of pseudoachalasia, esophageal strictures have been excluded by barium sulphate radiological examination and esophagogastroduodenoscopy, but diagnosis of achalasia was not confirmed [24, 27].

The growing need to accelerate and improve the quality of manometric study interpretation has become a prerequisite for the development of an artificial intelligence-based model to optimize the differential diagnosis of achalasia.

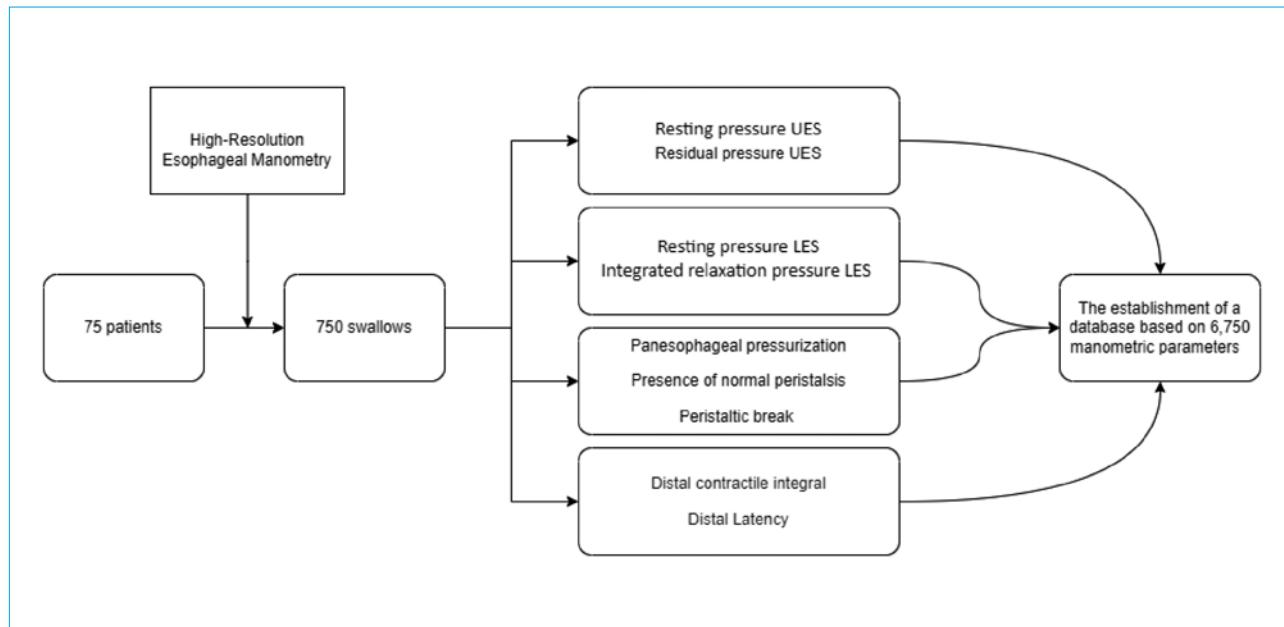
### Materials and methods

The study included 75 patients: 52 % men (mean age –  $44.5 \pm 17.8$  years) and 48 % women (mean age –  $45.6 \pm 16.6$  years,) with a preliminary diagnosis of achalasia. In accordance with the study protocol, HRM was performed on all patients using a 22-channel water perfusion catheter and “GI Solar” manometric system (Netherlands) [18].

The following parameters were identified as the foundation for the training database: resting pressure of the lower esophageal sphincter (LES), integrated relaxation pressure of LES, resting pressure of the upper esophageal sphincter (UES), residual pressure of UES, distal latency, distal contractile integral, panesophageal pressurization, presence of normal peristalsis. A total of 750 swallows and a combined total of 6,750 manometric parameters were analyzed by two independent experts (Fig. 1).

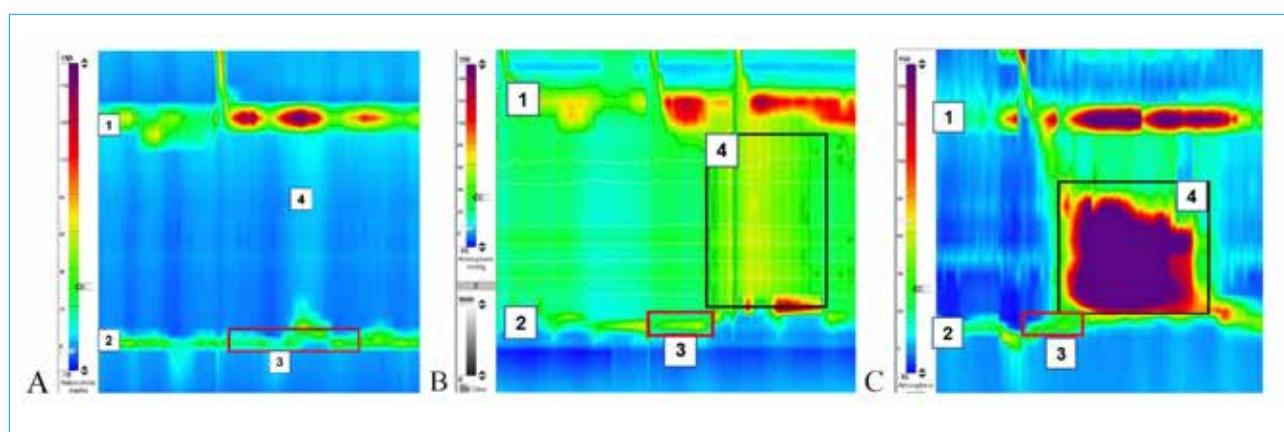
Based on the data obtained, patients were diagnosed with achalasia types I, II, and III (Fig. 2), and the results that did not correspond to the diagnosis of achalasia were placed in a separate group. As a result of interpreting the research results, among men, type I achalasia was verified in 25 % of cases, type II – in 25 %, type III – in 14 %, and the group with an unconfirmed diagnosis consisted of 36 % of patients. Among women, the following distribution by diagnoses was observed: type I achalasia – 15.4 %, type II – 15.4 %, type III – 25.6 %, not corresponding to the diagnosis – 43.6 %.

All manometric study data was uploaded to Google Colab (Colaboratory) and preprocessed using the Python 3.10.12 programming language in accordance with the Chicago Classification version 4.0. The data were divided into a training and a test sample in a ratio of 70 % to 30 %. A training sample of 70 % was used to teach the model. The parameters of manometric study were used as teaching material, with the manometric diagnosis itself becoming the desired variable. Once the training phase of the model had been completed, a test was carried out on the remaining 30 % of the data set, representing the test sample. This phase enabled us to assess the accuracy and generalising capabilities of the model on new data. A comparison was conducted between the DecisionTreeClassifier, RandomForestClassifier, and CatBoostClassifier models from the sklearn



**Figure 1.** Research scheme: formation of a training database

**Рисунок 1.** Схема исследования: формирование обучающей базы данных



**Figure 2.** High-resolution esophageal manometry in patients with achalasia. A — Type I achalasia: 1 — resting pressure of the upper esophageal sphincter (UES), 2 — resting pressure of the lower esophageal sphincter (LES), 3 — absence of LES relaxation (integrated relaxation pressure (IRP) of LES is 28 mmHg), 4 — failed peristalsis; no swallows with panesophageal pressurization. Б — Type II achalasia: 1 — resting pressure of UES, 2 — resting pressure of LES, 3 — absence of LES relaxation (IRP of LES is 48 mmHg), 4 — panesophageal pressurization; failed peristalsis. В — Type III achalasia: 1 — resting pressure of UES, 2 — resting pressure of LES, 3 — absence of LES relaxation (IRP of LES is 35 mmHg), 4 — at the level of 1–14 cm above the LES, premature contraction is recorded with Distal Contractile Integral 5250 mmHg × s × cm; failed peristalsis

**Рисунок 2.** Манометрия пищевода высокого разрешения у пациентов с ахалазией кардии. А — I тип ахалазии кардии: 1 — давление покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), 2 — давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС), 3 — отсутствие расслабления НПС (суммарное давление расслабления НПС — 28 мм рт. ст.), 4 — отсутствие перистальтики; нет глотков с одномоментным повышением давления в пищеводе. Б — II тип ахалазии кардии: 1 — давление покоя ВПС, 2 — давление покоя НПС, 3 — отсутствие расслабления НПС (суммарное давление расслабления НПС — 48 мм рт. ст.), 4 — одномоментное повышение давления в пищеводе; отсутствие перистальтики. В — III тип ахалазии кардии: 1 — давление покоя ВПС, 2 — давление покоя НПС, 3 — отсутствие расслабления НПС (суммарное давление расслабления НПС — 35 мм рт. ст.), 4 — на уровне 1–14 см над краем НПС регистрируется преждевременное сокращение с интегральной сократимостью дистального сегмента 5250 мм рт. ст. × с × см; отсутствие перистальтики

**Table.** Comparison of machine learning models by performance**Таблица.** Сравнение моделей машинного обучения по эффективности работы

Model / Модель	F1_score	Time, s / Время, с
DecisionTreeClassifier	0.88	10
RandomForestClassifier	0.91	27
CatBoostClassifier	0.9	120

and catboost libraries, respectively. The selection criteria for the model were based on the training time required for the computer to learn the data and adjust its parameters to achieve the desired result. The *f1\_score* metric was used to assess the quality of the classification performed, taking into account the accuracy and completeness of the analysis on the test sample. The closer the value of *f1\_score* is to 1.0, the more balanced the model is (Table).

The quality of the model is primarily determined by its technical parameters, which are known as hyperparameters. In some cases, these can include the number of “decision trees” and their branching depth, as well as the number of repetitions of training cycles with a percentage of corrections to previously made decisions. The GridSearchCV from the sklearn library was employed to select the optimal parameters to achieve the highest quality level. The most successful model was therefore selected and transferred to Visual Studio Code, where it was developed into a web application using the Flask.

## Results

The RandomForestClassifier was chosen as the best performing model to compare. Its technical characteristics were “decision trees” and branching depth. Using the GridSearchCV method, the optimal hyperparameters were identified as follows: number of trees – 14, branching depth of each tree – 5, which achieved the metric *f1\_score* of 0.91. The web application, developed using the Flask function, provides a user-friendly interface for interacting with the trained RandomForestClassifier model. When the web page is opened, the boxes for entering the main parameters of the manometric examination performed on the patient are displayed. The entered data are then automatically preprocessed and transferred to the trained model, which forms a presumptive manometric conclusion based on this information. The conclusions that can be reached are type I achalasia, type II achalasia, type III achalasia and diagnosis that does not correspond to esophageal achalasia. The output of an image

corresponding to the diagnosis is produced for each manometric type of the disease.

## Discussion

Our scientific work has led to the development of a tool that enables faster and more accurate medical decision-making when detecting achalasia in patients, as well as optimizing the process of differential diagnosis of achalasia with other esophageal diseases. This area of research has been ongoing since 2018, when A. Frigo et al. [13] developed a medical decision support system that uses data on normal peristalsis and esophageal motility disorders to achieve an accuracy of 86 %. In 2020, a model based on the DecisionTreeClassifier algorithm was developed, achieving an accuracy level of 78 % in the differentiation of type III achalasia from types I and II achalasia [16]. In 2021, a group of scientists from the United States developed a deep learning-based model to detect pressurization and swallow type, achieving an accuracy of 0.87 and 0.64, respectively [12]. The discovery attracted significant interest, leading to the continuation of work in this area. A year later, a team of the same authors created three neural networks, which achieved an accuracy of 0.92 in manometric diagnosis [10]. Another study developed a model that can perform real-time analysis of esophageal peristalsis with 91.3 % accuracy. However, this model was not capable of providing a comprehensive manometric diagnosis [14]. In 2022, a research team from Romania developed an algorithm that can distinguish between 10 different diagnostic categories with 93 % accuracy [9]. A significant number of foreign works on this subject demonstrate the potential for further investigation in this area. A search of the eLIBRARY, Pubmed, Scholar.google databases did not yield any papers on similar studies carried out in Russia.

Our development is a semi-automated program designed to provide support for medical decision-making. The algorithm has achieved an *f1\_score* of 0.91, which not only demonstrates its effectiveness but also outperforms the results of its foreign counterparts. Following the successful implementation of the medical decision-support

system, further modifications are planned in order to refine existing limitations. The small sample size (75 patients, 750 swallows 6,750 parameters) will be increased to allow for greater statistical reliability. Additionally, the system will be expanded to accommodate four diagnoses out of seven possible, as defined by the Chicago classification version 4.0. Currently, 2,950 studies using HRM have been carried out in the laboratory for the investigation of gastrointestinal tract motility and pH-Impedance Monitoring at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology of Sechenov University. This could pave the way for a significant scaling up of the study by a factor of 39.

## Conclusion

For the first time in Russia, the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology of Sechenov University has conducted a study on the application of machine learning algorithms in the diagnosis of esophageal motility disorders. We have developed

a system to support medical decision-making to optimize the process of differential diagnostics of achalasia and determine the patient's prognosis based on artificial intelligence, which can be integrated into clinical practice, which will speed up the work of functional diagnostics doctors in determining the types of achalasia, and with further development of the program, other motor disorders of the esophagus. The Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) has issued a certificate of state registration of the computer program No. 2024665795 dated July 05, 2024.

The implementation of this development will enable physicians to diagnose achalasia at an earlier stage, thereby reducing the incidence of severe, complicated forms of the disease and the resulting disability of patients. Furthermore, the machine learning system is able to identify the phenotype of achalasia, which in turn determines the most appropriate course of further treatment for the patient. This will facilitate the provision of qualified medical care in a more expedient manner. The decline in the quality of life will be mitigated, and the strain on the federal funds of compulsory medical insurance will be alleviated in the future.

## Литература / References

- Черкасов Д.Ю., Иванов В.В. Машинное обучение. *Наука, техника и образование*. 2018;5(46):85–7. [Cherkasov D.Yu., Ivanov V.V. Machine learning. *Science, Technology and Education*. 2018;5(46):85–7. (In Russ.)].
- Алханов А.А. Машинное обучение и его применение в современном мире. *Проблемы науки*. 2021;7(66):25–7. [Alkhanov A.A. Machine learning and its application in the modern world. *Problemy nauki*. 2021;7(66):25–7. (In Russ.)].
- Полетаева Н.Г. Классификация систем машинного обучения. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Физико-математические и технические науки*. 2020;1:5–22. [Poletaeva N.G. Classification of machine learning systems. *Vestnik Baltiyskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: Fiziko-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*. 2020;1:5–22. (In Russ.)].
- Сохина С.А., Немченко С.А. Машинное обучение. Методы машинного обучения. *Современная наука в условиях модернизационных процессов: проблемы, реалии, перспективы: сб. науч. ст. по мат-лам V Междунар. науч.-практ. конф.* Уфа, 30 апреля 2021 г. Уфа: ООО «Научно-издательский центр “Вестник науки”», 2021:165–8. [Sokhina S.A., Nemchenko S.A. Machine learning. Machine learning methods. *Sovremennaya nauka v usloviyakh modernizatsionnykh protsessov: problemy, realii, perspektivy: Sbornik nauchnykh statey po materialam V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, Ufa, 30 aprelyya 2021 g. Ufa: OOO “Scientific Publishing Center “Vestnik nauki” Publ., 2021:165–8. (In Russ.)].
- Краснянский М.Н., Обухов А.Д., Воякина А.А., Соломатина Е.М. Сравнительный анализ методов машинного обучения для решения задачи классификации документов научно-образовательного учреждения. *Вестник ВГУ. Серия: Системный анализ и информационные технологии*. 2018;(3):173–82. [Krasnyansky M.N., Obukhov A.D., Voyakina A.A., Solomatina E.M. Comparative analysis of machine learning methods for solving the problem of classifying documents of a scientific and educational institution. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Systems Analysis and Information Technologies*. 2018;(3):173–82. (In Russ.)]. DOI: 10.17308/sait.2018.3/1245
- Koleth G., Emmanue J., Spadaccini M., Mascagni P., Khalaf K., Mori Y., et al. Artificial intelligence in gastroenterology: Where are we heading? *Endosc Int Open*. 2022;10(11):E1474–80. DOI: 10.1055/a-1907-6569
- Kröner P.T., Engels M.M., Glicksberg B.S., Johnson K.W., Mzaik O., van Hooft J.E., et al. Artificial intelligence in gastroenterology: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(40):6794–824. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6794
- Zhang Z., Wang S., Zhu Z., Nie B. Identification of potential feature genes in non-alcoholic fatty liver disease using bioinformatics analysis and machine learning strategies. *Comput Biol Med*. 2023;157:106724. DOI: 10.1016/j.combiomed.2023.106724
- Popa S.L., Surdea-Blaga T., Dumitrascu D.L., Chiarioni G., Savarino E., David L., et al. Automatic diagnosis of high-resolution esophageal manometry using artificial intelligence. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(4):383–9. DOI: 10.15403/jgld-4525
- Kou W., Carlson D.A., Baumann A.J., Donnan E.N., Schauer J.M., Etemadi M., et al. A multi-stage machine learning model for diagnosis of esophageal manometry. *Artif Intell Med*. 2022;124:102233. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102233
- Wong M.W., Rogers B.D., Liu M.X., Lei W.Y., Liu T.T., Yi C.H., et al. Application of artificial intelligence in measuring novel pH-impedance metrics for optimal diagnosis of GERD. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):960. DOI: 10.3390/diagnostics13050960
- Kou W., Carlson D.A., Baumann A.J., Donnan E., Luo Y., Pandolfino J.E., et al. A deep-learning-based unsupervised model on esophageal manometry using vari-

ational autoencoder. *Artif Intell Med.* 2021;112:102006. DOI: 10.1016/j.artmed.2020.102006

13. Frigo A., Costantini M., Fontanella C.G., Salvador R., Merigliano S., Carniel E.L. A procedure for the automatic analysis of high-resolution manometry data to support the clinical diagnosis of esophageal motility disorders. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2018;65(7):1476–85. DOI: 10.1109/TBME.2017.2758441

14. Wang Z., Hou M., Yan L., Dai Y., Yin Y., Liu X. Deep learning for tracing esophageal motility function over time. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;207:106212. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106212

15. Fass O., Rogers B.D., Gyawali C.P. Artificial intelligence tools for improving manometric diagnosis of esophageal dysmotility. *Curr Gastroenterol Rep.* 2024;26(4):115–23. DOI: 10.1007/s11894-024-00921-z

16. Carlson D.A., Kou W., Rooney K.P., Baumann A.J., Donnan E., Triggs J.R., et al. Achalasia subtypes can be identified with functional luminal imaging probe (FLIP) manometry using a supervised machine learning process. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(3):e13932. DOI: 10.1111/nmo.13932

17. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88

18. Yadlapati R., Kahrilas P.J., Fox M.R., Bredenoord A.J., Prakash Gyawali C., Roman S., et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0®. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14058. DOI: 10.1111/nmo.14058

19. Vaezi M.F., Pandolfini J.E., Yadlapati R.H., Greer K.B., Kavitt R.T. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of achalasia. *American Journal of Gastroenterology.* 2020;115(9):1393–411. DOI: 10.14309/ajg.00000000000000731

20. Oude Nijhuis R.A.B., Zaninotto G., Roman S., Boeckxstaens G.E., Fockens P., Langendam M.W., et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(1):13–33. DOI: 10.1177/2050640620903213

21. Roman S., Huot L., Zerbib F., Bruley des Varannes S., Gourcerol G., Coffin B., et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(3):372–80. DOI: 10.1038/ajg.2016.1

22. Tack J., Pauwels A., Roman S., Savarino E., Smout A.; ESNM HRM consensus group. European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) recommendations for the use of high-resolution manometry of the esophagus. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(5):e14043. DOI: 10.1111/nmo.14043

23. Savarino E., de Bortoli N., Bellini M., Galeazzi F., Riboldi M., Salvador R., et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry – A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1124–35. DOI: 10.1016/j.dld.2016.06.021

24. Yamasaki T., Tomita T., Mori S., Takimoto M., Tamura A., Hara K., et al. Esophagography in patients with esophageal achalasia diagnosed with high-resolution esophageal manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):403–9. DOI: 10.5056/jnm17147

25. Ивашин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., Маев И.В., Евсютина Ю.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):36–54. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godzhelko E.A., Mayev I.V., Evsyutina Yu.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):36–54. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-36-54

26. Анищенко В.В., Ковган Ю.М., Платонов П.А. Обзор современных тенденций диагностики, консервативного и хирургического лечения ахалазии кардии. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;5:33. [Anishchenko V.V., Kovgan Y.M., Platonov P.A. Review of modern trends of diagnostics, conservative and surgical treatments at achalasia of cardia. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;5:33. (In Russ.)].

27. Jung D.H., Park H. Is gastroesophageal reflux disease and achalasia coincident or not? *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):5–8. DOI: 10.5056/jnm16121

## Information about the authors

Olga A. Storanova\* — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Functional Diagnostics Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storanova\_o\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Nikolai I. Kanevskii — Resident at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kanevskiy\_n\_i@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-0110>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

## Сведения об авторах

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

Каневский Николай Игоревич — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: kanevskiy\_n\_i@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-0110>

**Alexander S. Trukhmanov** — 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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

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

Контактная информация: trukhmanov\_a\_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный 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: 24.04.2024 Accepted: 30.06.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 24.04.2024 Принята: 30.06.2024 Опубликована: 31.10.2024



# Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива хронического гепатита D после завершения терапии булевиртидом

П.О. Богомолов<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Шуб<sup>3</sup>, Н.А. Гасилова<sup>4</sup>, А.А. Белякова<sup>4</sup>, Ц.Г. Лиджиева<sup>4</sup>, Е.А. Кондрашева<sup>4</sup>, Н.А. Барсукова<sup>1\*</sup>, М.В. Арапова<sup>3</sup>, Е.А. Исаева<sup>1</sup>, С.В. Коблов<sup>1</sup>, М.В. Калашников<sup>1,5</sup>, О.С. Кузьмина<sup>1</sup>, А.Ю. Демьянов<sup>1</sup>, А.О. Буеверов<sup>1,5</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ООО «Центр таргетной терапии», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО «Инвирто-Москва», Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель:** оценить значение положительного результата полимеразной цепной реакции на РНК вируса гепатита D (HDV РНК) в биоптате печени больных хроническим гепатитом D (ХГД) после завершения противовирусной терапии (ПВТ) в качестве предиктора рецидива инфекции.

**Материалы и методы.** В исследование был включен 21 пациент с ХГД, которые получали комбинированную ПВТ пэгинтерфероном альфа и булевиртидом в течение 48 недель и продолжали монотерапию булевиртидом в течение 48–96 недель, то есть общая продолжительность противовирусной терапии составила 96–144 недели. У всех пациентов HDV РНК перестала определяться в сыворотке крови через 24–96 недель от начала лечения при сохранении амиремии не менее 48 недель до завершения противовирусной терапии. В конце лечения всем пациентам была выполнена биопсия печени с определением HDV РНК в ткани печени.

**Результаты.** Из 21 пациента с сохранением полного вирусологического ответа (негативный результат полимеразной цепной реакции на HDV РНК) в сыворотке у 8 (38 %) в ткани печени была обнаружена HDV РНК, то есть не достигнут тканевой вирусологический ответ. У всех 8 пациентов в течение 24 недель после прекращения ПВТ наблюдался рецидив ХГД.

**Выводы.** У пациентов с ХГД с полным сывороточным вирусологическим ответом отсутствие тканевого вирусологического ответа (обнаружение HDV РНК в биоптате печени) является предиктором рецидива, что служит основанием для продолжения ПВТ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит D, противовирусная терапия, булевиртид, биопсия печени, полный вирусологический ответ, тканевой вирусологический ответ

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

**Для цитирования:** Богомолов П.О., Шуб Н.А., Гасилова Н.А., Белякова А.А., Лиджиева Ц.Г., Кондрашева Е.А., Барсукова Н.А., Арапова М.В., Исаева Е.А., Коблов С.В., Калашников М.В., Кузьмина О.С., Демьянов А.Ю., Буеверов А.О., Маев И.В. Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива хронического гепатита D после завершения терапии булевиртидом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46>

## Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy

Pavel O. Bogomolov<sup>1,2,3</sup>, Nadezhda A. Shub<sup>3</sup>, Natalia A. Gasilova<sup>4</sup>, Anna A. Belyakova<sup>4</sup>, Cagan G. Lidzhieva<sup>4</sup>, Elena A. Kondrasheva<sup>4</sup>, Natalia A. Barsukova<sup>1\*</sup>, Mariya V. Arapova<sup>3</sup>, Ekaterina A. Isaeva<sup>1</sup>, Sergei V. Koblov<sup>1</sup>, Mikhail V. Kalashnikov<sup>1,5</sup>, Olga S. Kuzmina<sup>1</sup>, Alexander Yu. Demyanov<sup>1</sup>, Alexey O. Bueverov<sup>1,5</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (“МОНИКИ”), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> ООО Target Therapy Center, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> ООО Invitro-Moscow, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to evaluate the significance of a positive polymerase chain reaction result for hepatitis D virus RNA (HDV RNA) in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis D (CHD) after completion of antiviral therapy (AVT) as a predictor of infection relapse.

**Materials and methods.** The study included 21 patients with CHD who received combined AVT with peginterferon alpha and bulevirtide for 48 weeks, followed by bulevirtide monotherapy for 48–96 weeks, making the total duration of antiviral therapy 96–144 weeks. In all patients HDV RNA became undetectable in serum 24–96 weeks from the start of treatment, with aviremia maintained for at least 48 weeks until the end of AVT. At the end of treatment, all patients underwent liver biopsy to detect HDV RNA in liver tissue.

**Results.** Out of 21 patients with sustained complete virological response (negative polymerase chain reaction result for HDV RNA in serum), 8 (38 %) had HDV RNA detected in liver tissue, indicating that a tissue virological response was not achieved. All 8 patients experienced a relapse of CHD within 24 weeks after discontinuing AVT.

**Conclusions.** In patients with chronic hepatitis D who have achieved a complete virological response in serum, the absence of a virological response in liver tissue (detection of HDV RNA in liver biopsy) is a predictor of relapse, providing a rationale for the continuation of antiviral therapy.

**Keywords:** chronic hepatitis D, antiviral therapy, bulevirtide, liver biopsy, complete virological response, tissue virological response

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

**For citation:** Bogomolov P.O., Shub N.A., Gasilova N.A., Belyakova A.A., Lidzhieva C.G., Kondrasheva E.A., Barsukova N.A., Arapova M.V., Isaeva E.A., Koblov S.V., Kalashnikov M.V., Kuzmina O.S., Demyanov A.Yu., Bueverov A.O., Maev I.V. Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46>

## Вступление

Хронический гепатит D (ХГД) — наиболее агрессивное инфекционное заболевание среди всех вирусных гепатитов, характеризующееся быстрым прогрессированием фиброза и высокой частотой развития неблагоприятных печеночных исходов. Приблизительно 18 % пациентов с хроническим гепатитом D на момент постановки диагноза имеют цирроз печени, а это, в свою очередь, обуславливает высокую смертность от осложнений цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–6].

Несмотря на существующее кодирование по системе МКБ-10, ХГД рассматривается не как форма инфекции гепатита В, а как отдельная нозология, поскольку течение и методы лечения этих двух заболеваний кардинально отличаются.

Из-за отсутствия стандартов скрининга и недоступности тестирования маркеров HDV (hepatitis D virus) у пациентов с HBV-инфекцией (hepatitis B virus) точное определение глобального распространения HDV-инфекции затруднительно. По приблизительным расчетам, количество инфицированных HDV в мире оценивается примерно как 12 миллионов человек, вирус выявляется у 5 % пациентов с HBV-инфекцией [6].

С другой стороны, распространенность HDV-инфекции у пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой гораздо выше и, по данным одного исследования, составляет 18 и 20 % соответственно, что подчеркивает необходимость поиска оптимальных методов противовирусной терапии с высокой эффективностью [7].

Отсутствие собственных ферментных систем, сложный жизненный цикл вируса, недоступность в ряде случаев чувствительных тест-систем обуславливают сложности в выборе оптимальной тактики

и длительности лечения. Оценка эффективности лечения осуществляется при помощи количественного определения РНК HDV в сыворотке крови методом ПЦР, а устойчивый вирусологический ответ (УВО), по аналогии с хроническим гепатитом С, определяется как отсутствие РНК HDV через 24 недели после окончания противовирусной терапии.

До недавнего времени лечение ХГД не имело больших перспектив в связи с очень низким достижением излечения на фоне терапии пегилированным интерфероном альфа, который, по всей видимости, может иметь ограниченную эффективность за счет иммуномодулирующего действия или прямого противовирусного действия на вирус-помощник — HBV [8]. Первые клинические исследования указывали на то, что интерфероновая терапия обеспечивает достижение УВО примерно у 30 % пациентов с гепатитом D [9]. Тем не менее данные последующих исследований не подтвердили первоначальный оптимизм. С применением более чувствительных методов диагностики было выявлено, что даже среди пациентов, предположительно достигших УВО, РНК HDV сохраняется после завершения курса лечения. Таким образом, реальная эффективность интерфероновой терапии составила всего 9–10 % [10].

Применение аналогов нуклеоз(т)идов, используемых для лечения хронического гепатита В, при хроническом гепатите D также не дало значимого эффекта и не вошло в клиническую практику, однако их назначают по показаниям к лечению хронического гепатита В: высокая вирусная нагрузка (HBV DNA > 2000 МЕ/мл) в сочетании с повышением уровня печеночных трансаминаз, наличие цирроза печени [11, 12].

Исследование жизненного цикла вируса гепатита D привело к созданию лекарственного препарата булевиртида — ингибитора входа вирусов гепатита B и D в гепатоцит, на сегодняшний день единственного лекарства, одобренного для лечения HDV-инфекции. В ходе клинических испытаний булевиртид продемонстрировал свою эффективность и безопасность, что стало началом новой эры в терапии этого заболевания.

Булевиртид является структурным аналогом L-формы HBsAg; механизм его действия основан на подавлении связывания вириона с рецептором входа вирусов гепатита B и D в гепатоцит — натрий-таурохолат котранспортным полипептидом — за счет конкурентного взаимодействия молекулы с активным участком рецептора [13, 14]. В 2019 г. препарат был зарегистрирован в Российской Федерации, а в 2020 г. получил разрешение EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным препаратам) на применение в странах Европейского союза для лечения взрослых больных ХГД на стадии компенсированного заболевания печени [15–17]. Однако до сих пор не определена оптимальная продолжительность терапии, а существующие на сегодняшний день методы оценки вирусологического ответа не позволяют надежно прогнозировать отсутствие рецидива инфекции после завершения этиотропной терапии. Таким образом, существует потребность в способе прогнозирования рецидива гепатита D до завершения противовирусной терапии. Включение в алгоритм ведения пациентов в клинических исследованиях выявления РНК HDV в гепатобиоптате позволит сформировать правила завершения противовирусной терапии и улучшить результаты лечения пациентов с хроническим гепатитом D.

### Цель исследования

Оценить значение положительного результата полимеразной цепной реакции на HDV РНК в биоптате печени (отсутствие тканевого вирусологического ответа) больных хроническим гепатитом D после завершения противовирусной терапии (ПВТ) в качестве предиктора рецидива инфекции.

### Пациенты и методы

В исследование включен 21 пациент с ХГД. Пациенты соответствовали критериям включения (подписанное информированное согласие на участие в исследовании, сбор и использование данных; возраст 18 лет и старше; базовая комбинированная терапия булевиртидом в сочетании с пэгинтерфероном альфа в течение не менее 48 недель с продолжением монотерапии булевиртидом от 48 до 96 недель; отрицательный качественный ПЦР-тест на РНК HDV в периферической крови в течение не менее 48 недель противовирусной терапии перед включением в исследование; отсутствие активного воспаления печени; наличие биопсии

печени, которая проводится в рамках рутинной практики (не ранее чем за 3 недели до включения в исследование) или планирование проведения биопсии печени до прекращения приема булевиртида).

Критериями исключения являлись: наличие аутоиммунного гепатита, лекарственного или алкогольного поражения печени, болезни Вильсона — Коновалова, коинфекции вирусом гепатита C, умеренной/тяжелой дисфункции почек/печени; отсутствие информированного согласия. Также в исследовании не участвовали пациенты, получающие терапию по поводу хронического гепатита B (ХГВ) и ХГД не в соответствии со стандартной практикой или с нарушениями Инструкции по медицинскому применению препарата булевиртид.

В исследовании участвовали пациенты от 29 до 67 лет, средний возраст пациентов составил 49,1 года. Почти половина пациентов (10 человек, 48 %) были мужчины. У 12 пациентов (57 %) был минимальный фиброз печени (F0-2 по METAVIR), а у 9 пациентов (43 %) выявлен выраженный фиброз или цирроз печени (F3-4 по METAVIR) по данным неинвазивной диагностики плотности печени с использованием транзисторной эластографии (FibroScan). Продолжительность терапии занимала от 96 до 144 недель (табл. 1).

Пациенты получали комбинированную ПВТ пэгинтерфероном альфа в дозе 1,5 мкг на килограмм массы тела в сутки подкожно и булевиртидом в дозе 2 мг в сутки подкожно в течение 48 недель и продолжали монотерапию булевиртидом в течение 48–96 недель. У всех пациентов ежемесячно исследовали сыворотку крови на HDV РНК методом ПЦР. Спустя 24–96 недель противовирусной терапии РНК HDV перестала определяться (достигнут полный вирусологический ответ) у всех пациентов. Достижение авиреемии сопровождалось биохимическим ответом в виде нормализации активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (согласно нормам, указанным в лабораторном бланке), а также наблюдалось снижение выраженности фиброза печени по данным эластографии печени у большинства пациентов (табл. 2).

При достижении и сохранении не менее 48 недель полного вирусологического ответа всем пациентам была выполнена пункционная биопсия печени с целью оценки гистологического ответа и определения HDV РНК методом ПЦР в печеночной ткани.

Полученные биоптаты печеночной ткани разделялись для гистологического и вирусологического исследования. Гепатобиоптат для морфологического исследования фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине, забуференном по Лилли. Ткань печени размером 3–5 мм для вирусологического исследования помещалась в физиологический раствор и доставлялась в ПЦР-лабораторию. Доставка гепатобиоптата при температуре 18–25 °C осуществлялась в течение 2 часов, при температуре 2–8 °C — не более суток, при температуре минус 18–60 °C — до 2 недель.

**Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов ( $n = 21$ )**Table 1.** Initial characteristics of the patients ( $n = 21$ )

Параметр / Parameter	Средний показатель / Mean value
Возраст, лет / Age, years	49,1 (СО / SD – 10,6)
Мужчины, $n$ (%) / Men, $n$ (%)	10 (48 %)
АЛТ, Ед./л / ALT, U/L	79,4 (СО / SD – 63,5) 95% ДИ / 95% CI: 53,6–105,6
Число пациентов с F3–F4 (META VIR), $n$ (%) Number of patients with F3–F4 (META VIR), $n$ (%)	9 (43 %)
Плотность ткани печени, кПа / Liver stiffness, kPa	10,5 (СО / SD – 4,7) 95% ДИ / 95% CI: 8,7–12,7

**Примечание:** СО – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

**Note:** SD – standard deviation; CI – confidence interval.

**Таблица 2.** Динамика АЛТ и фиброза печени у пациентов после терапии ( $n = 21$ )**Table 2.** Dynamics of ALT and liver fibrosis in patients after therapy ( $n = 21$ )

Параметр / Parameter	Исходно / Baseline (средний показатель / mean value)	После терапии / After therapy (средний показатель / mean value)
АЛТ, Ед./л / ALT, U/L	79,4 (СО / SD – 63,5) 95% ДИ / 95% CI: 53,6–105,6	31,1 (СО / SD – 38,3) 95% ДИ / 95% CI: 18,9–48,2
	$p = 0,000001$	
Плотность ткани печени, кПа / Liver stiffness, kPa	10,5 (СО / SD – 4,7) 95% ДИ / 95% CI: 8,7–12,7	9,4 (СО / SD – 4,3) 95% ДИ / 95% CI: 7,7–11,3
	$p = 0,1193$	

**Примечание:** СО – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

**Note:** SD – standard deviation; CI – confidence interval.

Далее к гепатобиоптату пациента добавлялось 0,5 мл лизирующего раствора и производилось перемешивание пипетированием 3–4 раза, полученный образец помещался в термостат при 65 °C на 10 минут. В процессе термостатирования образец перемешивался пипетированием 2 раза, после чего центрифугировался в течение 1 минуты при 13000 об./мин, для проведения ПЦР использовалась полученная из образца надосадочная жидкость и набор реагентов для качественного определения РНК вируса гепатита D в сыворотке крови.

Выделение РНК из биоптата печени и ПЦР-амплификацию проводили с использованием набора реагентов для качественного определения РНК HDV в сыворотке крови («РеалБест Экстракция 100» и «РеалБест РНК ВГД», АО «Вектор-Бест», Россия). Аналитическая чувствительность метода составляет 100 коп./мл РНК HDV при выделении РНК из 100 мкл пробы, а специфичность – 100 %.

## Результаты

Из 21 пациента, у которых был достигнут и на фоне противовирусной терапии сохранялся полный вирусологический ответ (авиремия на фоне противовирусной терапии), у 8 (38 %) в ткани печени была обнаружена HDV РНК. У всех 8 пациентов в течение 24 недель после

прекращения ПВТ наблюдался рецидив ХГД, проявляющийся позитивным результатом ПЦР на HDV РНК в сыворотке и повышением активности трансамина.

## Обсуждение

Традиционная оценка ответа на ПВТ у больных ХГД основана на выявлении и количественном определении РНК вируса гепатита D в сыворотке крови методом ПЦР [16]. Однако разработка надежных методов анализа HDV РНК затруднена ввиду гетерогенности вируса (по меньшей мере 8 генотипов и несколько субгенотипов), быстрой эволюцией возбудителя и особенностями вторичной структуры РНК. Различные методики экстракции HDV РНК, дизайн тестовых праймеров и зондов, общие недостатки стандартизации способствуют существенной вариабельности эксплуатационных характеристик исследовательских и коммерческих тестов. Многими лабораториями для определения предела чувствительности их тестов используется доступный уже более 10 лет стандарт Всемирной организации здравоохранения на HDV РНК, который облегчает сравнение уровней РНК в разных исследовательских центрах [18–21].

Более того, нет оснований полагать, что достижение авиремии во время ПВТ свидетельствует об излечении от инфекции и гарантирует

предотвращение рецидива ХГД [1]. До настоящего времени предметом обсуждения являются правила завершения противовирусной терапии, поскольку авиремия на разных сроках ПВТ не может служить надежным предиктором УВО. Исследования, основанные на детекции маркеров HDV в гепатоцитах, позволяют констатировать уменьшение числа HDV-инфицированных гепатоцитов после завершения лечения булевиртидом [17].

В данном исследовании мы постарались продемонстрировать, что присутствие HDV РНК в ткани печени является важным маркером активной

репликации и, следовательно, абсолютным предиктором рецидива после завершения терапии. Несмотря на длительный период авиремии в процессе ПВТ (от 48 до 96 недель), у всех пациентов с тканевой персистенцией вируса наблюдался рецидив ХГД после прекращения лечения.

Таким образом, у пациентов с ХГД с достижением авиремии отсутствие тканевого вирусологического ответа, то есть обнаружение HDV РНК в биоптате печени, выступает в роли надежного предиктора рецидива, что служит основанием для продолжения ПВТ.

## Литература / References

1. Kamal H., Westman G., Falconer K., Dube A.-S., Weiland O., Haverinen S., et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: The impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020;72(4):1177–90. DOI: 10.1002/hep.31214
2. Urban S., Neumann-Haefelin C., Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: Virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70(9):1782–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323888
3. Sausen D.G., Shechter O., Bietsch W., Shi Z., Miller S.M., Gallo E.O., et al. Hepatitis B and hepatitis D viruses: A comprehensive update with an immunological focus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15973. DOI: 10.3390/ijms232415973
4. Lombardo D., Franzè M.S., Caminiti G., Pollicino T. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma. *Pathogens*. 2024;13(5):362. DOI: 10.3390/pathogens13050362
5. Negro F., Lok A.S. Hepatitis D: A review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–87. DOI: 10.1001/jama.2023.23242
6. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y.R., Giorgi E., Kyomuhangi I., Martel C., et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523–32. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008
7. Miao Z., Zhang S., Ou X., Li S., Ma Z., Wang W., et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677–87. DOI: 10.1093/infdis/jiz633
8. McNair A.N., Cheng D., Monjardino J., Thomas H.C., Kerr I.M. Hepatitis delta virus replication *in vitro* is not affected by interferon-alpha or -gamma despite intact cellular responses to interferon and dsRNA. *J Gen Virol*. 1994;75(Pt 6):1371–8. DOI: 10.1099/0022-1317-75-6-1371
9. Abdurakhman A., Ashimkhanova A., Almawi W.Y. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res.* 2021;185:104995. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104995
10. Bremer B., Anastasiou O.E., Hardtke S., Caruntu F.A., Curescu M.G., Yalcin K., et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IF-Na-based antiviral treatment of hepatitis delta: Results from the HIDIT-II study. *Liver Int.* 2021;41(2):295–9. DOI: 10.1111/liv.14740
11. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G.N., Erhardt A., Cakaloglu Y., Değertekin H., et al.; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364(4):322–31. DOI: 10.1056/NEJMoa0912696
12. Brancaccio G., Fasano M., Grossi A., Santantonio T.A., Gaeta G.B. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8):1071–6. DOI: 10.1111/apt.15188
13. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;147(1):48–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.030
14. Blank A., Eidam A., Haag M., Hohmann N., Burhenne J., Schwab M., et al. The NTCP-inhibitor Myrcludex B: Effects on bile acid disposition and tenofovir pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):341–8. DOI: 10.1002/cpt.744
15. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N., Macievich M., Kokina K., Petrachenkova M., et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/Ia study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016
16. Dietz-Fricke C., Tacke F., Zöllner C., Demir M., Schmidt H.H., Schramm C., et al. Treating hepatitis D with bulevirtide – real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep.* 2023;5(4):100686. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100686
17. Allweiss L., Volmari A., Suri V., Wallin J.J., Flaherty J.F., Manuilov D., et al. Blocking viral entry with bulevirtide reduces the number of HDV infected hepatocytes in human liver biopsies. *J Hepatol*. 2024;80(6):882–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.035
18. Wedemeyer H., Leus M., Battersby T.R., Glenn J., Gordien E., Kamili S., et al. HDV RNA assays: Performance characteristics, clinical utility and challenges. *Hepatology*. 2023;10.1097/HEP.0000000000000584. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000584
19. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79(2):433–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001
20. Queiroz J.A., Roca T.P., Souza R.B., Fellipe L., Alves de Souza L.F., Passos-Silva A., et al. Development of quantitative multiplex RT-qPCR one step assay for detection of hepatitis delta virus. *Sci Rep*. 2023;13(1):12073. DOI: 10.1038/s41598-023-37756-z
21. Jachs M., Panzer M., Hartl L., Schwarz M., Balcar L., Camp J.V., et al. Long-term follow-up of patients discontinuing bulevirtide treatment upon long-term HDV-RNA suppression. *JHEP Rep.* 2023;5(8):100751. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100751

### Сведения об авторах

**Богомолов Павел Олегович** — кандидат медицинских наук, руководитель отделения и ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; доцент кафедры пропаедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: bogomolov.po@ums-03.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

**Шуб Надежда Анатольевна** — заместитель главного врача по экономическим вопросам, ООО «Центр таргетной терапии». Контактная информация: nadya.shub@icloud.com; 125008, г. Москва, ул. Большая Академическая, 39, корп. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6865-8210>

**Гасилова Наталья Александровна** — заведующая лабораторией молекулярной диагностики клинико-диагностической лаборатории «ИНВИТРО-Москва», ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: ngasilova@invitro.ru; 105037, г. Москва, ул. 2-я Прядильная, 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7527-5918>

**Белякова Анна Александровна** — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: abelyakova@invitro.ru; 121059, г. Москва, ул. Киевская, 9/2, пом. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3031-7189>

**Лиджиева Цаган Гаряевна** — врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: tglidzhieva@invitro.ru; 121059, г. Москва, ул. Киевская, 7/2, пом. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1279-6885>

**Кондрасева Елена Анатольевна** — директор департамента лабораторных технологий, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: ekondrasheva@invitro.ru; 121059, г. Москва, ул. Киевская, 9/2, пом. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8240-5452>

**Барсукова Наталья Александровна\*** — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира».  
Контактная информация: kononat@yandex.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1892-2508>

**Арапова Мария Валерьевна** — врач-гастроэнтеролог, ООО «Центр таргетной терапии». Контактная информация: arapova.mv@ums-03.ru; 125008, г. Москва, ул. Большая Академическая, 39, корп. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1755-0021>

### Information about the authors

**Pavel O. Bogomolov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department and Leading Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: bogomolov.po@ums-03.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

**Nadezhda A. Shub** — Deputy Chief Physician for Economic Affairs, ООО Target Therapy Center.

Contact information: nadya.shub@icloud.com 125008, Moscow, Bolshaya Akademicheskaya str., 39, build. 3  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6865-8210>

**Natalia A. Gasilova** — Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory “INVITRO-Moscow”, ООО Independent Laboratory INVITRO.

Contact information: ngasilova@invitro.ru; 105037, Moscow, 2-ja Prjadilnaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7527-5918>

**Anna A. Belyakova** — Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, ООО Independent Laboratory INVITRO.

Contact information: abelyakova@invitro.ru; 121059, Moscow, Kievskaya str., 9/2, room 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3031-7189>

**Cagan G. Lidzhieva** — Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, ООО Independent Laboratory INVITRO.

Contact information: tglidzhieva@invitro.ru; 121059, Moscow, Kievskaya str., 7/2, room 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1279-6885>

**Elena A. Kondrasheva** — Director of the Laboratory Technology Department, ООО Independent laboratory INVITRO.

Contact information: ekondrasheva@invitro.ru; 121059, Moscow, Kievskaya str., 9/2, room 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8240-5452>

**Natalia A. Barsukova\*** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: kononat@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1892-2508>

**Mariya V. Arapova** — Gastroenterologist, ООО Target Therapy Center.

Contact information: arapova.mv@ums-03.ru; 125008, Moscow, Bolshaya Akademicheskaya str., 39, build. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1755-0021>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Исаева Екатерина Андреевна** — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского».

Контактная информация: adamantas@yandex.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-2941>

**Коблов Сергей Вячеславович** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира».

Контактная информация: koblov17@yandex.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

**Калашников Михаил Владиславович** — научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; врач-терапевт Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mk1408@mail.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6338>

**Кузьмина Ольга Сергеевна** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира».

Контактная информация: ok-1975@mail.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8893-4156>

**Демьянин Александр Юрьевич** — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира».

Контактная информация: ademyanov1@gmail.com;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2994-6093>

**Буеверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: bcl72@yandex.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

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

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

**Ekaterina A. Isaeva** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: adamantas@yandex.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-2941>

**Sergei V. Koblov** — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: koblov17@yandex.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

**Mikhail V. Kalashnikov** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Physician of the E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mk1408@mail.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6338>

**Olga S. Kuzmina** — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: ok-1975@mail.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8893-4156>

**Alexander Yu. Demyanov** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: ademyanov1@gmail.com;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2994-6093>

**Alexey O. Bueverov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bcl72@yandex.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

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

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

Поступила: 30.08.2024 Принята: 23.09.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 30.08.2024 Accepted: 23.09.2024 Published: 31.10.2024



# Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy

Pavel O. Bogomolov<sup>1,2,3</sup>, Nadezhda A. Shub<sup>3</sup>, Natalia A. Gasilova<sup>4</sup>, Anna A. Belyakova<sup>4</sup>, Cagan G. Lidzhieva<sup>4</sup>, Elena A. Kondrasheva<sup>4</sup>, Natalia A. Barsukova<sup>1\*</sup>, Mariya V. Arapova<sup>3</sup>, Ekaterina A. Isaeva<sup>1</sup>, Sergei V. Koblov<sup>1</sup>, Mikhail V. Kalashnikov<sup>1,5</sup>, Olga S. Kuzmina<sup>1</sup>, Alexander Yu. Demyanov<sup>1</sup>, Alexey O. Bueverov<sup>1,5</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> OOO Target Therapy Center, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> OOO Invitro-Moscow, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to evaluate the significance of a positive polymerase chain reaction result for hepatitis D virus RNA (HDV RNA) in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis D (CHD) after completion of antiviral therapy (AVT) as a predictor of infection relapse.

**Materials and methods.** The study included 21 patients with CHD who received combined AVT with peginterferon alpha and bulevirtide for 48 weeks, followed by bulevirtide monotherapy for 48–96 weeks, making the total duration of antiviral therapy 96–144 weeks. In all patients HDV RNA became undetectable in serum 24–96 weeks from the start of treatment, with aviremia maintained for at least 48 weeks until the end of AVT. At the end of treatment, all patients underwent liver biopsy to detect HDV RNA in liver tissue.

**Results.** Out of 21 patients with sustained complete virological response (negative polymerase chain reaction result for HDV RNA in serum), 8 (38 %) had HDV RNA detected in liver tissue, indicating that a tissue virological response was not achieved. All 8 patients experienced a relapse of CHD within 24 weeks after discontinuing AVT.

**Conclusions.** In patients with chronic hepatitis D who have achieved a complete virological response in serum, the absence of a virological response in liver tissue (detection of HDV RNA in liver biopsy) is a predictor of relapse, providing a rationale for the continuation of antiviral therapy.

**Keywords:** chronic hepatitis D, antiviral therapy, bulevirtide, liver biopsy, complete virological response, tissue virological response

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

**For citation:** Bogomolov P.O., Shub N.A., Gasilova N.A., Belyakova A.A., Lidzhieva C.G., Kondrasheva E.A., Barsukova N.A., Arapova M.V., Isaeva E.A., Koblov S.V., Kalashnikov M.V., Kuzmina O.S., Demyanov A.Yu., Bueverov A.O., Maev I.V. Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46>

## Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива хронического гепатита D после завершения терапии буlevиртидом

П.О. Богомолов<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Шуб<sup>3</sup>, Н.А. Гасилова<sup>4</sup>, А.А. Белякова<sup>4</sup>, Ц.Г. Лиджиева<sup>4</sup>, Е.А. Кондрашева<sup>4</sup>, Н.А. Барсукова<sup>1\*</sup>, М.В. Арапова<sup>3</sup>, Е.А. Исаева<sup>1</sup>, С.В. Коблов<sup>1</sup>, М.В. Калашников<sup>1,5</sup>, О.С. Кузьмина<sup>1</sup>, А.Ю. Демьянов<sup>1</sup>, А.О. Буеверов<sup>1,5</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ООО «Центр таргетной терапии», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО «Инвитро-Москва», Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель:** оценить значение положительного результата полимеразной цепной реакции на РНК вируса гепатита D (HDV РНК) в биоптате печени больных хроническим гепатитом D (ХГД) после завершения противовирусной терапии (ПВТ) в качестве предиктора рецидива инфекции.

**Материалы и методы.** В исследование был включен 21 пациент с ХГД, которые получали комбинированную ПВТ пэгинтерфероном альфа и булевиртидом в течение 48 недель и продолжали монотерапию булевиртидом в течение 48–96 недель, то есть общая продолжительность противовирусной терапии составила 96–144 недели. У всех пациентов HDV РНК перестала определяться в сыворотке крови через 24–96 недель от начала лечения при сохранении амиремии не менее 48 недель до завершения противовирусной терапии. В конце лечения всем пациентам была выполнена биопсия печени с определением HDV РНК в ткани печени.

**Результаты.** Из 21 пациента с сохранением полного вирусологического ответа (негативный результат полимеразной цепной реакции на HDV РНК) в сыворотке у 8 (38 %) в ткани печени была обнаружена HDV РНК, то есть не достигнут тканевой вирусологический ответ. У всех 8 пациентов в течение 24 недель после прекращения ПВТ наблюдался рецидив ХГД.

**Выводы.** У пациентов с ХГД с полным сывороточным вирусологическим ответом отсутствие тканевого вирусологического ответа (обнаружение HDV РНК в биоптате печени) является предиктором рецидива, что служит основанием для продолжения ПВТ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит D, противовирусная терапия, булевиртид, биопсия печени, полный вирусологический ответ, тканевой вирусологический ответ

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

**Для цитирования:** Богомолов П.О., Шуб Н.А., Гасилова Н.А., Белякова А.А., Лиджиева Ц.Г., Кондрашева Е.А., Барсукова Н.А., Арапова М.В., Исаева Е.А., Коблов С.В., Калашников М.В., Кузьмина О.С., Демьянов А.Ю., Буеверов А.О., Маев И.В. Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива хронического гепатита D после завершения терапии булевиртидом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46>

## Introduction

Chronic hepatitis D (CHD) is the most aggressive infectious disease among all viral hepatitis types, characterized by rapid progression of fibrosis and a high rate of adverse liver outcomes. Approximately 18 % of patients with chronic hepatitis D have liver cirrhosis at the time of diagnosis, which, in turn, accounts for the high mortality from cirrhosis complications and hepatocellular carcinoma [1–6].

Despite the existing ICD-10 coding, CHD is considered not as a form of hepatitis B infection, but as a separate nosology, since the course of the diseases and treatment methods for these two conditions differ significantly.

Due to the lack of screening standards and the unavailability of HDV marker testing in HBV-infected patients, accurately determining the global prevalence of HDV infection is challenging. It is estimated that the number of HDV-infected individuals worldwide is approximately 12 million, with the virus detected in 5 % of HBV-infected patients [6].

On the other hand, the prevalence of HDV infection in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma is much higher, with one study reporting rates of 18 and 20 %, respectively. This highlights the need for optimal antiviral therapy methods with high efficacy [7].

The lack of intrinsic enzyme systems, the complex life cycle of the virus, and the unavailability of sensitive test systems in some cases make it difficult to choose the optimal treatment tactic and duration. The effectiveness of treatment is assessed

by quantifying HDV RNA in serum using PCR. A sustained virological response (SVR), analogous to chronic hepatitis C, is defined as the absence of HDV RNA 24 weeks after completing AVT.

Until recently, treatment for CHD had limited prospects due to the very low cure rates with pegylated interferon alpha therapy, which may have limited effectiveness because of its immunomodulatory action or direct antiviral action on the helper virus — HBV [8]. Initial clinical studies indicated that interferon therapy achieved an SVR in approximately 30 % of patients with hepatitis D [9]. However, subsequent studies failed to confirm the initial optimism. Using more sensitive diagnostic methods, it was found that even among patients who were thought to have achieved an SVR, HDV RNA persisted after the treatment course. Thus, the actual effectiveness of interferon therapy was found to be only 9–10 % [10].

The use of nucleos(t)ide analogs, employed for treating chronic hepatitis B, in chronic CHD also did not yield significant effects and did not enter clinical practice. However, they are prescribed according to indications for treating chronic hepatitis B: high viral load (HBV DNA > 2000 IU/mL) combined with elevated liver transaminase levels or the presence of liver cirrhosis [11, 12].

Studying the life cycle of the hepatitis D virus led to the creation of the drug bulevirtide — an entry inhibitor for hepatitis B and D viruses into hepatocytes, currently the only drug approved for treating HDV infection. During clinical trials,

bulevirtide demonstrated its effectiveness and safety, marking the beginning of a new era in the therapy of this disease.

Bulevirtide is a structural analog of the L-form of HBsAg; its mechanism of action is based on inhibiting the binding of the virion to the entry receptor for hepatitis B and D viruses in hepatocytes — the sodium taurocholate co-transporting polypeptide — through competitive interaction with the active site of the receptor [13, 14]. In 2019, the drug was registered in the Russian Federation, and in 2020, it received approval from the EMA (European Medicines Agency) for use in European Union countries for treating adult patients with CHD in the compensated stage of liver disease [15–17]. However, the optimal duration of therapy has not yet been determined, and existing methods for assessing virological response do not reliably predict the absence of infection relapse after completing etiological treatment. Therefore, there is a need for a method to predict hepatitis D relapse before the end of AVT. Including HDV RNA detection in hepatobiopsies as part of the management algorithm for patients in clinical studies could help establish guidelines for concluding AVT and improve treatment outcomes for those with CHD.

### The aim of the study

To evaluate the significance of a positive polymerase chain reaction result for HDV RNA in liver biopsy (absence of a tissue virological response) in patients with chronic hepatitis D (CHD) after completing antiviral therapy (AVT) as a predictor of infection relapse.

### Patients and methods

The study included 21 patients with CHD. Patients met the inclusion criteria, which were: signed informed consent for participation in the study, data collection, and use; age 18 years or older; initial combined therapy with bulevirtide and peginterferon alpha for at least 48 weeks, followed by bulevirtide monotherapy for 48 to 96 weeks; a negative qualitative PCR test for HDV RNA in peripheral blood for at least 48 weeks of antiviral therapy before study inclusion; absence of active liver inflammation; and availability of a liver biopsy performed as part of routine practice (not earlier than 3 weeks before inclusion) or planned before discontinuing bulevirtide.

Exclusion criteria were the following: presence of autoimmune hepatitis, drug or alcohol-induced liver injury, Wilson's disease, co-infection with hepatitis C virus, moderate or severe kidney/liver dysfunction; lack of informed consent.

Additionally, patients receiving HBV and HDV therapy not in accordance with standard practice or with violations of the bulevirtide drug label instructions were not included in the study.

The study included patients aged 29 to 67 years, with a mean age of 49.1 years. Nearly half of the patients ( $n = 10$ ; 48 %) were male. Twelve patients (57 %) had minimal liver fibrosis (F0-2 according to METAVIR), while nine patients (43 %) had advanced fibrosis or liver cirrhosis (F3-4 according to METAVIR) based on non-invasive liver stiffness measurement using transient elastography (FibroScan). The duration of therapy ranged from 96 to 144 weeks (Table 1).

Patients received combined antiviral therapy with peginterferon alpha at a dose of 1.5  $\mu$ g/kg body weight per day administered subcutaneously and bulevirtide at a dose of 2 mg per day administered subcutaneously for 48 weeks, followed by continued monotherapy with bulevirtide for 48 to 96 weeks. All patients had their serum tested for HDV RNA monthly using PCR. After 24 to 96 weeks of AVT, HDV RNA was no longer detectable (achieving a complete virological response) in all patients. Achievement of virological clearance was accompanied by a biochemical response, evidenced by the normalization of alanine and aspartate transaminase levels (according to reference values provided in the laboratory report). Additionally, a reduction in liver fibrosis severity was observed in most patients, as indicated by liver elastography data (Table 2).

Upon achieving and maintaining a complete virological response for at least 48 weeks, all patients underwent a liver biopsy to assess the histological response and determine HDV RNA in liver tissue using PCR.

The obtained liver biopsy samples were divided for histological and virological studies. The liver tissue for morphological examination was fixed in 10 % neutral formalin, buffered with Lilly's buffer. Liver tissue samples, measuring 3–5 mm for virological testing, were placed in saline and transported to the PCR laboratory. The liver biopsy was transported at 18–25 °C within 2 hours, at 2–8 °C — for no more than one day, and at –18 to –60 °C — for up to 2 weeks.

Next 0.5 mL of lysis solution was added to the patient's liver biopsy sample, which was mixed by pipetting 3–4 times. The resulting sample was placed in a thermostat at 65 °C for 10 minutes. During the incubation, the sample was mixed by pipetting twice, then centrifuged for 1 minute at 13,000 rpm. The supernatant obtained from the sample was used for PCR analysis along with a reagent kit for qualitative detection of HDV RNA in serum.

**Table 1.** Initial characteristics of the patients ( $n = 21$ )**Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов ( $n = 21$ )

Parameter / Параметр	Mean value / Средний показатель
Age, years / Возраст, лет	49.1 (SD / CO – 10.6)
Men, n (%) / Мужчины, n (%)	10 (48 %)
ALT, U/L / АЛТ, Ед./л	79,4 (SD / CO – 63.5) 95% CI / 95% ДИ: 53.6–105.6
Number of patients with F3–F4 (METAVIR), n (%) Число пациентов с F3–F4 (METAVIR), n (%)	9 (43 %)
Liver stiffness, kPa / Плотность ткани печени, кПа	10.5 (SD / CO – 4.7) 95% CI / 95% ДИ: 8.7–12.7

**Note:** SD – standard deviation; CI – confidence interval.

**Примечание:** CO – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

**Table 2.** Dynamics of ALT and liver fibrosis in patients after therapy ( $n = 21$ )**Таблица 2.** Динамика АЛТ и фиброза печени у пациентов после терапии ( $n = 21$ )

Parameter / Параметр	Baseline / Исходно (mean value / средний показатель)	After therapy / После терапии (mean value / средний показатель)
ALT, U/L / АЛТ, Ед./л	79.4 (SD / CO – 63.5) 95% CI / 95% ДИ: 53.6–105.6	31.1 (SD / CO – 38.3) 95% CI / 95% ДИ: 18.9–48.2
	$p = 0,000001$	
Liver stiffness, kPa Плотность ткани печени, кПа	10.5 (SD / CO – 4.7) 95% CI / 95% ДИ: 8.7–12.7	9.4 (SD / CO – 4.3) 95% CI / 95% ДИ: 7.7–11.3
	$p = 0,1193$	

**Note:** SD – standard deviation; CI – confidence interval.

**Примечание:** CO – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

RNA extraction from the liver biopsy and PCR amplification was performed using a reagent kit for the qualitative detection of HDV RNA in serum (the “RealBest Extraction 100” and “RealBest RNA HDV” test systems (AO Vector-Best, Russia). The analytical sensitivity of the method is 100 copies/mL of HDV RNA when extracting RNA from a 100  $\mu$ L sample, and the specificity is 100 %.

## Results

Among the 21 patients who achieved and maintained a complete virological response (aviremia during antiviral therapy), HDV RNA was detected in the liver tissue of 8 patients (38 %). All 8 patients experienced a relapse of CHD within 24 weeks after discontinuation of AVT, as evidenced by a positive PCR result for HDV RNA in the serum and increased transaminase levels.

## Discussion

Traditional assessment of response to AVT in patients CHD is based on detecting and quantifying HDV RNA in the serum using PCR [16]. However, developing reliable methods for analyzing HDV RNA is challenging due to the virus's

heterogeneity (at least 8 genotypes and several subgenotypes), rapid evolution of the pathogen, and the peculiarities of RNA secondary structure. Variability in extraction methods for HDV RNA, primer and probe design, and general issues with standardization contribute to significant variability in the performance characteristics of research and commercial tests. Many laboratories use a standard for HDV RNA from the World Health Organization, available for over 10 years, to determine the sensitivity limit of their tests, which facilitates comparison of RNA levels across different research centers [18–21].

Moreover, there is no evidence to suggest that achieving aviremia during AVT indicates cure of the infection or guarantees prevention of CHD relapse [1]. The rules for ending antiviral therapy are still debated, as aviremia at different points during AVT cannot reliably predict an SVR. Research focusing on detecting HDV markers in hepatocytes has shown a reduction in the number of HDV-infected hepatocytes after the end of therapy with bulevirtide [17].

In this study, we aimed to demonstrate that the presence of HDV RNA in liver tissue is a significant marker of active replication and, therefore,

an absolute predictor of relapse after therapy completion. Despite the prolonged period of aviremia during antiviral therapy (ranging from 48 to 96 weeks), all patients with tissue persistence of the virus experienced a relapse of CHD after discontinuation of treatment.

## References / Литература

1. Kamal H., Westman G., Falconer K., Dube A.-S., Weiland O., Haverinen S., et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: The impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020;72(4):1177–90. DOI: 10.1002/hep.31214
2. Urban S., Neumann-Haefelin C., Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: Virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70(9):1782–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323888
3. Sausen D.G., Shechter O., Bietsch W., Shi Z., Miller S.M., Gallo E.O., et al. Hepatitis B and hepatitis D viruses: A comprehensive update with an immunological focus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15973. DOI: 10.3390/ijms232415973
4. Lombardo D., Franzè M.S., Caminiti G., Pollicino T. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma. *Pathogens*. 2024;13(5):362. DOI: 10.3390/pathogens13050362
5. Negro F., Lok A.S. Hepatitis D: A review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–87. DOI: 10.1001/jama.2023.23242
6. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y.R., Giorgi E., Kyomuhangi I., Martel C., et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523–32. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008
7. Miao Z., Zhang S., Ou X., Li S., Ma Z., Wang W., et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677–87. DOI: 10.1093/infdis/jiz633
8. McNair A.N., Cheng D., Monjardino J., Thomas H.C., Kerr I.M. Hepatitis delta virus replication *in vitro* is not affected by interferon-alpha or -gamma despite intact cellular responses to interferon and dsRNA. *J Gen Virol*. 1994;75(Pt 6):1371–8. DOI: 10.1099/0022-1317-75-6-1371
9. Abdurakhman A., Ashimkhanova A., Almawi W.Y. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res*. 2021;185:104995. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104995
10. Bremer B., Anastasiou O.E., Hardtke S., Caruntu F.A., Curescu M.G., Yalcin K., et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IFN- $\alpha$ -based antiviral treatment of hepatitis delta: Results from the HIDIT-II study. *Liver Int*. 2021;41(2):295–9. DOI: 10.1111/liv.14740
11. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G.N., Erhardt A., Çakaloğlu Y., Değertekin H., et al.; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322–31. DOI: 10.1056/NEJMoa0912696
12. Brancaccio G., Fasano M., Grossi A., Santantonio T.A., Gaeta G.B. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(8):1071–6. DOI: 10.1111/apt.15188
13. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;147(1):48–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.030
14. Blank A., Eidam A., Haag M., Hohmann N., Burhenne J., Schwab M., et al. The NTCP-inhibitor Myrcludex B: Effects on bile acid disposition and tenofovir pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):341–8. DOI: 10.1002/cpt.744
15. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N., Macievich M., Kokina K., Petrachenkova M., et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016
16. Dietz-Fricke C., Tacke F., Zöllner C., Demir M., Schmidt H.H., Schramm C., et al. Treating hepatitis D with bulevirtide – real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep*. 2023;5(4):100686. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.100686
17. Allweiss L., Volmari A., Suri V., Wallin J.J., Flaherty J.F., Manuilov D., et al. Blocking viral entry with bulevirtide reduces the number of HDV infected hepatocytes in human liver biopsies. *J Hepatol*. 2024;80(6):882–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.035
18. Wedemeyer H., Leus M., Battersby T.R., Glenn J., Gordien E., Kamili S., et al. HDV RNA assays: Performance characteristics, clinical utility and challenges. *Hepatology*. 2023;10.1097/HEP.0000000000000584. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000584
19. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79(2):433–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001
20. Queiroz J.A., Roca T.P., Souza R.B., Fellype L., Alves de Souza L.F., Passos-Silva A., et al. Development of quantitative multiplex RT-qPCR one step assay for detection of hepatitis delta virus. *Sci Rep*. 2023;13(1):12073. DOI: 10.1038/s41598-023-37756-z
21. Jachs M., Panzer M., Hartl L., Schwarz M., Balcar L., Camp J.V., et al. Long-term follow-up of patients discontinuing bulevirtide treatment upon long-term HDV-RNA suppression. *JHEP Rep*. 2023;5(8):100751. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.100751

## Information about the authors

**Pavel O. Bogomolov** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department and Leading Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: bogomolov.po@ums-03.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Thus, in patients with CHD who achieve aviremia, the absence of a tissue virological response, i. e., the detection of HDV RNA in the liver biopsy, serves as a reliable predictor of relapse, which justifies the continuation of AVT.

## Сведения об авторах

**Богомолов Павел Олегович** — кандидат медицинских наук, руководитель отделения и ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bogomolov.po@ums-03.ru;

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

**Nadezhda A. Shub** — Deputy Chief Physician for Economic Affairs, OOO Target Therapy Center.  
 Contact information: nadya.shub@icloud.com  
 125008, Moscow, Bolshaya Akademicheskaya str., 39, build. 3  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6865-8210>

**Natalia A. Gasilova** — Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory "INVITRO-Moscow", OOO Independent Laboratory INVITRO.  
 Contact information: ngasilova@invitro.ru;  
 105037, Moscow, 2-ja Prjadilnaya str., 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7527-5918>

**Anna A. Belyakova** — Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, OOO Independent Laboratory INVITRO.  
 Contact information: abelyakova@invitro.ru;  
 121059, Moscow, Kievskaya str., 9/2, room 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3031-7189>

**Cagan G. Lidzhieva** — Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, OOO Independent Laboratory INVITRO.  
 Contact information: tglidzhieva@invitro.ru;  
 121059, Moscow, Kievskaya str., 7/2, room 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1279-6885>

**Elena A. Kondrasheva** — Director of the Laboratory Technology Department, OOO Independent laboratory INVITRO.  
 Contact information: ekondrasheva@invitro.ru;  
 121059, Moscow, Kievskaya str., 9/2, room 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8240-5452>

**Natalia A. Barsukova\*** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI").  
 Contact information: kononat@yandex.ru;  
 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1892-2508>

**Mariya V. Arapova** — Gastroenterologist, OOO Target Therapy Center.  
 Contact information: arapova.mv@ums-03.ru;  
 125008, Moscow, Bolshaya Akademicheskaya str., 39, build. 3.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1755-0021>

**Ekaterina A. Isaeva** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI").  
 Contact information: adamantas@yandex.ru;  
 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-2941>

**Sergei V. Koblov** — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI").  
 Contact information: koblov17@yandex.ru;  
 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

**Mikhail V. Kalashnikov** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); Physician of the E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Pathology,

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Шуб Надежда Анатольевна** — заместитель главного врача по экономическим вопросам, ООО «Центр таргетной терапии». Контактная информация: nadya.shub@icloud.com;  
 125008, г. Москва, ул. Большая Академическая, 39, корп. 3.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6865-8210>

**Гасилова Наталья Александровна** — заведующая лабораторией молекулярной диагностики клинико-диагностической лаборатории «ИНВИТРО-Москва», ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: ngasilova@invitro.ru;  
 105037, г. Москва, ул. 2-я Прядильная, 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7527-5918>

**Белякова Анна Александровна** — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: abelyakova@invitro.ru;  
 121059, г. Москва, ул. Киевская, 9/2, пом. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3031-7189>

**Лиджиева Цаган Гаряевна** — врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: tglidzhieva@invitro.ru;  
 121059, г. Москва, ул. Киевская, 7/2, пом. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1279-6885>

**Кондрашева Елена Анатольевна** — директор департамента лабораторных технологий, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Контактная информация: ekondrasheva@invitro.ru;  
 121059, г. Москва, ул. Киевская, 9/2, пом. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8240-5452>

**Барсукова Наталья Александровна\*** — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира». Контактная информация: koponat@yandex.ru;  
 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1892-2508>

**Арапова Мария Валерьевна** — врач-гастроэнтеролог, ООО «Центр таргетной терапии». Контактная информация: agarova.mv@ums-03.ru;  
 125008, г. Москва, ул. Большая Академическая, 39, корп. 3.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1755-0021>

**Исаева Екатерина Андреевна** — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира». Контактная информация: adamantas@yandex.ru;  
 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-2941>

**Коблов Сергей Вячеславович** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира». Контактная информация: koblov17@yandex.ru;  
 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

**Калашников Михаил Владиславович** — научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; врач-терапевт

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: mk1408@mail.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org//0000-0003-4828-6338>

**Olga S. Kuzmina** — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).  
Contact information: ok-1975@mail.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8893-4156>

**Alexander Yu. Demyanov** — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).  
Contact information: ademyanov1@gmail.com;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2994-6093>

**Alexey O. Bueverov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: bcl72@yandex.ru;  
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.  
ORCID: <https://orcid.org//0000-0002-5041-3466>

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

Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: mk1408@mail.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org//0000-0003-4828-6338>

**Кузьмина Ольга Сергеевна** — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского».  
Контактная информация: ok-1975@mail.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8893-4156>

**Демьянов Александр Юрьевич** — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира». Контактная информация: ademyanov1@gmail.com;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2994-6093>

**Буеверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.  
ORCID: <https://orcid.org//0000-0002-5041-3466>

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

Submitted: 30.08.2024 Accepted: 23.09.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 30.08.2024 Принята: 23.09.2024 Опубликована: 31.10.2024



# Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum 35624®* на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA)

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, З.А. Мамиева\* от лица участников SAGA

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

**Цель исследования:** оценить влияние пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» (*Bifidobacterium longum longum 35624®*) на динамику соматических симптомов и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

**Материалы и методы.** Выполнена многоцентровая наблюдательная программа по изучению влияния пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» на симптомы и качество жизни пациентов с СРК (SAGA), в которой приняли участие 3116 пациентов и 246 врачей из 48 городов России. Участие в программе предлагалось пациентам с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Пациенты получали «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии на протяжении 28 дней, после чего продолжили прием назначенного пробиотика в качестве монотерапии на протяжении еще 2 месяцев. Оценка выраженности симптомов и тяжести течения СРК проводилась с помощью опросников «Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System» (IBS-SSS) и «7 симптомов за 7 дней» («7 × 7»). Качество жизни пациентов оценивалось при помощи опросника «Irritable Bowel Syndrome Quality of Life» (IBS-QoL). Для идентификации характера нарушений стула использовалась Бристольская шкала формы кала (Bristol stool scale).

**Результаты.** По окончании курса стандартной терапии, дополненной приемом пробиотика «Симбиозис Альфлорекс», 25,8 % пациентов достигли клинической ремиссии. По завершении трехмесячного курса приема пробиотика клиническая ремиссия была достигнута у 76,9 % пациентов. При оценке выраженности жалоб по опроснику «7 × 7» выявлено достоверное снижение интенсивности симптомов: средний суммарный балл по окончании курса основной терапии снизился с 15,8 до 9,77, а концу исследования достиг 3,44 балла. Нормализация консистенции стула к концу первого месяца терапии была отмечена у 40,1 % пациентов, а по завершении трех месяцев наблюдения — у 76,8 % пациентов. По результатам анализа опросника IBS-QoL отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов.

**Выводы.** Включение в схему стандартной терапии пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 3 месяцев способствует уменьшению выраженности симптомов СРК и улучшению качества жизни пациентов. Данный пробиотик имеет благоприятный профиль безопасности.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, пробиотики, *Bifidobacterium longum longum 35624®*, *B. longum 35624®*, Симбиозис Альфлорекс

**Конфликт интересов:** исследование проведено при финансовой поддержке компании ООО «Биокодекс».

**Благодарности:** авторы выражают признательность участникам Многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum 35624®* («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Список участников SAGA представлен на стр. 56—58.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Мамиева З.А. от лица участников SAGA. Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum 35624®* на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):47–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-47-58>

## Effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA

Vladimir T. Ivashkin, Elena A. Poluektova, Zarina A. Mamieva\* on behalf of SAGA participants  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to evaluate the effects of the probiotic Symbiosys Alflorex (*Bifidobacterium longum longum* 35624®) on the symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome (IBS).

**Materials and methods.** A multicenter, observational program (SAGA) was conducted to evaluate the effects of Symbiosys Alflorex on symptoms and quality of life in patients with IBS, which enrolled 3,116 patients and 246 physicians from 48 cities of Russia. Eligible patients were diagnosed with IBS according to the Rome IV Criteria and clinical guidelines of the Russian Association of Gastroenterology and the Association of Colorectal Surgeons of Russia. Patients received standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 28 days, followed by Symbiosys Alflorex alone for 2 months. The intensity of symptoms and severity of IBS were assessed using the 7 Symptoms in 7 Days ("7 × 7") and the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) questionnaires, respectively. The Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire was used to assess the quality of life. Stool abnormalities were assessed using the Bristol Stool Scale.

**Results.** After the course of standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex, 25.8 % of patients achieved clinical remission. After 3 months of probiotic treatment, 76.9 % of patients achieved clinical remission. A significant decrease in the "7 × 7" score was observed, with the mean total score decreasing from 15.8 to 9.77 after the main treatment course and to 3.44 by the end of the study. Stool consistency became normal in 40.1 % of patients by the end of the first month and in 76.8 % after 3 months of follow-up. Changes in the IBS-QoL score showed a significant improvement in the quality of life.

**Conclusions.** Add-on treatment with Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 3 months helps to improve IBS symptoms and quality of life of patients. Symbiosys Alflorex has a favorable safety profile.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, treatment, functional gastrointestinal diseases, probiotics, *Bifidobacterium longum longum* 35624®, *B. longum* 35624®, Symbiosys Alflorex

**Conflict of interest:** the study was financially supported by Biocodex Ltd.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the participants of the Multicenter observational program for evaluation of the effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® (Symbiosis Alflorex) on the symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome (SAGA). The list of SAGA participants is presented on page 56–58.

**For citation:** Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Mamieva Z.A. on behalf of SAGA participants. Effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):47–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-47-58>

### Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее часто встречающимся функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Распространенность СРК в мире составляет около 3,8 % [1]. К основным симптомам относятся боль в животе, метеоризм, нарушение консистенции и частоты стула. Этиология и патогенез заболевания до настоящего времени изучены недостаточно. В качестве ключевых звеньев патогенеза рассматриваются повышение проницаемости слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта, изменение функции иммунной системы, нарушения моторики и чувствительности, эмоциональные нарушения [2, 3]. В последнее десятилетие в литературе активно обсуждается роль кишечной микробиоты в патогенезе СРК. Предложена концепция существования оси «кишечная микробиота – кишечник – головной мозг», согласно которой изменение состава микробиоты вносит значительный вклад в формирование симптомов заболевания [4–6].

Лечение больных с СРК заключается в коррекции рациона и нормализации образа жизни, применении различных средств и психотерапевтических методик для купирования симптомов заболевания. Тем не менее эффективность большинства лекарственных препаратов в лечении СРК остается невысокой [7, 8]. Накопленные данные об изменениях качественного и количественного состава кишечной микробиоты у пациентов с СРК привели к разработке новых подходов к лечению заболевания, основанных на восстановлении оптимального количества микробных метаболитов. Наиболее широкое применение в этих целях нашли пробиотики – живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [9].

Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми представителей нормальной кишечной микробиоты человека и включают в себя поддержание колонизационной резистентности, метаболизм пищевых субстратов и регуляцию иммунного ответа [10]. В недавно проведенном метаанализе

55 исследований с участием 5545 пациентов продемонстрирована эффективность пробиотиков в отношении купирования основных симптомов СРК [11]. При этом различные пробиотические штаммы обладают разными механизмами действия и штаммоспецифичностью [12]. По данным многочисленных исследований, посвященных изучению состава кишечной микробиоты методом секвенирования, у пациентов с СРК отмечается увеличение количества бактерий семейства *Lactobacillaceae* [13–15], а содержание представителей семейства *Bifidobacterium* снижается [16–19]. Приводятся данные о том, что именно представители семейства *Lactobacillaceae* способствуют формированию симптомов СРК (боль в животе, вздутие живота) за счет синтеза молочной и/или уксусной кислот из глюкозы или фруктозы [13].

Штамм *B. longum* 35624<sup>®</sup> относится к наиболее изученным. Согласно данным проведенных исследований, *B. longum* 35624<sup>®</sup> снижает уровень плазменных маркеров воспаления и повышает продукцию противовоспалительных цитокинов, способствуя уменьшению выраженности симптомов СРК [20, 21].

**Целью** данной наблюдательной программы была оценка влияния пробиотика «Симбиозис Альфлорекс», содержащего штамм *B. longum* 35624<sup>®</sup>, на выраженность симптомов и качество жизни у пациентов с СРК в течение 90 дней.

## Материалы и методы

Многоцентровая наблюдательная программа по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624<sup>®</sup> («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA) была проведена группой гастроэнтерологов, работающих в различных регионах Российской Федерации. Протокол исследования был одобрен Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 06 от 24.03.2023). Участие в наблюдательной программе предлагалось пациентам с диагнозом СРК, которым лечащий врач впервые назначил «Симбиозис Альфлорекс» во время планового приема. Диагноз пациентов был установлен на основании соответствия клинической картины заболевания Римским критериям IV пересмотра и исключения органических заболеваний по данным обследования, проведенного согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Программа являлась неинтervенционной, пробиотик был назначен в дополнение к основной терапии в рамках обычной медицинской практики. Стандартное медикаментозное лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению СРК. Пациенты с диарейным

вариантом заболевания получали антидиарейные препараты, с обстипационным вариантом — слабительные средства и спазмолитики, со смешанным и неклассифицируемым вариантом — спазмолитики. Продолжительность основной терапии в сочетании с пробиотиком «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки составила 28 дней, после чего пациенты продолжили прием пробиотика в качестве монотерапии на протяжении 2 месяцев. Все пациенты, которые были включены в исследование, подписывали информированное согласие.

Критериями, не позволяющими включить пациента в наблюдательную программу, являлись: возраст младше 18 лет; беременность и/или период кормления грудью; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, операций на органах желудочно-кишечного тракта (за исключением аппендэктомии и герниопластики); тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; наличие активного туберкулеза, вирусного гепатита В и/или С, ВИЧ; психические заболевания; наличие аллергии/индивидуальной непереносимости компонентов «Симбиозис Альфлорекс»; изменение терапии СРК менее чем за 4 недели до включения в программу; прием пробиотиков или антибиотиков за 2 недели до включения в программу.

Протоколом было предусмотрено 4 визита пациента к врачу. На первом визите пациенту впервые назначался пробиотик «Симбиозис Альфлорекс», предлагалось заполнить опросники для исходной оценки наличия и выраженности симптомов, а также выдавался дневник наблюдения, который пациент заполнял до следующего визита. Второй и последующие визиты планировались исходя из обычной практики врача, оптимально — через 1, 2 и 3 месяца. Во время визитов пациенту предлагалось заполнить опросники, врач оценивал дневник наблюдения и заполнял индивидуальную регистрационную карту пациента, в которой регистрировались данные о нежелательных реакциях.

### Оценка степени выраженности симптомов СРК и их динамики на фоне лечения

**Опросник «Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System» (IBS-SSS).** По шкале IBS-SSS определяют степень тяжести СРК. С помощью шкалы оценивают боль (количество дней с болью в животе за последние 10 дней и ее интенсивность), вздутие живота, удовлетворенность характером стула, а также общее влияние заболевания на жизнь пациента. Общий балл < 75 указывает на ремиссию заболевания, от 75 до 174 — на легкое течение, 175–299 — на среднетяжелое, ≥ 300 — на тяжелое течение заболевания.

**Опросник «7 симптомов за 7 дней» («7 × 7»).** Опросник базируется на описании клинических симптомов соответственно Римским критериям III пересмотра. Он включает вопросы о наличии 7 симптомов функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и их выраженности (незначительная, умеренная, сильная) за последние

7 дней. В опроснике суммируются баллы, отражающие факт наличия симптома, и его интенсивность. Оценка тяжести состояния согласно опроснику представлена следующим образом: 0–1 балл – здоров, 2–6 – пограничное расстройство, 7–12 – легкое расстройство, 13–18 – умеренно выраженное расстройство, 19–24 – выраженное расстройство, 25 и более баллов – тяжелое расстройство.

**Бристольская шкала форм кала.** Визуальная шкала, которая легко понимается больными и позволяет быстро идентифицировать характер нарушений стула. Плотному калу соответствуют типы 1 и 2, а жидкому – типы 6 и 7.

#### Оценка качества жизни пациентов с СРК

Опросник «*Irritable Bowel Syndrome Quality of Life*» (IBS-QoL). Опросник IBS-QoL состоит из 34 вопросов, касающихся проявлений заболевания и степени их влияния на жизнь пациента за прошедший месяц. Каждому вопросу соответствуют 5 вариантов ответов, оцениваемых от 1 до 5 баллов. Общая сумма баллов по опроснику трансформируется в шкалу от 0 до 100, согласно которой чем выше показатель, тем лучше качество жизни.

#### Оценка удовлетворенности пациента и врача проводимой терапией

Для оценки удовлетворенности пациента и врача проводимой терапией использовалась шкала Лайкерта [22]. Данная методика позволяет выявить отношение респондентов к изучаемой проблеме, в данном случае – к проводимой терапии. Респонденты выражают степень своего согласия или несогласия с заданным утверждением при помощи порядковой шкалы оценок от «очень доволен» до «совсем не доволен».

#### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась в пакете статистических программ Statistica,

версия 8.0 (StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни, *T*-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применялся *H*-критерий Краскела – Уоллеса. Для определения наличия значимой связи между двумя категориальными переменными использовался критерий независимости хи-квадрат. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследовании приняли участие 3116 пациентов и 246 врачей из 48 городов России. Среди включенных в исследование пациентов 63,6 % составили женщины ( $n = 1983$ ) и 36,4 % – мужчины ( $n = 1133$ ). Средний возраст пациентов составил 38,25 [28; 46] года.

У 42,3 % пациентов заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 29,6 % – с преобладанием запора (СРК-З), у 22,9 % отмечался смешанный вариант СРК (СРК-М), у 5,2 % – неклассифицируемый (СРК-Н).

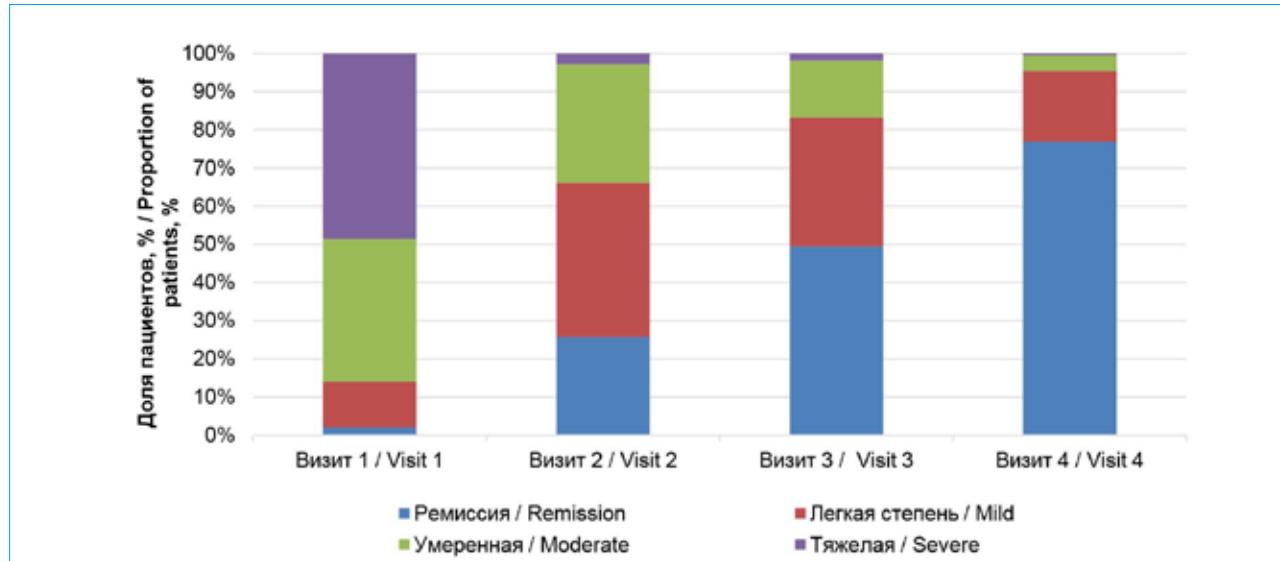
Анализ показателей до начала терапии продемонстрировал, что почти у половины пациентов (48,6 %) отмечалось тяжелое течение СРК согласно результатам Опросника IBS-SSS. Согласно Опроснику «7 × 7» большинство больных оценивали тяжесть своего состояния как «умеренно выраженное расстройство». Качество жизни у обследованных пациентов было существенно снижено (табл. 1).

#### Оценка динамики симптомов на фоне лечения

Согласно Опроснику IBS-SSS, по окончании курса стандартной терапии, дополненной приемом

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с синдромом раздраженного кишечника до начала терапии  
**Table 1.** Characteristics of patients with irritable bowel syndrome before therapy

Возраст, годы / Age, years	38,25 ± 12,82
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	24,51 ± 4,63
<b>Степень тяжести СРК по данным Опросника IBS-SSS, n (%)</b> <b>Severity of IBS according to the IBS-SSS Questionnaire, n (%)</b>	
Ремиссия / Remission	65 (2,1)
Легкая / Mild	370 (11,9)
Умеренная / Moderate	1167 (37,5)
Тяжелая / Severe	1514 (48,6)
<b>Степень выраженности симптомов по данным Опросника «7 × 7», n (%)</b> <b>Symptom severity according to the 7 × 7 Questionnaire, n (%)</b>	
Здоров / Healthy	2 (0,1)
Пограничное расстройство / Borderline disorder	187 (6,0)
Легкое расстройство / Mild disorder	893 (28,7)
Умеренно выраженное расстройство / Moderate disorder	1079 (34,6)
Выраженное расстройство / Significant disorder	574 (18,4)
Тяжелое расстройство / Severe disorder	381 (12,2)
<b>Суммарный показатель качества жизни по данным Опросника IBS-QoL, баллы, M ± SD</b> <b>Total quality of life score according to IBS-QoL questionnaire, points, M ± SD</b>	
	38,72 ± 20,87



**Рисунок 1.** Распределение пациентов по степени тяжести заболевания на всех визитах наблюдения согласно Опроснику IBS-SSS

**Figure 1.** Distribution of patients by disease severity at all observation visits according to the IBS-SSS Questionnaire

**Таблица 2.** Динамика степени тяжести синдрома раздраженного кишечника по результатам анализа Опросника IBS-SSS (визиты 1, 2 и 4)

**Table 2.** Dynamics of severity of irritable bowel syndrome according to the results of the IBS-SSS Questionnaire analysis (visits 1, 2 and 4)

Степень тяжести заболевания до начала терапии (Визит 1) <i>Severity of the disease before the start of therapy (Visit 1)</i>	Степень тяжести заболевания, <i>n</i> (%) <i>Disease severity, n (%)</i>								<i>p</i>	
	Ремиссия <i>Remission</i>		Легкая <i>Mild</i>		Умеренная <i>Moderate</i>		Тяжелая <i>Severe</i>			
	Визит 2 <i>Visit 2</i>	Визит 4 <i>Visit 4</i>	Визит 2 <i>Visit 2</i>	Визит 4 <i>Visit 4</i>	Визит 2 <i>Visit 2</i>	Визит 4 <i>Visit 4</i>	Визит 2 <i>Visit 2</i>	Визит 4 <i>Visit 4</i>		
Ремиссия / <i>Remission</i>	57 (87,7)	60 (92,3)	5 (7,7)	4 (6,2)	2 (3,1)	1 (1,5)	1 (1,5)	0	< 0,001*	
Легкая / <i>Mild</i>	211 (57,0)	322 (87,0)	138 (37,3)	45 (12,2)	20 (5,4)	3 (0,8)	1 (0,3)	0		
Умеренная / <i>Moderate</i>	305 (26,1)	924 (79,2)	656 (56,2)	208 (17,8)	195 (16,7)	33 (2,8)	11 (0,9)	2 (0,2)		
Тяжелая / <i>Severe</i>	231 (15,3)	1090 (72,0)	458 (30,3)	320 (21,1)	751 (49,6)	88 (5,8)	74 (4,9)	16 (1,1)		
Всего / <i>Total</i>	804 (25,8)	2396 (76,9)	1257 (40,3)	577 (18,5)	968 (31,1)	125 (4,0)	87 (2,8)	18 (0,6)		

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0,01$ .

пробиотического штамма *B. longum longum* 35624® («Симбиозис Альфлорекс»), 25,8 % пациентов достигли клинической ремиссии (рис. 1). По завершении трехмесячного курса приема пробиотика клиническая ремиссия была достигнута уже у 76,9 % пациентов. На момент окончания курса основной терапии (визит 2) среди лиц с тяжелым течением заболевания ремиссия отмечалась у 15,3 %, при этом тяжелое расстройство

сохранялось у 4,9 % пациентов (табл. 2). К визиту 4 среди лиц с тяжелым течением заболевания 72,0 % достигли ремиссии, а тяжелое расстройство было отмечено у 1,1 % пациентов ( $p < 0,001$ ). Средний показатель общего балла по Опроснику IBS-SSS до начала терапии составлял 290,04, на втором визите — 137,4, а к концу исследования снизился до 45,7, что соответствует ремиссии ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.** Средний показатель суммарного балла по Опроснику IBS-SSS у мужчин и женщин на всех визитах наблюдения

**Table 3.** Average total score on the IBS-SSS Questionnaire in men and women at all observation visits

	Суммарный балл, $M \pm SD$ <i>Total score, M <math>\pm</math> SD</i>			
	Визит 1 <i>Visit 1</i>	Визит 2 <i>Visit 2</i>	Визит 3 <i>Visit 3</i>	Визит 4 <i>Visit 4</i>
Женщины / <i>Women</i>	294,63 $\pm$ 101,46	138,59 $\pm$ 81,1	96,34 $\pm$ 81,59	46,96 $\pm$ 61,23
Мужчины / <i>Men</i>	282,01 $\pm$ 102,35	135,98 $\pm$ 80,76	92,84 $\pm$ 78,82	43,47 $\pm$ 56,98
<i>p</i>	0,002*	0,36	0,34	0,26

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0.01$ .

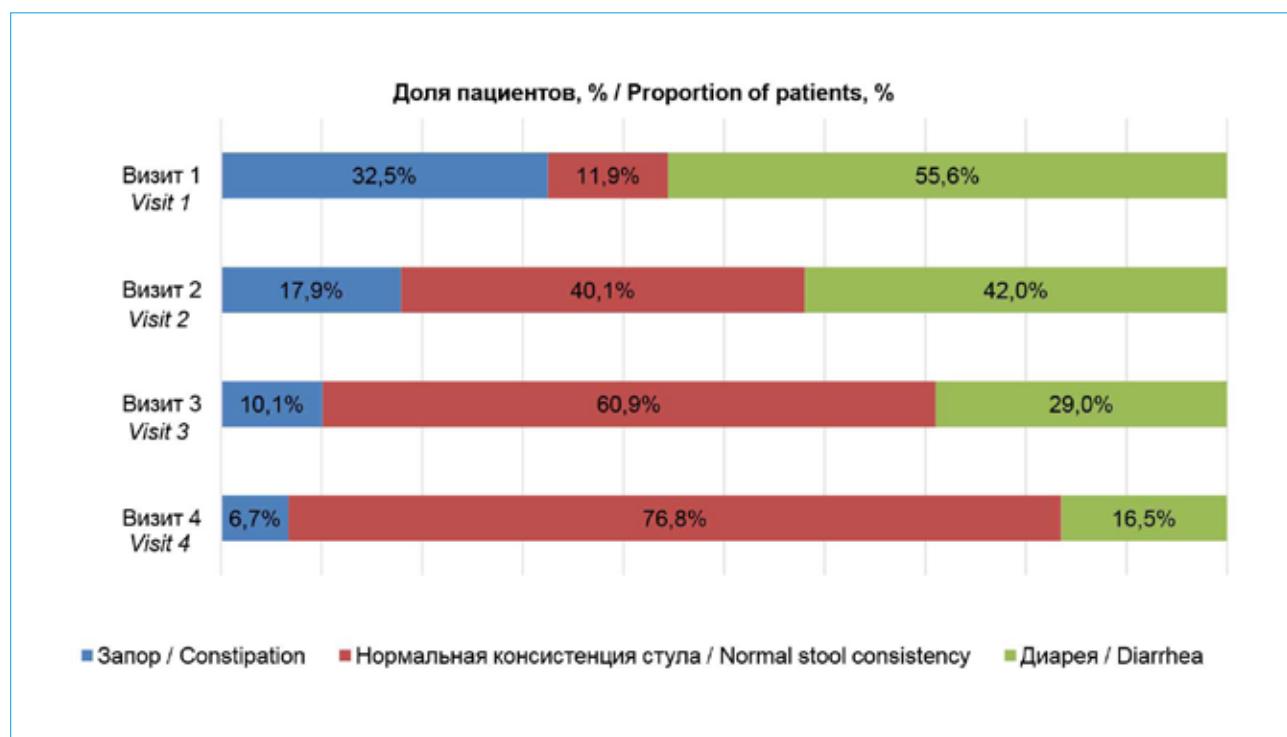
**Таблица 4.** Сравнение выраженности симптомов синдрома раздраженного кишечника по результатам анализа Опросника «7 × 7»

**Table 4.** Comparison of the severity of irritable bowel syndrome symptoms based on the results of the 7  $\times$  7 Questionnaire analysis

	Суммарный балл, $M \pm SD$ <i>Total score, M <math>\pm</math> SD</i>	<i>p</i>
До начала терапии / <i>Before starting therapy</i>	15,80 $\pm$ 6,69	< 0,001*
Визит 2 / <i>Visit 2</i>	9,77 $\pm$ 6,21	
Визит 3 / <i>Visit 3</i>	5,95 $\pm$ 5,11	
Визит 4 / <i>Visit 4</i>	3,44 $\pm$ 3,26	

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0.01$ .



**Рисунок 2.** Распределение пациентов по консистенции стула согласно Бристольской шкале форм кала на визитах 1, 2, 3 и 4

**Figure 2.** Distribution of patients by stool consistency according to the Bristol Stool Scale at visits 1, 2, 3 and 4

Между мужчинами и женщинами были выявлены значимые различия среднего показателя общего балла во время визита 1 — у женщин данный показатель оказался выше ( $p < 0,01$ ). Во время визитов 2–4 достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблице 3.

При оценке выраженности жалоб по Опроснику «7 × 7» выявлено достоверное снижение интенсивности симптомов: средний суммарный балл к визиту 2 снизился с уровня 15,8 до 9,77, а концу исследования (визит 4) достиг 3,44, что соответствовало состоянию пограничного расстройства ( $p < 0,001$ ) (табл. 4). Достоверных различий между мужчинами и женщинами на всех визитах наблюдения выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов с диареей и запором на момент включения в исследование нормализация консистенции стула на Визите 2 была отмечена у 27,0 и 46,8 % пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). По завершении курса стандартной терапии сохранялась положительная динамика — к визиту 4 нормализация консистенции стула была отмечена уже у 70,8 % пациентов с диареей и 84,6 % пациентов с запором ( $p < 0,001$ ). В целом нормальная консистенция стула по завершении 3 месяцев приема пробиотического штамма *B. longum longum*

35624® («Симбиозис Альфлорекс») была отмечена у 76,8 % пациентов (рис. 2).

#### Оценка качества жизни на фоне лечения

При анализе показателей, полученных в результате тестирования по шкалам Опросника IBS-QoL, отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов (табл. 5). Среднее значение суммарного балла до начала лечения составляло  $38,72 \pm 20,87$ , по окончании курса основной терапии —  $57,46 \pm 19,41$ , а по завершении исследования оказалось равным  $83,33 \pm 17,50$  ( $p < 0,001$ ). На визитах 1 и 4 между мужчинами и женщинами выявлены статистически значимые различия — у мужчин общий балл по шкалам Опросника IBS-QoL оказался выше ( $p < 0,01$ ). При втором и третьем визитах достоверных различий между мужчинами и женщинами выявлено не было ( $p > 0,01$ ). Данные представлены в таблице 6.

#### Удовлетворенность приемом пробиотика «Симбиозис Альфлорекс»

Среди всех участников 97,5 % пациентов и 98,6 % врачей отметили удовлетворенность приемом назначенного пробиотика. 97,4 % врачей были готовы продолжить рекомендовать пациенту прием «Симбиозис Альфлорекс».

**Таблица 5.** Динамика показателей качества жизни на всех визитах наблюдения по результатам анализа Опросника IBS-QoL

**Table 5.** Dynamics of quality of life indicators at all observation visits based on the results of the IBS-QoL Questionnaire analysis

	Суммарный балл, $M \pm SD$ <i>Total score, M ± SD</i>	<i>p</i>
До начала терапии / <i>Before starting therapy</i>	$38,72 \pm 20,87$	$< 0,001^*$
Визит 2 / <i>Visit 2</i>	$57,46 \pm 19,41$	
Визит 3 / <i>Visit 3</i>	$72,16 \pm 18,44$	
Визит 4 / <i>Visit 4</i>	$83,33 \pm 17,50$	

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0,01$ .

**Таблица 6.** Динамика показателей качества жизни у мужчин и женщин на всех визитах наблюдения по результатам анализа Опросника IBS-QoL

**Table 6.** Dynamics of quality of life indicators in men and women at all observation visits based on the results of the IBS-QoL Questionnaire analysis

	Суммарный балл, $M \pm SD$ <i>Total score, M ± SD</i>			
	Визит 1 <i>Visit 1</i>	Визит 2 <i>Visit 2</i>	Визит 3 <i>Visit 3</i>	Визит 4 <i>Visit 4</i>
Женщины / <i>Women</i>	$37,65 \pm 20,73$	$57,18 \pm 19,71$	$72,45 \pm 18,02$	$82,14 \pm 17,53$
Мужчины / <i>Men</i>	$40,6 \pm 20,99$	$57,95 \pm 18,89$	$73,3 \pm 17,73$	$85,65 \pm 16,88$
<i>p</i>	$< 0,001^*$	0,2	0,17	$< 0,001^*$

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0,01$ .

### Безопасность

В ходе исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности пробиотического штамма *B. longum longum* 35624®. По результатам завершенной программы ни одной нежелательной реакции зарегистрировано не было.

### Обсуждение

Синдром раздраженного кишечника до настоящего времени остается заболеванием с недостаточно изученной этиологией. Качество жизни и социальная активность пациентов с СРК существенно снижены, что подтверждается результатами настоящего исследования. Заболевание чаще всего развивается в молодом возрасте [1]. Среди пациентов, включенных в наблюдательную программу, значительная часть (71,8 %) приходилась на лиц трудоспособного возраста, а средний возраст пациентов составил 38,25 года, что придает заболеванию выраженную социально-экономическую значимость.

При проведении курса стандартной терапии ремиссии удается достичь у 38–67 % пациентов с СРК, при этом продолжительность медикаментозно-индивидуированной ремиссии не превышает трех месяцев [7, 8]. Низкая эффективность традиционных методов лечения СРК создает предпосылки к поиску новых подходов к терапии. В последние десятилетия в качестве потенциальной терапевтической мишени рассматривается коррекция состава кишечной микробиоты, что обусловливает повышенный интерес к применению пробиотических штаммов в лечении СРК. Включение пробиотика «Симбиозис Альфлорекс», содержащего пробиотический штамм *B. longum longum* 35624®, в схему лечения пациентов с СРК уменьшает выраженную соматические симптомы и улучшает качество жизни пациентов. По окончании трех месяцев приема назначенного пробиотического штамма ремиссии удалось достичь у 76,9 % пациентов. Наиболее заметная динамика в ходе исследования была отмечена у больных с более тяжелым течением заболевания: по завершении курса стандартной терапии у 15,3 % пациентов в данной группе отмечена клиническая ремиссия,

а на момент завершения наблюдательной программы ремиссии достигли 72,0 % пациентов. Подавляющее большинство пациентов и врачей, принявших участие в программе, отметили удовлетворенность лечением и хорошую переносимость терапии.

Полученные данные согласуются с результатами проспективного наблюдательного исследования FLORAVIE, в котором приняли участие 233 пациента с СРК [23]. Назначение пробиотического штамма *B. longum longum* 35624® («Симбиозис Альфлорекс») по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 30 дней способствовало уменьшению выраженности симптомов СРК и улучшало качество жизни пациентов. По завершении периода наблюдения средний показатель общего балла по Опроснику IBS-SSS снизился с 303 ± 81 до 208 ± 104 ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей, полученных в результате тестирования по шкалам Опросника IBS-QoL, отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов: среднее значение суммарного балла возросло с 60,2 ± 20,5 до 68,8 ± 20,9 ( $p < 0,001$ ). Удовлетворенность лечением отметили 68,3 % пациентов.

Результаты многоцентровой наблюдательной программы SAGA подчеркивают целесообразность включения пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» в схему лечения пациентов с СРК.

### Выводы

Применение пробиотика «Симбиозис Альфлорекс», содержащего штамм *B. longum longum* 35624®, по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 3 месяцев способствует уменьшению выраженности симптомов СРК (боль в животе, вздутие, характер стула) и улучшению качества жизни пациентов. Целесообразно включать «Симбиозис Альфлорекс» в схему терапии СРК уже с первых дней ведения пациента на 1 месяц, а затем продолжить использование пробиотика в качестве монотерапии в течение 2 месяцев для увеличения эффективности лечения и достижения клинической ремиссии. Пробиотик имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится пациентами.

### Литература / References

1. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X
2. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393–407e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
3. Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C., Santos H., Vanner S.J., Vergnolle N., et al. The Intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1305–18e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
4. Baj A., Moro E., Bistolfi M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1482. DOI: 10.3390/ijms20061482
5. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.201
6. Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. The microbiota-gut-brain axis: From motility to mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486–501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтеро-

логической 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

8. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):101. DOI: 10.3390/jcm6110101
9. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera-deGuise C., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58(6):533–53. DOI: 10.1097/MCG.00000000000002002
10. 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
11. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–60. DOI: 10.1111/apt.15001
12. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.101154
13. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome — A systematic review. *Gastroenterology.* 2019;157(1):97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
14. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: A systematic review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(2):e00012. DOI: 10.14309/ctg.000000000000000012
15. Maherak N., Ringel Y., Katibian D., Lundqvist A., Sartor R.B., Carroll I.M., et al. Fecal and mucosa-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1890–9. DOI: 10.1007/s10620-018-5086-4
16. Zhong W., Lu X., Shi H., Zhao G., Song Y., Wang Y., et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):660–72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961
17. Zhuang X., Xiong L., Li L., Li M., Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):28–38. DOI: 10.1111/jgh.13471
18. Wang L., Alammar N., Singh R., Nanavati J., Song Y., Chaudhary R., et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(4):565–86. DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015
19. Bu Z., Ye X., Huang B., Liu R., Peng L. Bifidobacteria was decreased in adult patients with irritable bowel syndrome based on PCR and bacterial culture: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(5):368–76. DOI: 10.5152/tjg.2022.21543
20. Schiavi E., Gleinser M., Molloy E., Groeger D., Frei R., Ferstl R., et al. The surface-associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(24):7185–96. DOI: 10.1128/AEM.02238-16
21. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325–39. DOI: 10.4161/gmic.25487
22. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology.* 1932;22(140):55. URL: [https://legacy.voteweb.com/pdf/Likert\\_1932.pdf](https://legacy.voteweb.com/pdf/Likert_1932.pdf)
23. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022;28(7):732–44. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.732

## Сведения об авторах

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

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

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

## Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Полуэктова Елена Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Вице-президент научного сообщества по изучению микробиоты человека (НСОИМ).  
Контактная информация: poluektova\_e\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

**Мамеева Зарина Ахсарбековна\*** — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mamieva\_z\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

**Elena A. Poluektova** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifisovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Vice President of the Human Microbiota Society.

Contact information: poluektova\_e\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

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

Contact information: mamieva\_z\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Поступила: 13.08.2024 Принята: 16.09.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 13.08.2024 Accepted: 16.09.2024 Published: 31.10.2024

### Участники Многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624\* («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA)

Абрамова Д.Ю. (Нижний Новгород), Абрамова М.С. (Челябинск), Аветян Г.Г. (Москва), Агапова О.А. (Санкт-Петербург), Александрова С.А. (Саратов), Аминева А.М. (Уфа), Анкина М.В. (Химки), Антонова Л.С. (Тамбов), Апаркина А.В. (Саратов), Афанасьева К.И. (Челябинск), Ахмедов В.А. (Омск), Багирова Е.Б. (Балашиха), Базулева И.Н. (Ростов-на-Дону), Байкова Э.Р. (Уфа), Бакулина О.С. (Нижний Новгород), Балукова Е.В. (Санкт-Петербург), Барташевич Г.М. (Екатеринбург), Бастрикова Р.Ш. (Екатеринбург), Батанова К.В. (Ярославль), Белякова И.М. (Владимир), Больщакова Н.В. (Санкт-Петербург), Бондарева К.С. (Краснодар), Бондарь М.Н. (Томск), Борисова Л.В. (Барнаул), Боробова В.Е. (Санкт-Петербург), Ботова Е.Б. (Тюмень), Брацун И.Н. (Пермь), Бритвина Л.А. (Санкт-Петербург), Бровкина Е.А. (Ярославль), Будкова Е.А. (Санкт-Петербург), Бураков М.Ю. (Екатеринбург), Васильева Н.А. (Екатеринбург), Вахтрова Т.С. (Челябинск), Веленчук Е.А. (Ростов-на-Дону), Виноградова О.А. (Ярославль), Вихрева И.В. (Тверь), Вологжанина Л.Г. (Пермь), Вольнова О.П. (Самара), Вострякова Т.В. (Челябинск), Гайдамак Е.А. (Тюмень), Галиева М.В. (Кемерово), Гаранина С.В. (Тверь), Герасимова Г.С. (Москва), Гибадулина О.С. (Краснодар), Гипарович Н.В. (Санкт-Петербург), Головченко Г.В. (Москва), Гордей О.Н. (Владивосток), Гордиенко Е.М. (Нижний Новгород), Горчакова О.В. (Новосибирск), Горюнова Т.А. (Челябинск), Григорьев Н.С. (Саратов), Григорьева Ю.В. (Тверь), Гришина И.Ю. (Краснодар), Громова И.А. (Тюмень),

мень), Губко Ю.В. (Новосибирск), Гуржий О.Н. (Москва), Гусева Е.В. (Саратов), Дворянкина Т.В. (Казань), Демченко А.Ю. (Калининград), Демьянова А.С. (Ростов-на-Дону), Денисов А.А. (Ульяновск), Долгова Е.Б. (Новосибирск), Дугинова И.С. (Воронеж), Дудина К.В. (Кемерово), Душкова Е.Н. (Воскресенск), Диак И.А. (Краснодар), Едигарова О.Г. (Пятигорск), Елизарова И.С. (Ярославль), Емельянова Е.М. (Рязань), Есенина И.В. (Рязань), Ефанова К.А. (Москва), Жук К.С. (Нижний Новгород), Журавлева А.С. (Новосибирск), Жучкова Ю.В. (Великий Новгород), Заботина Е.Е. (Владимир), Задворный И.П. (Воронеж), Зайцев С.В. (Ярославль), Збитнева Н.П. (Краснодар), Зеленкова И.А. (Владивосток), Зленко В.М. (Ростов-на-Дону), Зуева В.А. (Тула), Зуева Л.В. (Саратов), Зуева О.А. (Тюмень), Зятенкова Е.В. (Москва), Иванкова А.В. (Казань), Ивахненко С.И. (Балашиха), Игумнова О.А. (Пермь), Идрисова З.Д. (Уфа), Изусина Е.А. (Рязань), Ионова С.И. (Уфа), Исаев Р.Р. (Москва), Исаева О.В. (Мытищи), Исаева Т.П. (Москва), Исакова Е.Ю. (Челябинск), Ищенко И.В. (Симферополь), Ищенко Н.В. (Воронеж), Йохвидсон С.Л. (Саратов), Капустина Л.В. (Тверь), Карапетян А.В. (Ростов-на-Дону), Караве Ф.А. (Санкт-Петербург), Карташова Э.И. (Уфа), Кинякина Е.Л. (Воронеж), Ковалева А.Р. (Екатеринбург), Кожевникова О.А. (Санкт-Петербург), Козаева А.В. (Санкт-Петербург), Козлова Н.А. (Иркутск), Комиссарова Е.А. (Тула), Копылова Д.В. (Воронеж), Кораблина Н.В. (Ставрополь), Коренева Е.В. (Екатеринбург), Коробова И.В. (Балашиха), Кострова А.А. (Краснодар), Крамаренко Е.А. (Санкт-Петербург), Крапивная Н.В. (Краснодар), Критеевич М.А. (Омск), Крюковская О.В. (Челябинск), Кубаев Р.О. (Ярославль), Кузнецова К.А. (Новосибирск), Кундик Э.Н. (Москва), Кутепова Е.В. (Новосибирск), Кучаева А.О. (Кемерово), Кучаева Л.В. (Новосибирск), Кущнир М.В. (Зеленоград), Ланевич Т.Т. (Фрязиново),

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

зино), Лапочкина Л.Е. (Владимир), Лаптева Е.Н. (Санкт-Петербург), Лапшина О.Н. (Оренбург), Левина Ю.В. (Рязань), Лейер Н.А. (Тюмень), Леликова И.А. (Воронеж), Лернер Ю.В. (Москва), Лю К.М. (Пермь), Любимцев М.Н. (Тверь), Лященко Ю.Ю. (Санкт-Петербург), Макаренко А.Ф. (Москва), Макарова Т.Ю. (Нижний Новгород), Максимова Е.В. (Симферополь), Максимова О.А. (Новосибирск), Максимова Т.В. (Ярославль), Максимчук О.В. (Владивосток), Малыхина Е.В. (Воронеж), Мамлеева А.Н. (Уфа), Марченко И.Н. (Калининград), Матурина А.М. (Казань), Матюк И.А. (Новосибирск), Мельникова Е.В. (Ярославль), Мещерякова Д.А. (Санкт-Петербург), Минситова Н.И. (Симферополь), Мироненко Ю.В. (Томск), Митрофанов А.В. (Великий Новгород), Михайлова А.Х. (Иркутск), Михайлова О.В. (Кемерово), Монахова Е.С. (Москва), Морозова А.В. (Новокузнецк), Мязин Р.Г. (Волгоград), Назарова В.С. (Зеленоград), Назарова О.В. (Казань), Невская А.А. (Иваново), Нероева Л.В. (Воскресенск), Нефедова Ю.И. (Омск), Никитина О.В. (Самара), Новикова О.В. (Санкт-Петербург), Оголихина И.С. (Симферополь), Оголь В.В. (Барнаул), Озерова Л.Г. (Ярославль), Оразова М.Г. (Самара), Оробей Ю.А. (Москва), Останко В.Л. (Томск), Оферина Т.В. (Нижний Новгород), Пантина Е.В. (Ярославль), Парфентева И.В. (Тюмень), Поварницина О.А. (Екатеринбург), Подгаецкая О.Ю. (Санкт-Петербург), Подмятникова О.В. (Челябинск), Покрова Л.Д. (Красноярск), Попикова Е.Ю. (Самара), Попова И.Р. (Москва), Похальская О.Ю. (Санкт-Петербург), Раковская Т.А. (Пермь), Романовская Е.А. (Краснодар), Рудая Е.М. (Калининград), Сабурова А.Н. (Иркутск), Савченко В.В. (Санкт-Петербург), Сакова С.А. (Иваново), Саламахина О.Ф. (Омск), Самохина Н.Ю. (Красноярск), Самонова С.В. (Новосибирск), Сапункова Н.Ю. (Уфа), Сарашкова А.И. (Кемерово), Свиридова У.А. (Тула), Семененко М.В. (Оренбург), Сидельникова Т.А. (Ставрополь), Ситникова К.Г. (Барнаул), Скворцова Т.Э. (Санкт-Петербург), Скударь Я.О. (Тюмень), Смагина Н.В. (Челябинск), Смирнова Н.В. (Краснодар), Соболь А.А. (Пермь), Соппа Ю.В. (Москва), Спирина В.В. (Саратов), Станке Д.А. (Мытищи), Стилиди Е.И. (Симферополь), Стоценко А.С. (Краснодар), Стрекова И.И. (Челябинск), Субботина О.А. (Нижний Новгород), Субханкулова С.Ф. (Казань), Сус О.А. (Тамбов), Сухогузова М.Е. (Екатеринбург), Теплухина О.Ю. (Москва), Тейнова М.Х. (Нальчик), Токарева Н.А. (Пятигорск), Топал И.С. (Санкт-Петербург), Трапезникова А.А. (Пермь), Третьякова К.Ю. (Нижний Новгород), Туманова М.С. (Москва), Устьянцева О.С. (Новокузнецк), Уфимцева И.В. (Челябинск), Ушакова И.В. (Челябинск), Федорова О.В. (Уфа), Федорова С.Е. (Екатеринбург), Халитов Р.А. (Казань), Халивкин С.Н. (Ростов-на-Дону), Холодняк Г.Е. (Тула), Хуштова Т.А. (Нальчик), Чермянина Л.Т. (Екатеринбург), Черникова Е.С. (Хабаровск), Чернова О.А. (Москва), Чернуха О.В. (Великий Новгород), Четырина М.С. (Саратов), Чулкова С.Ю. (Пермь), Шавалиева Л.Р. (Казань), Шамсутдинова Д.М. (Казань), Швед Е.И. (Тюмень), Шевелева И.А. (Барнаул), Шишова Л.В. (Дзержинск), Шмелева Е.В. (Казань), Шубина И.В. (Москва), Шургanova Е.В. (Нижний Новгород), Югова И.Г. (Пермь), Юкова Э.Н. (Пермь), Юрковская В.В. (Симферополь), Юрченко Е.М. (Абакан), Юрьева А.Е. (Москва), Яваева Е.А. (Саратов), Яловегина Е.С. (Новокузнецк)

**Participants in the Multicenter Observational Program to study the effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624\* (Symbiosis Alforex) on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome (SAGA)**

Abramova D.Yu. (Нижний Новгород), Abramova M.S. (Челябинск), Avetyan G.G. (Москва), Agapova О.А. (Saint Petersburg), Alexandrova S.A. (Саратов), Amineva A.M.

(Уфа), Ankina M.V. (Кимки), Antonova L.S. (Тамбов), Aparkina A.V. (Саратов), Afanasyeva K.I. (Челябинск), Akhmedov V.A. (Омск), Bagirova E.B. (Балашиха), Bazuleva I.N. (Ростов-на-Дону), Baykova E.R. (Уфа), Bakulina O.S. (Нижний Новгород), Balukova E.V. (Санкт-Петербург), Baratashevich G.M. (Екатеринбург), Bastrikova R.Sh. (Екатеринбург), Batanova K.V. (Ярославль), Belyakova I.M. (Владимир), Bolshakova N.V. (Санкт-Петербург), Bondareva K.S. (Краснодар), Bondar M.N. (Томск), Borisova L.V. (Барнаул), Borobova V.E. (Санкт-Петербург), Botova E.B. (Тюмень), Bratsun I.N. (Пермь), Britvina L.A. (Санкт-Петербург), Brovkina E.A. (Ярославль), Budkova E.A. (Санкт-Петербург), Burakov M.Yu. (Екатеринбург), Vasilyeva N.A. (Екатеринбург), Vakhterova T.S. (Челябинск), Velenchuk E.A. (Ростов-на-Дону), Vinogradova O.A. (Ярославль), Vikhreva I.V. (Тверь), Vologzhanina L.G. (Пермь), Volnova O.P. (Самара), Vostryakova T. V. (Челябинск), Gaydamak E.A. (Тюмень), Galieva M.V. (Кемерово), Garanina S.V. (Тверь), Gerasimova G.S. (Москва), Gibadulina O.S. (Краснодар), Giparovich N.V. (Санкт-Петербург), Golovchenko G.V. (Москва), Gordey O.N. (Владивосток), Gordienko E.M. (Нижний Новгород), Gorchakova O.V. (Новосибирск), Goryunova T.A. (Челябинск), Grigoriev N.S. (Саратов), Grigorieva Yu.V. (Тверь), Grishina I.Yu. (Краснодар), Gromova I.A. (Тюмень), Gubko Yu.V. (Новосибирск), Gurzhiy O.N. (Москва), Guseva E.V. (Саратов), Dvoryankina T.V. (Казань), Demchenko A.Yu. (Калининград), Demyanova A.S. (Ростов-на-Дону), Denisov A.A. (Ульяновск), Dolgova E.B. (Новосибирск), Duginova I.S. (Воронеж), Dudina K.V. (Кемерово), Dushkova E.N. (Воскресенск), Dyak I.A. (Краснодар), Edigarova O.G. (Пятигорск), Elizarova I.S. (Ярославль), Emelyanova E.M. (Рязань), Yesenina I.V. (Рязань), Efanova K.A. (Москва), Zhuk K.S. (Нижний Новгород), Zhurayleva A.S. (Новосибирск), Zhuchkova Yu.V. (Великий Новгород), Zabotina E.E. (Владимир), Zadvornyy I.P. (Воронеж), Zaitsev S.V. (Ярославль), Zbitneva N.P. (Краснодар), Zelenkova I.A. (Владивосток), Zlenko V.M. (Ростов-на-Дону), Zueva V.A. (Тула), Zueva L.V. (Саратов), Zueva O.A. (Тюмень), Zyatenkova E.V. (Москва), Ivankova A.V. (Казань), Ivakhnenko S.I. (Балашиха), Igumnova O.A. (Пермь), Idrisova Z.D. (Уфа), Izusina E.A. (Рязань), Ionova S.I. (Уфа), Isaev R.R. (Москва), Isaeva O.V. (Мытищи), Isaeva T.P. (Москва), Isakova E.Yu. (Челябинск), Ishchenko I.V. (Симферополь), Ishchenko N.V. (Воронеж), Yohkvidson S.L. (Саратов), Kapustina L.V. (Тверь), Karapetyan A.V. (Ростов-на-Дону), Karev F.A. (Санкт-Петербург), Kartashova E.I. (Уфа), Kinyakina E.L. (Воронеж), Kovaleva A.R. (Екатеринбург), Kozhevnikova O.A. (Санкт-Петербург), Kozaeva A.V. (Санкт-Петербург), Kozlova N.A. (Иркутск), Komissarova E.A. (Тула), Kopylova D.V. (Воронеж), Korablina N.V. (Ставрополь), Koreneva E.V. (Екатеринбург), Korobova I.V. (Балашиха), Kostrova A.A. (Краснодар), Kramarenko E.A. (Санкт-Петербург), Krapivnaya N.V. (Краснодар), Kritevich M.A. (Омск), Kryukovskaya O.V. (Челябинск), Kuvaev R.O. (Ярославль), Kuznetsova K.A. (Новосибирск), Kundik E.N. (Москва), Kutepova E.V. (Новосибирск), Kutsaeva A.O. (Кемерово), Kuchaeva L.V. (Рязань), Kushnir M.V. (Зеленоград), Lanevich T.T. (Фрязино), Lapotchkina L.E. (Владимир), Lapteva E.N. (Санкт-Петербург), Lapshina O.N. (Оренбург), Levina Yu.V. (Рязань), Leyer N.A. (Тюмень), Lelikova I.A. (Воронеж), Lerner Yu.V. (Москва), Liu K.M. (Пермь), Lyubimtsev M.N. (Тверь), Lyashchenko Yu.Yu. (Санкт-Петербург), Makarenko A.F. (Москва), Makarova T.Yu. (Нижний Новгород), Maksimova E.V. (Симферополь), Maksimova O.A. (Новосибирск), Maksimova T.V. (Ярославль), Maksimchuk O.V. (Владивосток), Malykhina E.V. (Воронеж), Mamleeva A.N. (Уфа), Marchenko I.N. (Калининград), Maturina A.M. (Казань), Matyuk I.A. (Новосибирск), Melnikova E.V. (Ярославль), Meshcheryakova D.A. (Санкт-Петербург), Min-sitova N.I. (Симферополь), Mironenko Yu.V. (Томск), Mitrofanov A.V. (Великий Новгород), Mikhailova A.Kh. (Иркутск),

Mikhailova O.V. (Kemerovo), Monakova E.S. (Moscow), Morozova A.V. (Novokuznetsk), Myazin R.G. (Volgograd), Nazarova V.S. (Zelenograd), Nazarova O.V. (Kazan), Nevs-kaya A.A. (Ivanovo), Neroeva L.V. (Voskresensk), Nefedova Yu.I. (Omsk), Nikitina O.V. (Samara), Novikova O.V. (Saint Petersburg), Ogolikhin I.S. (Simferopol), Ogol V.V. (Barnaul), Ozerova L.G. (Yaroslavl), Orazova M.G. (Sa-mara), Orobey Yu.A. (Moscow), Ostanko V.L. (Tomsk), Oferina T.V. (Nizhny Novgoorod), Pantina E.V. (Yaroslavl), Parfenteva I.V. (Tyumen), Povarnitsyna O.A. (Yekaterinburg), Podgaetskaya O.Yu. ((Saint Petersburg), Podmyat-nikova O.V. (Chelyabinsk), Pokrova L.D. (Krasnoyarsk), Popikova E.Yu. (Samara), Popova I.R. (Moscow), Pokhals-kaya O.Yu. (Saint Petersburg), Rakovskaya T.A. (Perm), Ro-manovskaya E.A. (Krasnodar), Rudaya E.M. (Kaliningrad), Saburova A.N. (Irkutsk), Savchenko V.V. (Saint Petersburg), Sakova S.A. (Ivanovo), Salamakhina O.F. (Omsk), Samokhi-na N.Yu. (Krasnoyarsk), Samsonova S.V. (Novosibirsk), Sa-punkova N.Yu. (Ufa), Sarashkova A.I. (Kemerovo), Svirido-va U.A. (Tula), Semenenko M.V. (Orenburg), Sidelnikova T.A. (Stavropol), Sitnikova K.G. (Barnaul), Skvortsova T.E. (Saint Petersburg), Skudar Ya.O. (Tyumen), Smagina N.V. (Che-lyabinsk), Smirnova N.V. (Krasnodar), Sobol A.A. (Perm), Soppa Yu.V. (Moscow), Spirina V.V. (Saratov), Stanke D.A. (Mytishchi), Stilidi E.I. (Simferopol), Stotsenko A.S. (Krasnodar), Strokova I.I. (Chelyabinsk), Subbotina O.A. (Nizhny Novgorod), Subkhankulova S.F. (Kazan), Sus O.A. (Tambov), Suhoguzova M.E. (Yekaterinburg), Teplukhina O.Yu. (Moscow), Teunova M.Kh. (Nalchik), Tokareva N.A. (Pya-tigorsk), Topal I.S. (Saint Petersburg), Trapeznikova A.A. (Perm), Tretyakova K.Yu. (Nizhny Novgorod), Tumanova M.S. (Moscow), Ustyantseva O.S. (Novokuznetsk), Ufimtseva I.V. (Chelyabinsk), Ushakova I.V. (Chelya-binsk), Fedorova O.V. (Ufa), Fedorova S.E. (Yekaterinburg), Khalitov R.A. (Kazan), Khalyavkin S.N. (Rostov-on-Don), Kholodnyak G.E. (Tula), Khushtova T.A. (Nalchik), Chermyaninova L.T. (Yekaterinburg), Chernikova E.S. (Khabarovsk), Chernova O.A. (Moscow), Chernukha O.V. (Veliky Novgorod), Chetyrina M.S. (Saratov), Chulkova S.Yu. (Perm), Shavalieva L.R. (Kazan), Shamsutdinova D.M. (Kazan), Shved E.I. (Tyumen), Sheveleva I.A. (Barnaul), Shishova L.V. (Dzerzhinsk), Shmeleva E.V. (Kazan), Shu-bina I.V. (Moscow), Shurganova E.V. (Nizhny Novgorod), Yugova I.G. (Perm), Yukova E.N. (Perm), Yurovskaya V.V. (Simferopol), Yurchenko E.M. (Abakan), Yuryeva A.E. (Mos-cow), Yavaeva E.A. (Saratov), Yalovegina E.S. (Novokuznetsk)



# Effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA

Vladimir T. Ivashkin, Elena A. Poluektova, Zarina A. Mamieva\* on behalf of SAGA participants

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

**Aim:** to evaluate the effects of the probiotic Symbiosys Alflorex (*Bifidobacterium longum longum* 35624®) on the symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome (IBS).

**Materials and methods.** A multicenter, observational program (SAGA) was conducted to evaluate the effects of Symbiosys Alflorex on symptoms and quality of life in patients with IBS, which enrolled 3,116 patients and 246 physicians from 48 cities of Russia. Eligible patients were diagnosed with IBS according to the Rome IV Criteria and clinical guidelines of the Russian Association of Gastroenterology and the Association of Colorectal Surgeons of Russia. Patients received standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 28 days, followed by Symbiosys Alflorex alone for 2 months. The intensity of symptoms and severity of IBS were assessed using the 7 Symptoms in 7 Days ("7 × 7") and the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) questionnaires, respectively. The Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire was used to assess the quality of life. Stool abnormalities were assessed using the Bristol Stool Scale.

**Results.** After the course of standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex, 25.8 % of patients achieved clinical remission. After 3 months of probiotic treatment, 76.9 % of patients achieved clinical remission. A significant decrease in the "7 × 7" score was observed, with the mean total score decreasing from 15.8 to 9.77 after the main treatment course and to 3.44 by the end of the study. Stool consistency became normal in 40.1 % of patients by the end of the first month and in 76.8 % after 3 months of follow-up. Changes in the IBS-QoL score showed a significant improvement in the quality of life.

**Conclusions.** Add-on treatment with Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 3 months helps to improve IBS symptoms and quality of life of patients. Symbiosys Alflorex has a favorable safety profile.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, treatment, functional gastrointestinal diseases, probiotics, *Bifidobacterium longum longum* 35624®, *B. longum* 35624®, Symbiosys Alflorex

**Conflict of interest:** the study was financially supported by Biocodex Ltd.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the participants of the Multicenter observational program for evaluation of the effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® (Symbiosis Alflorex) on the symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome (SAGA). The list of SAGA participants is presented on page 56—58.

**For citation:** Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Mamieva Z.A. on behalf of SAGA participants. Effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® on the Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Results of the Multicenter Observational Program SAGA. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):47–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-47-58>

## Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA)

В.Т. Ивашин, Е.А. Полуэктова, З.А. Мамиева\* от лица участников SAGA

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

**Цель исследования:** оценить влияние пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» (*Bifidobacterium longum longum* 35624®) на динамику соматических симптомов и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

**Материалы и методы.** Выполнена многоцентровая наблюдательная программа по изучению влияния пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» на симптомы и качество жизни пациентов с СРК (SAGA), в которой приняли участие 3116 пациентов и 246 врачей из 48 городов России. Участие в программе предлагалось пациентам с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Пациенты получали «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии на протяжении 28 дней, после чего продолжали прием назначенного пробиотика в качестве монотерапии на протяжении еще 2 месяцев. Оценка выраженности симптомов и тяжести течения СРК проводилась с помощью опросников «Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System» (IBS-SSS) и «7 симптомов за 7 дней» («7 × 7»). Качество жизни пациентов оценивалось при помощи опросника «Irritable Bowel Syndrome Quality of Life» (IBS-QoL). Для идентификации характера нарушений стула использовалась Бристольская шкала формы кала (Bristol stool scale).

**Результаты.** По окончании курса стандартной терапии, дополненной приемом пробиотика «Симбиозис Альфлорекс», 25,8 % пациентов достигли клинической ремиссии. По завершении трехмесячного курса приема пробиотика клиническая ремиссия была достигнута у 76,9 % пациентов. При оценке выраженности жалоб по опроснику «7 × 7» выявлено достоверное снижение интенсивности симптомов: средний суммарный балл по окончании курса основной терапии снизился с 15,8 до 9,77, а концу исследования достиг 3,44 балла. Нормализация консистенции стула к концу первого месяца терапии была отмечена у 40,1 % пациентов, а по завершении трех месяцев наблюдения — у 76,8 % пациентов. По результатам анализа опросника IBS-QoL отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов.

**Выводы.** Включение в схему стандартной терапии пробиотика «Симбиозис Альфлорекс» по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 3 месяцев способствует уменьшению выраженности симптомов СРК и улучшению качества жизни пациентов. Данный пробиотик имеет благоприятный профиль безопасности.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, пробиотики, *Bifidobacterium longum longum* 35624®, *B. longum* 35624®, Симбиозис Альфлорекс

**Конфликт интересов:** исследование проведено при финансовой поддержке компании ООО «Биокодекс».

**Благодарности:** авторы выражают признательность участникам Многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624® («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Список участников SAGA представлен на стр. 56–58.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Мамиева З.А. от лица участников SAGA. Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum* 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):47–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-47-58>

## Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder. The global prevalence of IBS is about 3.8 % [1]. The common symptoms of IBS include abdominal pain, flatulence, and abnormal stool consistency and frequency. The etiology and pathogenesis of IBS are poorly understood. Increased permeability of the gastrointestinal mucosa, altered immune response, motor and sensory disorders, and emotional disturbances are considered the key disease pathways [2, 3]. In the last decade, the role of intestinal microbiota in IBS has been extensively discussed in the literature. The concept of the “gut microbiota – gut – brain” axis has been proposed and suggests that altered composition of microbiota significantly contributes to the onset of symptoms [4–6].

Treatment options for IBS include dietary and lifestyle modifications, various treatments and psychotherapeutic techniques to control the IBD symptoms. However, most

pharmacological agents used for the treatment of IBS have low effectiveness [7, 8]. The accumulated data on the qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota in IBS have led to the development of new treatment approaches based on the restoration of optimal levels of microbial metabolites. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host and are most widely used for this purpose [9].

Probiotics and normal intestinal microbiota share many similar functions, including maintenance of resistance to colonization, metabolism of food substrates, and regulation of the immune response [10]. A recent meta-analysis of 55 studies involving 5545 patients has demonstrated the efficacy of probiotics in the management of common symptoms of IBS [11]. Different probiotic strains have different mechanisms of action and strain-specificities [12]. Numerous studies of the composition of the intestinal microbiota in patients with

IBS using the sequencing method showed increased levels of *Lactobacillaceae* [13–15] and reduced levels of *Bifidobacteria* [16–19]. *Lactobacillaceae* have been reported to contribute most to IBS symptoms (abdominal pain and bloating) by synthesizing lactic and/or acetic acids from glucose or fructose [13].

*Bifidobacterium longum*, strain 35624<sup>®</sup>, is one of the most studied probiotic strains. Studies have shown reduced plasma levels of inflammatory markers and increased production of anti-inflammatory cytokines during treatment with *B. longum* 35624<sup>®</sup>, which contribute to the improvement in IBS symptoms [20, 21].

The main goal of this observational program was to evaluate the effect of the probiotic Symbiosys Alflorex containing strain *B. longum longum* 35624<sup>®</sup> on the symptoms and quality of life in patients with IBS over a 90-day period.

## Material and methods

The multicenter observational program SAGA to evaluate the effect of Symbiosys Alflorex on the symptoms and quality of life in patients with IBS was conducted by a team of gastroenterologists in different regions of the Russian Federation. The study protocol was approved by the Independent Interdisciplinary Committee on Ethical Review of Clinical Trials (protocol No. 06 dated March 24, 2023). The observational program was open to patients with IBS for whom Symbiosys Alflorex was prescribed at a routine appointment by their attending physicians. Patients were diagnosed using the Rome IV criteria after a diagnostic workup conducted in accordance with the IBS Clinical Guidelines of the Russian Association of Gastroenterology and the Association of Colorectal Surgeons of Russia to rule out structural diseases. This was a non-interventional program, and the probiotic was prescribed as an add-on to standard-of-care treatment, which was provided in accordance with the IBS clinical guidelines. Patients with diarrhea-predominant (IBS-D) and mixed/unclassified (IBS-M/U) types of IBS received antidiarrheals and antispasmodics, respectively. Those with constipation-predominant IBS (IBS-C) were treated with laxatives and antispasmodics. Patients received standard-of-care treatment and Symbiosys Alflorex 1 capsule once daily for 28 days, followed by Symbiosys Alflorex alone for 2 months. All enrolled patients signed informed consent.

Ineligible patients were individuals under 18 years of age; pregnant and/or breastfeeding women; patients with a past history of cancer, gastrointestinal surgery (except for appendectomy and hernioplasty); patients with severe, decompensated or unstable somatic diseases; patients with active tuberculosis, viral hepatitis B and/or C, HIV, mental illness, allergy/individual intolerance to Symbiosys Alflorex ingredients; patients whose IBS treatment was changed within 4 weeks prior to enrollment; and patients who received probiotics or antibiotics within 2 weeks prior to enrollment.

According to the protocol, patients should have completed four visits to their physicians. At Visit 1, patients were advised to start Symbiosys Alflorex, asked to complete questionnaires to assess the presence and severity of symptoms at baseline, and given a diary to complete before the next visit. Visits 2, 3, and 4 were to be conducted optimally after 1, 2, and 3 months, respectively, or according to the routine practice of the investigator. At the visits, patients were asked to complete questionnaires, and physicians reviewed patient diaries and completed case report forms, where data on adverse reactions were documented.

### Assessment of IBS symptoms

*The Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) questionnaire.* The IBS-SSS measures the severity of IBS in terms of pain (number of days with pain in the last 10 days and its intensity), abdominal distension, dissatisfaction with bowel habits, and the interference of IBS with daily life. Total scores of < 75, 75–174, 175–299, and ≥ 300 correspond to remission, mild, moderate, and severe disease.

*The 7 Symptoms in 7 Days (7 × 7) questionnaire.* The questionnaire assesses clinical symptoms included in the Rome III criteria. It includes questions about the presence and severity (mild, moderate, severe) of 7 symptoms of functional gastrointestinal diseases in the last 7 days. The 7 × 7 score is the sum of the scores for the presence and intensity of each symptom. Scores of 0–1, 2–6, 7–12, 13–18, 19–24, and > 25 correspond to a healthy status, borderline, mild, moderate, serious, and severe disorder, respectively.

*The Bristol Stool Scale.* It is a visual scale that is understandable to patients and quickly identifies bowel abnormalities. Types 1 and 2 correspond to solid stools, and types 6 and 7 correspond to liquid stools.

### **Assessment of the quality of life in IBS**

*The Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QoL) questionnaire.* The IBS-QoL questionnaire consists of 34 questions pertaining to the disease manifestations and their impact on the quality of life over the past month. For each question, there are 5 answer options, scored from 1 to 5. The total score is converted to a score between 0 and 100, with higher scores indicating better a quality of life.

### **Patient and physician satisfaction with treatment**

Patient and physician satisfaction with treatment was assessed using a Likert scale [22]. This methodology identifies the respondents' attitude toward the problem being studied, i.e. to treatment in this case. Respondents specify their level of agreement or disagreement with a series of statements using an ordinal scale, with answers ranging from "very satisfied" to "not satisfied at all".

### **Statistical data processing**

Statistica, version 8.0 (StatSoft Inc., USA) was used for the statistical processing of data, followed by systematic verification of results. Statistical hypotheses were tested using the nonparametric Mann – Whitney U test and the Wilcoxon T test. The Kruskal – Wallis H test was used to test the equality of medians between several samples. The Chi-square

test of independence was used to detect a significant relationship between two categorical variables. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

## **Results**

The study involved 3,116 patients and 246 healthcare providers from 48 cities in Russia. Among the patients included in the study, 63.6 % were women ( $n = 1983$ ) and 36.4 % were men ( $n = 1133$ ). The mean age of patients was 38.25 [28; 46] years.

The proportions of patients with IBS-D, IBS-C, IBS-M, and IBS-U were 42.3 %, 29.6 %, 22.9 %, and 5.2 %, respectively.

The IBS-SSS scores obtained at baseline showed severe IBS in almost half of the patients (48.6 %). The  $7 \times 7$  scores obtained at baseline indicated moderate disorder in most patients. The quality of life of the evaluated patients was significantly reduced (Table 1).

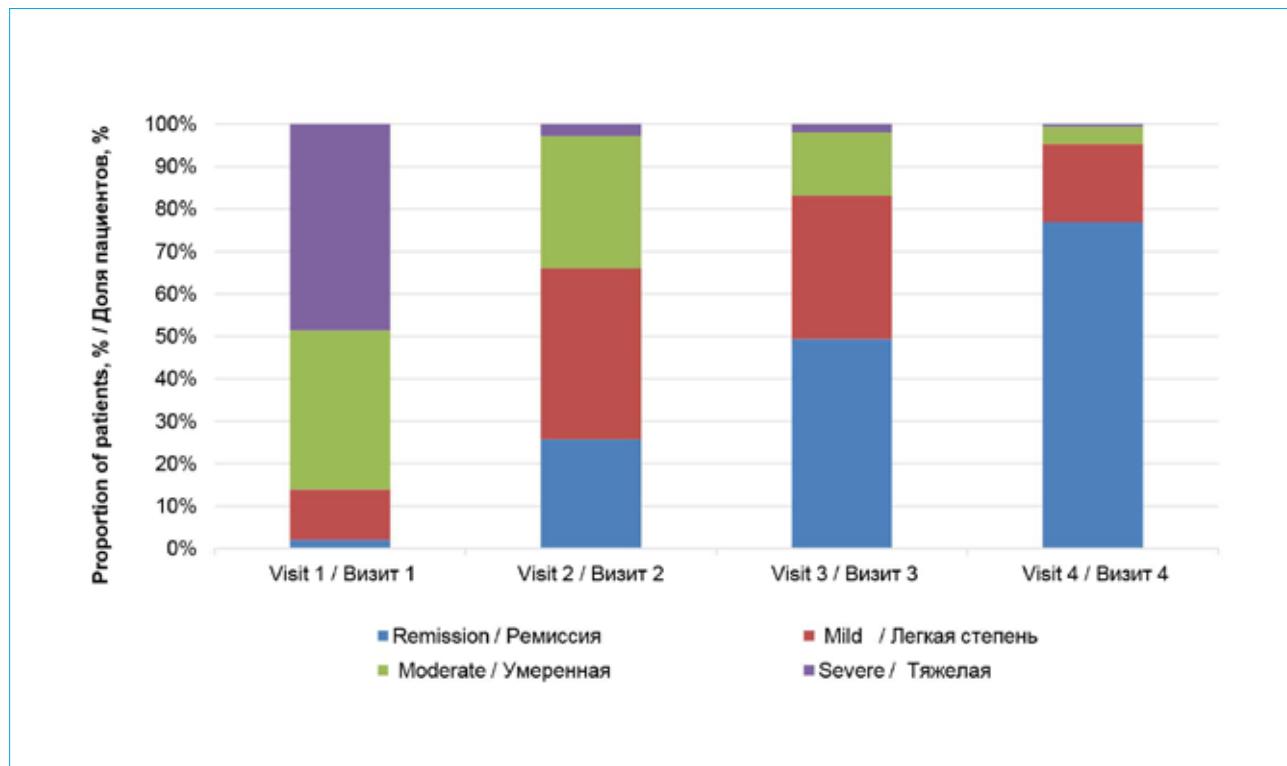
### **Changes in Symptoms During the Treatment**

Changes in the IBS-SSS score after standard-of-care treatment and add-on therapy with Symbiosys Alflorex showed clinical remission in 25.8 % of patients (Fig. 1). After 3 months of probiotic treatment, 76.9 % of patients achieved clinical remission. After the main treatment course (Visit 2), remission was observed in

**Table 1.** Characteristics of patients with irritable bowel syndrome before therapy

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с синдромом раздраженного кишечника до начала терапии

Age, years / Возраст, годы	38.25 $\pm$ 12.82
BMI, kg/m <sup>2</sup> / ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24.51 $\pm$ 4.63
<b>Severity of IBS according to the IBS-SSS Questionnaire, n (%)</b>	
<b>Степень тяжести СРК по данным Опросника IBS-SSS, n (%)</b>	
Remission / Ремиссия	65 (2.1)
Mild / Легкая	370 (11.9)
Moderate / Умеренная	1167 (37.5)
Severe / Тяжелая	1514 (48.6)
<b>Symptom severity according to the 7 x 7 Questionnaire, n (%)</b>	
<b>Степень выраженности симптомов по данным Опросника «7 x 7», n (%)</b>	
Healthy / Здоров	2 (0.1)
Borderline disorder / Пограничное расстройство	187 (6.0)
Mild disorder / Легкое расстройство	893 (28.7)
Moderate disorder / Умеренно выраженное расстройство	1079 (34.6)
Significant disorder / Выраженное расстройство	574 (18.4)
Severe disorder / Тяжелое расстройство	381 (12.2)
<b>Total quality of life score according to IBS-QoL questionnaire, points, M <math>\pm</math> SD</b>	
<b>Суммарный показатель качества жизни по данным Опросника IBS-QoL, баллы, M <math>\pm</math> SD</b>	
	38.72 $\pm$ 20.87



**Figure 1.** Distribution of patients by disease severity at all observation visits according to the IBS-SSS Questionnaire

**Рисунок 1.** Распределение пациентов по степени тяжести заболевания на всех визитах наблюдения согласно Опроснику IBS-SSS

**Table 2.** Dynamics of severity of irritable bowel syndrome according to the results of the IBS-SSS Questionnaire analysis (visits 1, 2 and 4)

**Таблица 2.** Динамика степени тяжести синдрома раздраженного кишечника по результатам анализа Опросника IBS-SSS (визиты 1, 2 и 4)

Severity of the disease before the start of therapy (Visit 1) Степень тяжести заболевания до начала терапии (Визит 1)	Disease severity, n (%) Степень тяжести заболевания, n (%)								p	
	Remission Ремиссия		Mild Легкая		Moderate Умеренная		Severe			
	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4	Visit 2 Визит 2	Visit 4 Визит 4		
Remission / Ремиссия	57 (87.7)	60 (92.3)	5 (7.7)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	< 0.001*	
Mild / Легкая	211 (57.0)	322 (87.0)	138 (37.3)	45 (12.2)	20 (5.4)	3 (0.8)	1 (0.3)	0		
Moderate / Умеренная	305 (26.1)	924 (79.2)	656 (56.2)	208 (17.8)	195 (16.7)	33 (2.8)	11 (0.9)	2 (0.2)		
Severe / Тяжелая	231 (15.3)	1090 (72.0)	458 (30.3)	320 (21.1)	751 (49.6)	88 (5.8)	74 (4.9)	16 (1.1)		
Total / Всего	804 (25.8)	2396 (76.9)	1257 (40.3)	577 (18.5)	968 (31.1)	125 (4.0)	87 (2.8)	18 (0.6)		

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0.01$ .

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Table 3.** Average total score on the IBS-SSS Questionnaire in men and women at all observation visits

**Таблица 3.** Средний показатель суммарного балла по Опроснику IBS-SSS у мужчин и женщин на всех визитах наблюдения

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$			
	Visit 1 Визит 1	Visit 2 Визит 2	Visit 3 Визит 3	Visit 4 Визит 4
	Women / Женщины	Men / Мужчины		
Women / Женщины	294.63 $\pm$ 101.46	138.59 $\pm$ 81.1	96.34 $\pm$ 81.59	46.96 $\pm$ 61.23
Men / Мужчины	282.01 $\pm$ 102.35	135.98 $\pm$ 80.76	92.84 $\pm$ 78.82	43.47 $\pm$ 56.98
$p$	0.002*	0.36	0.34	0.26

**Note:** \* – differences are significant at  $p < 0.01$ .

**Примечание:** \* – различия достоверны при  $p < 0,01$ .

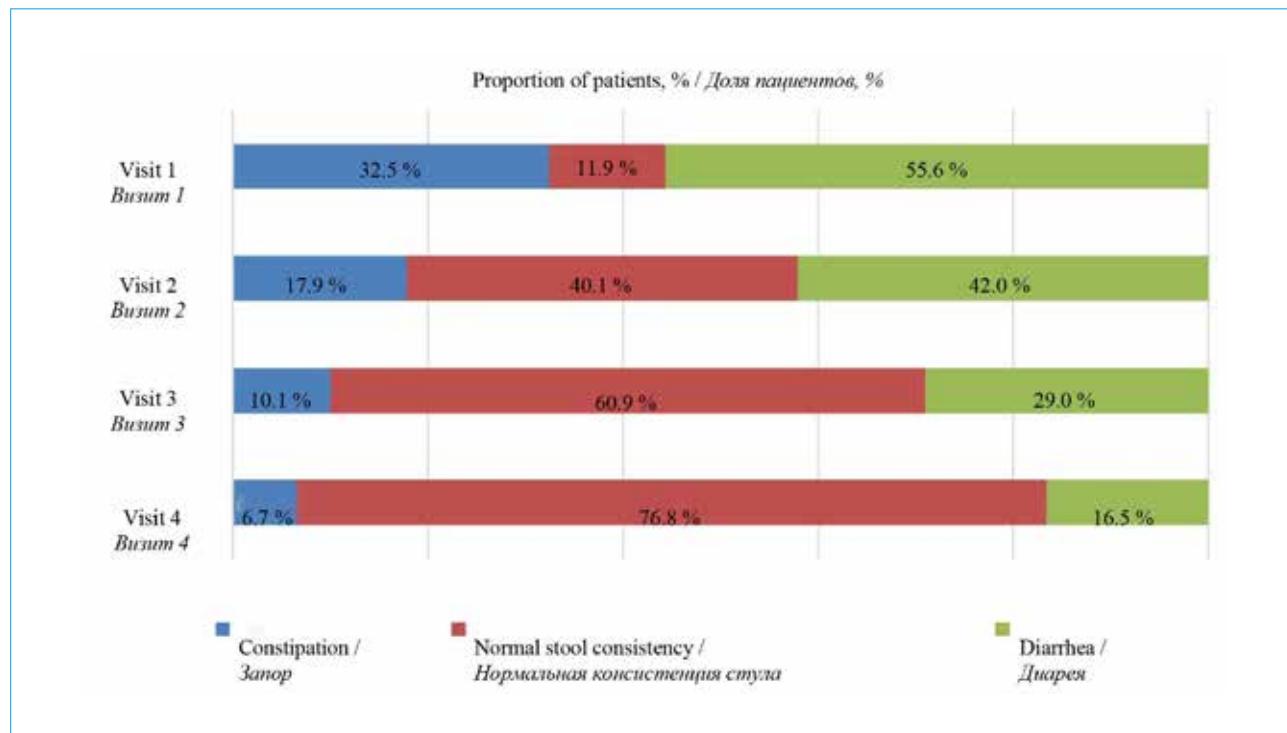
**Table 4.** Comparison of the severity of irritable bowel syndrome symptoms based on the results of the 7  $\times$  7 Questionnaire analysis

**Таблица 4.** Сравнение выраженности симптомов синдрома раздраженного кишечника по результатам анализа Опросника «7  $\times$  7»

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$	$p$
Before starting therapy / До начала терапии	15.80 $\pm$ 6.69	< 0.001*
Visit 2 / Визит 2	9.77 $\pm$ 6.21	
Visit 3 / Визит 3	5.95 $\pm$ 5.11	
Visit 4 / Визит 4	3.44 $\pm$ 3.26	

**Note:** \* – differences are significant at  $p < 0.01$ .

**Примечание:** \* – различия достоверны при  $p < 0,01$ .

**Figure 2.** Distribution of patients by stool consistency according to the Bristol Stool Scale at visits 1, 2, 3 and 4

**Рисунок 2.** Распределение пациентов по консистенции стула согласно Бристольской шкале форм кала на визитах 1, 2, 3 и 4

15.3 % of patients with severe IBS, which persisted in 4.9 % (Table 2). By Visit 4, remission was achieved by 72.0 % of patients with severe IBS, which persisted in 1.1 % ( $p < 0.001$ ). The mean IBS-SSS score was 290.04 at baseline, 137.4 at Visit 2, and decreased to 45.7 points by the end of the study, indicating remission ( $p < 0.001$ ).

At Visit 1, the mean IBS-SSS score in women was significantly greater than in men ( $p < 0.01$ ). At Visits 2–4, the differences were insignificant ( $p > 0.05$ ). The data is presented in Table 3.

There was a significant reduction in the  $7 \times 7$  score, with reductions in the mean total score from 15.8 to 9.77 by Visit 2 and to 3.44 by the end of the study (Visit 4), indicating a borderline disorder ( $p < 0.001$ ) (Table 4). Differences between men and women were insignificant at all follow-up visits ( $p > 0.05$ ).

At Visit 2, stool consistency was normal in 27.0 and 46.8 % of patients with diarrhea and constipation at baseline, respectively ( $p < 0.001$ ). Improvement was maintained

after standard-of-care treatment, and 70.8 % of patients with diarrhea and 84.6 % of patients with constipation had normal stool consistency by Visit 4 ( $p < 0.001$ ). After 3 months of treatment with Symbiosys Alflorex, stool consistency was normal in 76.8 % of patients (Fig. 2).

#### **Quality of life during the treatment**

The obtained IBS-QoL scores showed a significant improvement in quality of life (Table 5). The mean score was  $38.72 \pm 20.87$  at baseline,  $57.46 \pm 19.41$  after the main treatment course, and  $83.33 \pm 17.50$  at the end of the study ( $p < 0.001$ ). At Visits 1 and 4, the mean IBS-QoL score was significantly greater in men than in women ( $p < 0.01$ ). At Visits 2 and 3, the differences between men and women were insignificant ( $p > 0.01$ ) (Table 6).

#### **Satisfaction with Symbiosys Alflorex**

Overall, 97.5 % of patients and 98.6 % of physicians were satisfied with the probiotic. A total of 97.4 % of physicians were willing to continue recommending Symbiosys Alflorex to their patients.

**Table 5.** Dynamics of quality of life indicators at all observation visits based on the results of the IBS-QoL Questionnaire analysis

**Таблица 5.** Динамика показателей качества жизни на всех визитах наблюдения по результатам анализа Опросника IBS-QoL

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$	<i>p</i>
Before starting therapy / До начала терапии	$38.72 \pm 20.87$	< 0.001*
Visit 2 / Визит 2	$57.46 \pm 19.41$	
Visit 3 / Визит 3	$72.16 \pm 18.44$	
Visit 4 / Визит 4	$83.33 \pm 17.50$	

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0.01$ .

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0.01$ .

**Table 6.** Dynamics of quality of life indicators in men and women at all observation visits based on the results of the IBS-QoL Questionnaire analysis

**Таблица 6.** Динамика показателей качества жизни у мужчин и женщин на всех визитах наблюдения по результатам анализа Опросника IBS-QoL

	Total score, $M \pm SD$ Суммарный балл, $M \pm SD$			
	Visit 1 Визит 1	Visit 2 Визит 2	Visit 3 Визит 4	Visit 4 Визит 5
Women / Женщины	$37.65 \pm 20.73$	$57.18 \pm 19.71$	$72.45 \pm 18.02$	$82.14 \pm 17.53$
Men / Мужчины	$40.6 \pm 20.99$	$57.95 \pm 18.89$	$73.3 \pm 17.73$	$85.65 \pm 16.88$
<i>p</i>	< 0.001*	0.2	0.17	< 0.001*

**Note:** \* — differences are significant at  $p < 0.01$ .

**Примечание:** \* — различия достоверны при  $p < 0.01$ .

## Safety

The study demonstrated a favorable safety profile of the probiotic strain *B. longum longum* 35624®. No adverse reactions were reported during the program.

## Discussion

To date, the causes of IBS have not been clearly elucidated. The results of this study confirm a significant decrease in the quality of life and social activity in patients with IBS. The disease most often occurs at a young age [1]. Most of the enrolled patients (71.8 %) were of working age, with a mean age of 38.25 years, indicating the high socioeconomic significance of the disease.

After standard-of-care treatment, the proportion of patients with remission ranges between 38 and 67 %, with the maximum duration of pharmacologically induced remission being 3 months [7, 8]. Owing to the low effectiveness of conventional IBS treatments, there is an unmet need for new treatment approaches. In recent decades, the modification of the gut microbiota has been considered a potential therapeutic approach, raising attention to the use of probiotic strains for the treatment of IBS. In patients with IBS, add-on therapy with Symbiosys Alflorex reduces the severity of symptoms and improves the quality of life. After 3 months of treatment with the probiotic, 76.9 % of patients achieved remission. The greatest changes were observed in patients with severe disease, of whom 15.3 % achieved clinical remission after standard-of-care treatment and 72.0 % by the end of the observation program.

The vast majority of patients and physicians who participated in the program reported satisfaction with the treatment and its good tolerability.

The findings are consistent with the results of the prospective observational study FLORAVIE which included 233 patients with IBS [23]. The treatment with probiotic strain *B. longum longum* 35624® (Symbiosys Alflorex) 1 capsule once daily for 30 days helped to improve IBS symptoms and the quality of life. After the follow-up period, the mean IBS-SSS score decreased from  $303 \pm 81$  to  $208 \pm 104$  ( $p < 0.001$ ). IBS-QoL scores showed a significant improvement in the quality of life, with an increase in the mean total score from  $60.2 \pm 20.5$  to  $68.8 \pm 20.9$  ( $p < 0.001$ ). A total of 68.3 % of patients reported satisfaction with the treatment.

The results of the multicenter observational program SAGA highlight the benefits of the use of Symbiosys Alflorex for the treatment of IBS.

## Conclusions

Treatment with Symbiosys Alflorex containing strain *B. longum longum* 35624® 1 capsule once daily for 3 months helps to improve IBS symptoms (abdominal pain, bloating, stool pattern) and quality of life. To increase the therapeutic efficacy and achieve clinical remission, it is recommended to use Symbiosys Alflorex early in the course of treatment as add-on therapy for 1 month, followed by monotherapy with the probiotic for 2 months. Symbiosys Alflorex has a favorable safety profile and is well tolerated.

## References / Литература

1. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(10):908–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X
2. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393–407e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
3. Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C., Santos H., Vanner S.J., Vergnolle N., et al. The Intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1305–18e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028
4. Baj A., Moro E., Bistolfi M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1482. DOI: 10.3390/ijms20061482
5. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M., et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.201
6. Margolis K.G., Cryan J.F., Mayer E.A. The microbiota-gut-brain axis: From motility to mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486–501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066
7. 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

8. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):101. DOI: 10.3390/jcm6110101
9. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera-deGuise C., et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58(6):533–53. DOI: 10.1097/MCG.00000000000002002
10. Ивашин 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., Zakhарова И.Н., 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
11. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–60. DOI: 10.1111/apt.15001
12. McFarland L.V., Karakan T., Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.101154
13. Pittayanan R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – A systematic review. *Gastroenterology.* 2019;157(1):97–108. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.049
14. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: A systematic review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(2):e00012. DOI: 10.14309/ctg.000000000000000012
15. Maharshak N., Ringel Y., Katibian D., Lundqvist A., Sartor R.B., Carroll I.M., et al. Fecal and mucosa-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1890–9. DOI: 10.1007/s10620-018-5086-4
16. Zhong W., Lu X., Shi H., Zhao G., Song Y., Wang Y., et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):660–72. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961
17. Zhuang X., Xiong L., Li L., Li M., Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):28–38. DOI: 10.1111/jgh.13471
18. Wang L., Alammar N., Singh R., Nanavati J., Song Y., Chaudhary R., et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(4):565–86. DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015
19. Bu Z., Ye X., Huang B., Liu R., Peng L. Bifidobacteria was decreased in adult patients with irritable bowel syndrome based on PCR and bacterial culture: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(5):368–76. DOI: 10.5152/tjg.2022.21543
20. Schiavi E., Gleinser M., Molloy E., Groeger D., Frei R., Ferstl R., et al. The surface-associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host proinflammatory responses and repressing local TH17 responses. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(24):7185–96. DOI: 10.1128/AEM.02238-16
21. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes.* 2013;4(4):325–39. DOI: 10.4161/gmic.25487
22. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology.* 1932;22(140):55. URL: [https://legacy.voteweb.com/pdf/Likert\\_1932.pdf](https://legacy.voteweb.com/pdf/Likert_1932.pdf)
23. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022;28(7):732–44. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.732

## Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

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

**Elena A. Poluektova** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology

## Сведения об авторах

**Ивашин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

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

**Полуэктова Елена Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный меди-

and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Vice President of the Human Microbiota Society.  
 Contact information: poluektova\_e\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

**Zarina A. Mamieva\*** — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaediatrics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: mamieva\_z\_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

цинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Вице-президент научного сообщества по изучению микробиоты человека (НСОИМ).  
 Контактная информация: poluektova\_e\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

**Мамиева Зарина Ахсарбековна\*** — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
 Контактная информация: mamieva\_z\_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Submitted: 13.08.2024 Accepted: 16.09.2024 Published: 31.10.2024  
 Поступила: 13.08.2024 Принята: 16.09.2024 Опубликована: 31.10.2024

**Participants in the Multicenter Observational Program to study the effects of *Bifidobacterium longum longum* 35624® (Symbiosis Alflorex) on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome (SAGA)**

Abramova D.Yu. (Nizhny Novgorod), Abramova M.S. (Chelyabinsk), Avetyan G.G. (Moscow), Agapova O.A. (Saint Petersburg), Alexandrova S.A. (Saratov), Amineva A.M. (Ufa), Ankina M.V. (Khimki), Antonova L.S. (Tambov), Aparkina A.V. (Saratov), Afanasyeva K.I. (Chelyabinsk), Akhmedov V.A. (Omsk), Bagirova E.B. (Balashikha), Bazuleva I.N. (Rostov-on-Don), Baykova E.R. (Ufa), Bakulina O.S. (Nizhny Novgorod), Balukova E.V. (Saint Petersburg), Baratashevich G.M. (Yekaterinburg), Bastrikova R.Sh. (Yekaterinburg), Batanova K.V. (Yaroslavl), Belyakova I.M. (Vladimir), Bolshakova N.V. (Saint Petersburg), Bondareva K.S. (Krasnodar), Bondar M.N. (Tomsk), Borisova L.V. (Barnaul), Borobova V.E. (Saint Petersburg), Botova E.B. (Tyumen), Bratsun I.N. (Perm), Britvina L.A. (Saint Petersburg), Brovkina E.A. (Yaroslavl), Budkova E.A. (Saint Petersburg), Burakov M.Yu. (Yekaterinburg), Vasilyeva N.A. (Yekaterinburg), Vakhterova T.S. (Chelyabinsk), Velenchuk E.A. (Rostov-on-Don), Vinogradova O.A. (Yaroslavl), Vikhreva I.V. (Tver), Vologzhanina L.G. (Perm), Volnova O.P. (Samara), Vostryakova T. V. (Chelyabinsk), Gaydamak E.A. (Tyumen), Galieva M.V. (Kemerovo), Garanina S.V. (Tver), Gerasimova G.S. (Moscow), Gibadulina O.S. (Krasnodar), Giparovich N.V. (Saint Petersburg), Golovchenko G.V. (Moscow), Gordey O.N. (Vladivostok), Gordienko E.M. (Nizhny Novgorod), Gorchakova O.V. (Novosibirsk), Goryunova T.A. (Chelyabinsk), Grigoriev N.S. (Saratov), Grigorieva Yu.V. (Tver), Grishina I.Yu. (Krasnodar), Gromova I.A. (Tyumen), Gubko Yu.V. (Novosibirsk), Gurzhiy O.N. (Moscow), Guseva E.V. (Saratov), Dvoryankina T.V. (Kazan), Demchenko A.Yu. (Kaliningrad), Demyanova A.S. (Rostov-on-Don), Denisov A.A. (Ulyanovsk), Dolgova E.B. (Novosibirsk), Duginova I.S. (Voronezh), Dudina K.V. (Kemerovo), Dushkova E.N. (Voskresensk), Dyak I.A. (Krasnodar), Edigarova O.G. (Pyatigorsk), Elizarova I.S. (Yaroslavl), Emelyanova E.M. (Ryazan), Yesenina I.V. (Ryazan), Efanova K.A. (Moscow), Zhuk K.S. (Nizhny Novgorod), Zhuravleva A.S. (Novosibirsk), Zhuchkova Yu.V. (Veliky Novgorod), Zabotina E.E. (Vladimir), Zadvorny I.P. (Voronezh), Zaitsev S.V.

(Yaroslavl), Zbitneva N.P. (Krasnodar), Zelenkova I.A. (Vladivostok), Zlenko V.M. (Rostov-on-Don), Zueva V.A. (Tula), Zueva L.V. (Saratov), Zueva O.A. (Tyumen), Zyatenkova E.V. (Moscow), Ivankova A.V. (Kazan), Ivakhnenko S.I. (Balashikha), Igumnova O.A. (Perm), Idrisova Z.D. (Ufa), Izusina E.A. (Ryazan), Ionova S.I. (Ufa), Isaev R.R. (Moscow), Isaeva O.V. (Mytishchi), Isaeva T.P. (Moscow), Isakova E.Yu. (Chelyabinsk), Ishchenko I.V. (Simferopol), Ishchenko N.V. (Voronezh), Yohvidson S.L. (Saratov), Kaptustina L.V. (Tver), Karapetyan A.V. (Rostov-on-Don), Karev F.A. (Saint Petersburg), Kartashova E.I. (Ufa), Kinyakina E.L. (Voronezh), Kovaleva A.R. (Yekaterinburg), Kozhevnikova O.A. (Saint Petersburg), Kozaeva A.V. (Saint Petersburg), Kozlova N.A. (Irkutsk), Komissarova E.A. (Tula), Kopylova D.V. (Voronezh), Korablina N.V. (Stavropol), Koreneva E.V. (Yekaterinburg), Korobova I.V. (Balashikha), Kostrova A.A. (Krasnodar), Kramarenko E.A. (Saint Petersburg), Krapivnaya N.V. (Krasnodar), Kritevich M.A. (Omsk), Kryukovskaya O.V. (Chelyabinsk), Kuvaev R.O. (Yaroslavl), Kuznetsova K.A. (Novosibirsk), Kundik E.N. (Moscow), Kutepova E.V. (Novosibirsk), Kutsaeva A.O. (Kemerovo), Kuchaeva L.V. (Ryazan), Kushnir M.V. (Zelenograd), Lanevich T.T. (Fryazino), Lapotchkina L.E. (Vladimir), Lapteva E.N. (Saint Petersburg), Lapshina O.N. (Orenburg), Levina Yu.V. (Ryazan), Leyer N.A. (Tyumen), Lelikova I.A. (Voronezh), Lerner Yu.V. (Moscow), Liu K.M. (Perm), Lyubimtsev M.N. (Tver), Lyashchenko Yu.Yu. (Saint Petersburg), Makarenko A.F. (Moscow), Makarova T.Yu. (Nizhniy Novgorod), Maksimova E.V. (Simferopol), Maksimova O.A. (Novosibirsk), Maksimova T.V. (Yaroslavl), Maksimchuk O.V. (Vladivostok), Malykhina E.V. (Voronezh), Mamleeva A.N. (Ufa), Marchenko I.N. (Kaliningrad), Maturina A.M. (Kazan), Matyuk I.A. (Novosibirsk), Melnikova E.V. (Yaroslavl), Meshcheryakova D.A. (Saint Petersburg), Minisitova N.I. (Simferopol), Mironenko Yu.V. (Tomsk), Mitrofanov A.V. (Veliky Novgorod), Mikhailova A.Kh. (Irkutsk), Mikhailova O.V. (Kemerovo), Monakova E.S. (Moscow), Morozova A.V. (Novokuznetsk), Myazin R.G. (Volgograd), Nazarova V.S. (Zelenograd), Nazarova O.V. (Kazan), Nevskaia A.A. (Ivanovo), Neroeva L.V. (Voskresensk), Nefedova Yu.I. (Omsk), Nikitina O.V. (Samara), Novikova O.V. (Saint Petersburg), Ogorolikhin I.S. (Simferopol), Ogorolikhin V.V. (Barnaul), Ozerova L.G. (Yaroslavl), Orazova M.G. (Sa-

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

mara), Orobey Yu.A. (Moscow), Ostanko V.L. (Tomsk), Oferina T.V. (Nizhny Novgorod), Pantina E.V. (Yaroslavl), Parfenteva I.V. (Tyumen), Povarnitsyna O.A. (Yekaterinburg), Podgaetskaya O.Yu. ((Saint Petersburg), Podmyatnikova O.V. (Chelyabinsk), Pokrova L.D. (Krasnoyarsk), Popikova E.Yu. (Samara), Popova I.R. (Moscow), Pokhalskaya O.Yu. (Saint Petersburg), Rakovskaya T.A. (Perm), Romanovskaya E.A. (Krasnodar), Rudaya E.M. (Kalininograd), Saburova A.N. (Irkutsk), Savchenko V.V. (Saint Petersburg), Sakova S.A. (Ivanovo), Salamakhina O.F. (Omsk), Samokhina N.Yu. (Krasnoyarsk), Samsonova S.V. (Novosibirsk), Sankova N.Yu. (Ufa), Sarashkova A.I. (Kemerovo), Sviridova U.A. (Tula), Semenenko M.V. (Orenburg), Sidelnikova T.A. (Stavropol), Sitnikova K.G. (Barnaul), Skvortsova T.E. (Saint Petersburg), Skudar Ya.O. (Tyumen), Smagina N.V. (Chelyabinsk), Smirnova N.V. (Krasnodar), Sobol A.A. (Perm), Soppa Yu.V. (Moscow), Spirina V.V. (Saratov), Stanke D.A. (Mytishchi), Stilidi E.I. (Simferopol), Stotsenko A.S. (Krasnodar), Strokova I.I. (Chelyabinsk), Subbotina O.A. (Nizhny Novgorod), Subkhankulova S.F. (Kazan), Sus O.A. (Tambov), Suhoguzova M.E. (Yekaterinburg), Teplukhina O.Yu. (Moscow), Teunova M.Kh. (Nalchik), Tokareva N.A. (Pyatigorsk), Topal I.S. (Saint Petersburg), Trapeznikova A.A. (Perm), Tretyakova K.Yu. (Nizhny Novgorod), Tumanova M.S. (Moscow), Ustyantseva O.S. (Novokuznetsk), Ufimtseva I.V. (Chelyabinsk), Ushakova I.V. (Chelyabinsk), Fedorova O.V. (Ufa), Fedorova S.E. (Yekaterinburg), Khalitov R.A. (Kazan), Khalyavkin S.N. (Rostov-on-Don), Kholodnyak G.E. (Tula), Khushtova T.A. (Nalchik), Chernyayinova L.T. (Yekaterinburg), Chernikova E.S. (Khabarovsk), Chernova O.A. (Moscow), Chernukha O.V. (Veliky Novgorod), Chetyrina M.S. (Saratov), Chulkova S.Yu. (Perm), Shavalieva L.R. (Kazan), Shamsutdinova D.M. (Kazan), Shved E.I. (Tyumen), Sheveleva I.A. (Barnaul), Shishova L.V. (Dzerzhinsk), Shmeleva E.V. (Kazan), Shubina I.V. (Moscow), Shurganova E.V. (Nizhny Novgorod), Yugova I.G. (Perm), Yukova E.N. (Perm), Yurovskaya V.V. (Simferopol), Yurchenko E.M. (Abakan), Yuryeva A.E. (Moscow), Yavaeva E.A. (Saratov), Yalovegina E.S. (Novokuznetsk)

#### Участники Многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния *Bifidobacterium longum longum 35624*® («Симбиозис Альфлорекс») на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA)

Абрамова Д.Ю. (Нижний Новгород), Абрамова М.С. (Челябинск), Аветян Г.Г. (Москва), Агапова О.А. (Санкт-Петербург), Александрова С.А. (Саратов), Аминева А.М. (Уфа), Анкина М.В. (Химки), Антонова Л.С. (Тамбов), Апаркина А.В. (Саратов), Афанасьева К.И. (Челябинск), Ахмедов В.А. (Омск), Багирова Е.Б. (Балашиха), Базуева И.Н. (Ростов-на-Дону), Байкова Э.Р. (Уфа), Бакулина О.С. (Нижний Новгород), Балукова Е.В. (Санкт-Петербург), Барташевич Г.М. (Екатеринбург), Бастрикова Р.Ш. (Екатеринбург), Батанова К.В. (Ярославль), Белякова И.М. (Владимир), Больщакова Н.В. (Санкт-Петербург), Бондарева К.С. (Краснодар), Бондарь М.Н. (Томск), Борисова Л.В. (Барнаул), Боробова В.Е. (Санкт-Петербург), Ботова Е.Б. (Тюмень), Браун И.Н. (Пермь), Бритвина Л.А. (Санкт-Петербург), Бровкина Е.А. (Ярославль), Будкова Е.А. (Санкт-Петербург), Бураков М.Ю. (Екатеринбург), Васильева Н.А. (Екатеринбург), Вахтерова Т.С. (Челябинск), Веленчук Е.А. (Ростов-на-Дону), Виноградова О.А. (Ярославль), Вихрева И.В. (Тверь), Вологжанина Л.Г. (Пермь), Вольнова О.П. (Самара), Вострякова Т.В. (Челябинск), Гайдамак Е.А. (Тюмень), Галиева М.В. (Кемерово), Гаранина С.В. (Тверь), Герасимова Г.С. (Москва), Гибадулина О.С. (Краснодар), Гипарович Н.В. (Санкт-Петербург), Головченко Г.В. (Москва), Гордей О.Н. (Владивосток), Гордиенко Е.М. (Нижний

Новгород), Горчакова О.В. (Новосибирск), Горюнова Т.А. (Челябинск), Григорьев Н.С. (Саратов), Григорьева Ю.В. (Тверь), Гришина И.Ю. (Краснодар), Громова И.А. (Тюмень), Губко Ю.В. (Новосибирск), Гуржий О.Н. (Москва), Гусева Е.В. (Саратов), Дворянкина Т.В. (Казань), Демченко А.Ю. (Калининград), Демьянова А.С. (Ростов-на-Дону), Денисов А.А. (Ульяновск), Долгова Е.Б. (Новосибирск), Дугинова И.С. (Воронеж), Дудина К.В. (Кемерово), Душкова Е.Н. (Воскресенск), Диц И.А. (Краснодар), Едигарова О.Г. (Пятигорск), Елизарова И.С. (Ярославль), Емельянова Е.М. (Рязань), Есенина И.В. (Рязань), Ефанова К.А. (Москва), Жук К.С. (Нижний Новгород), Журавлева А.С. (Новосибирск), Жучкова Ю.В. (Великий Новгород), Заботина Е.Е. (Владимир), Задворный И.П. (Воронеж), Зайцев С.В. (Ярославль), Збитнева Н.П. (Краснодар), Зеленкова И.А. (Владивосток), Зленко В.М. (Ростов-на-Дону), Зуева В.А. (Тула), Зуева Л.В. (Саратов), Зуева О.А. (Тюмень), Зятенкова Е.В. (Москва), Иванкова А.В. (Казань), Ивахненко С.И. (Балашиха), Игумнова О.А. (Пермь), Идрисова З.Д. (Уфа), Изусина Е.А. (Рязань), Ионова С.И. (Уфа), Исаев Р.Р. (Москва), Исаева О.В. (Мытищи), Исаева Т.П. (Москва), Исакова Е.Ю. (Челябинск), Ищенко И.В. (Симферополь), Ищенко Н.В. (Воронеж), Йохвидсон С.Л. (Саратов), Капустина Л.В. (Тверь), Карапетян А.В. (Ростов-на-Дону), Карав Ф.А. (Санкт-Петербург), Карташова Э.И. (Уфа), Кинякина Е.Л. (Воронеж), Ковалева А.Р. (Екатеринбург), Кожевникова О.А. (Санкт-Петербург), Козаева А.В. (Санкт-Петербург), Козлова Н.А. (Иркутск), Комиссарова Е.А. (Тула), Копылова Д.В. (Воронеж), Кораблина Н.В. (Ставрополь), Коренева Е.В. (Екатеринбург), Коробова И.В. (Балашиха), Кострова А.А. (Краснодар), Крамаренко Е.А. (Санкт-Петербург), Крапивная Н.В. (Краснодар), Критеевич М.А. (Омск), Крюковская О.В. (Челябинск), Кубаев Р.О. (Ярославль), Кузнецова К.А. (Новосибирск), Кундик Э.Н. (Москва), Кутепова Е.В. (Новосибирск), Куцаева А.О. (Кемерово), Кучаева Л.В. (Рязань), Кушнир М.В. (Зеленоград), Ланевич Т.Т. (Фрязино), Лапочкина Л.Е. (Владимир), Лаптева Е.Н. (Санкт-Петербург), Лапшина О.Н. (Оренбург), Левина Ю.В. (Рязань), Лейер Н.А. (Тюмень), Леликова И.А. (Воронеж), Лернер Ю.В. (Москва), Лю К.М. (Пермь), Любимцев М.Н. (Тверь), Лященко Ю.Ю. (Санкт-Петербург), Макаренко А.Ф. (Москва), Макарова Т.Ю. (Нижний Новгород), Максимова Е.В. (Симферополь), Максимова О.А. (Новосибирск), Максимова Т.В. (Ярославль), Максимчук О.В. (Владивосток), Малыхина Е.В. (Воронеж), Мамлеева А.Н. (Уфа), Марченко И.Н. (Калининград), Матурина А.М. (Казань), Матюк И.А. (Новосибирск), Мельникова Е.В. (Ярославль), Мещерякова Д.А. (Санкт-Петербург), Минситова Н.И. (Симферополь), Мироненко Ю.В. (Томск), Митрофанов А.В. (Великий Новгород), Михайлова А.Х. (Иркутск), Михайлова О.В. (Кемерово), Монакова Е.С. (Москва), Морозова А.В. (Новокузнецк), Мязин Р.Г. (Волгоград), Назарова В.С. (Зеленоград), Назарова О.В. (Казань), Невская А.А. (Иваново), Нероева Л.В. (Воскресенск), Нефедова Ю.И. (Омск), Никитина О.В. (Самара), Новикова О.В. (Санкт-Петербург), Оголишина И.С. (Симферополь), Оголь В.В. (Барнаул), Озерова Л.Г. (Ярославль), Оразова М.Г. (Самара), Оробей Ю.А. (Москва), Останко В.Л. (Томск), Оферина Т.В. (Нижний Новгород), Пантина Е.В. (Ярославль), Парфентева И.В. (Тюмень), Поварницина О.А. (Екатеринбург), Подгаецкая О.Ю. (Санкт-Петербург), Подмытникова О.В. (Челябинск), Попкова Л.Д. (Красноярск), Попикова Е.Ю. (Самара), Попова И.Р. (Москва), Похальская О.Ю. (Санкт-Петербург), Раковская Т.А. (Пермь), Романовская Е.А. (Краснодар), Рудая Е.М. (Калининград), Сабурова А.Н. (Иркутск), Савченко В.В. (Санкт-Петербург), Сакова С.А. (Иваново), Саламахина О.Ф. (Омск), Самохина Н.Ю. (Красноярск), Самсонова С.В. (Новосибирск), Сапункова Н.Ю. (Уфа), Сарашкова А.И. (Кемерово), Свиридова У.А.

(Тула), Семененко М.В. (Оренбург), Сидельникова Т.А. (Ставрополь), Ситникова К.Г. (Барнаул), Скворцова Т.Э. (Санкт-Петербург), Скударь Я.О. (Тюмень), Смагина Н.В. (Челябинск), Смирнова Н.В. (Краснодар), Соболь А.А. (Пермь), Соппа Ю.В. (Москва), Спирина В.В. (Саратов), Станке Д.А. (Мытищи), Стилиди Е.И. (Симферополь), Стоценко А.С. (Краснодар), Строкова И.И. (Челябинск), Субботина О.А. (Нижний Новгород), Субханкулова С.Ф. (Казань), Сус О.А. (Тамбов), Сухогузова М.Е. (Екатеринбург), Теплухина О.Ю. (Москва), Теунова М.Х. (Нальчик), Токарева Н.А. (Пятигорск), Топал И.С. (Санкт-Петербург), Трапезникова А.А. (Пермь), Третьякова К.Ю. (Нижний Новгород), Туманова М.С. (Москва), Устьянцева О.С. (Новокузнецк), Уфимцева И.В. (Челябинск), Ушакова И.В.

(Челябинск), Федорова О.В. (Уфа), Федорова С.Е. (Екатеринбург), Халитов Р.А. (Казань), Халявкин С.Н. (Ростов-на-Дону), Холодняк Г.Е. (Тула), Хуштова Т.А. (Нальчик), Чермянинова Л.Т. (Екатеринбург), Черникова Е.С. (Хабаровск), Чернова О.А. (Москва), Чернуха О.В. (Великий Новгород), Четырина М.С. (Саратов), Чулкова С.Ю. (Пермь), Шавалиева Л.Р. (Казань), Шамсутдинова Д.М. (Казань), Швед Е.И. (Тюмень), Шевелева И.А. (Барнаул), Шишова Л.В. (Дзержинск), Шмелева Е.В. (Казань), Шубина И.В. (Москва), Шурганова Е.В. (Нижний Новгород), Югова И.Г. (Пермь), Юкова Э.Н. (Пермь), Юровская В.В. (Симферополь), Юрченко Е.М. (Абакан), Юрьева А.Е. (Москва), Яваева Е.А. (Саратов), Яловегина Е.С. (Новокузнецк)



# Основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические механизмы трансплантации фекальной микробиоты

О.В. Голощапов<sup>1\*</sup>, А.В. Бейнарович<sup>1</sup>, А.Б. Чухловин<sup>1</sup>, Р.В. Клементьева<sup>1</sup>, А.А. Щербаков<sup>1</sup>, Е.А. Бакин<sup>1</sup>, И.К. Голубовская<sup>1</sup>, Н.Д. Венцловайт<sup>2</sup>, О.С. Юдинцева<sup>1</sup>, М.В. Горчакова<sup>1</sup>, В.Е. Карев<sup>2</sup>, М.А. Кучер<sup>1</sup>, М.А. Суворова<sup>3</sup>, Е.В. Светкина<sup>4</sup>, Г.Г. Родионов<sup>4</sup>, В.В. Гостев<sup>2,5</sup>, С.В. Сидоренко<sup>2,5</sup>, И.С. Моисеев<sup>1</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательская лаборатория «Explana», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

**Цель представления клинического наблюдения:** продемонстрировать основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические эффекты трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) на примере редкого случая развития острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника (РТПХ ЖКТ) у пациентки после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

**Материалы и методы.** Для оценки основных, известных механизмов ТФМ было использовано таргетное секвенирование фрагментов V3–V4 участка гена 16S rPHK на платформе MiSeq (16S секвенирования), мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, хромато-масс-спектрометрия, иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов, гистологический и иммуногистохимический методы исследования.

**Клинический случай.** Пациентке 40 лет с диагнозом «миелодиспластический синдром», анамнезом двух неуспешных алло-ТГСК в связи с неприживлением трансплантата в качестве «терапии спасения» была выполнена третья гаплоидентичная ТГСК от отца. В связи с развитием в раннем посттрансплантационном периоде вирусно-бактериального колита (ассоциированного с полирезистентным штаммом *K. pneumoniae* и вирусом герпеса 6-го типа) на 46–47-е сутки после алло-ТГСК была выполнена ТФМ. После проведенной процедуры отмечалось полное разрешение симптомов энтеропатии. Однако на Д+106 после гаплоидентичной ТГСК в связи с детекцией минимальной остаточной болезни была отменена иммуносупрессивная терапия, что привело к развитию РТПХ по типу overlap-синдрома с поражением кожи 4-й степени, слизистых оболочек кишечника 3-й степени. Это потребовало возобновления и в последующем усиления иммуносупрессивной терапии, на фоне чего отмечалось полное разрешение симптомов РТПХ.

После выполнения ТФМ у пациентки отмечено полное разрешение клинических симптомов вирусно-бактериального колита. По результатам 16S секвенирования, значимо возросло видовое разнообразие фекальной микробиоты, выявлено уменьшение относительного количества условно-патогенных бактерий (род *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Streptococcus*), уверенный рост комменсальных микроорганизмов: *Bacteroides*, появление родов *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Rozeburia*. Развитие острой РТПХ ЖКТ, спровоцированной отменой таクロлимиуса, способствовало повторному эпизоду обеднения микробиоты кишечника. По мере разрешения симптомов РТПХ на фоне возобновления иммуносупрессии был вновь зафиксирован рост индекса Шеннона, а состав фекальной микробиоты пациентки приблизился к таковому у донора. Состав микробиоты на всех клинических этапах — до и после ТФМ, в период максимальной манифестации симптомов острой РТПХ кишечника, усиления иммуносупрессивной терапии — оказывал влияние на метаболизм желчных, жирных кислот плазмы крови и на показатели иммунной системы.

**Выводы.** ТФМ может быть частью терапии, направленной на раннюю реконституцию иммунной системы и обмена органических кислот, у пациентов после алло-ТГСК. Состав фекальной микробиоты, метаболический профиль и спектр субпопуляции лимфоцитов могут быть маркерами контроля комплексной реабилитации после алло-ТГСК.

**Ключевые слова:** трансплантация фекальной микробиоты, реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, метаболом, желчные кислоты, субпопуляция лимфоцитов

**Финансирование:** анализ результатов выполнен при поддержке гранта РФФИ № 20-315-90083.

**Конфликт интересов:** Бакин Е.А. работал над исследованием, когда был сотрудником НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия). В настоящее время Бакин Е.А. — сотрудник компании CytoReason (Тель-Авив, Израиль). Венцловайте Н.Д. работала над исследованием, когда была сотрудником НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия). В настоящее время Венцловайте Н.Д. — сотрудник компании ООО «Немецкий Медицинский Центр» (Россия). Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность Прокофьеву Ольге Анатольевне, Жаравиной Светлане Васильевне за организационную работу при проведении исследования.

**Для цитирования:** Голощапов О.В., Бейнарович А.В., Чухловин А.Б., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Бакин Е.А., Голубовская И.К., Венцловайте Н.Д., Юдинцева О.С., Горчакова М.В., Карев В.Е., Кучер М.А., Суворова М.А., Светкина Е.В., Родионов Г.Г., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д. Основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические механизмы трансплантации фекальной микробиоты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):59–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-59-74>

## Basic Molecular Biology, Metabolic and Immunological Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation

Oleg V. Goloshchapov<sup>1\*</sup>, Anastasia V. Beynarovich<sup>1</sup>, Alexey B. Chukhlovin<sup>1</sup>, Ruslana V. Klementeva<sup>1</sup>, Alexander A. Shcherbakov<sup>1</sup>, Evgeny A. Bakin<sup>1</sup>, Irina K. Golubovskaya<sup>1</sup>, Natalia D. Ventslovayte<sup>2</sup>, Olesya S. Yudintseva<sup>1</sup>, Margarita V. Gorchakova<sup>1</sup>, Vadim E. Karev<sup>2</sup>, Maxim A. Kucher<sup>1</sup>, Mariia A. Suvorova<sup>3</sup>, Ekaterina V. Svetkina<sup>4</sup>, Gennadij G. Rodionov<sup>4</sup>, Vladimir V. Gostev<sup>2,5</sup>, Sergey V. Sidorenko<sup>2,5</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Explana Research Laboratory, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters

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

**Aim:** demonstration of basic molecular biological, metabolic and immunological effects of fecal microbiota transplantation (FMT), on the example of a rare case of acute graft-versus-host disease (GVHD) with intestinal damage in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

**Materials and methods.** To monitor the basic effects of FMT, we performed targeted DNA sequencing of 16S rRNA gene (V3–V4) using MiSeq platform as well as multiplex real-time PCR, MS/gas chromatography technique, immunophenotyping of blood lymphocytes, histological and immunohistochemical techniques.

**Clinical case.** A 40-year-old female patient diagnosed with myelodysplastic syndrome, with a history of two unsuccessful allo-HSCTs due to graft failure, underwent the third haploidentical HSCT (haplo-HSCT) from her father as ‘salvage’ therapy. Due to early viral/bacterial colitis post-transplant associated with a multidrug-resistant strain of *K. pneumoniae* and herpes virus type 6, FMT was performed on days 46 and 47 after allo-HSCT. Complete resolution of the enteropathy symptoms was noted following FMT. However, immunosuppressive therapy was canceled on D+106 after haplo-HSCT due to the detection of minimal residual disease causing development of the ‘overlap’-type GVHD with damage skin lesions grade 4, and intestinal mucous membranes grade 3. This complication required resumption and subsequent intensification of immunosuppressive therapy with complete resolution of GVHD symptoms.

Following FMT treatment, the patient showed complete resolution of clinical colitis symptoms. According to results of 16S rRNA sequencing, the species-specific diversity of fecal microbiota increased significantly, along with decreased relative contents of opportunistic bacteria (*Klebsiella*, *Enterococcus*, *Streptococcus* genera). A significant growth was revealed for commensal *Bacteroidota*, and re-emergence of *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*. Acute gastrointestinal GVHD promoted by tacrolimus withdrawal was associated with repeated depletion of intestinal microbiota. Upon resolution of GVHD and resumed immunosuppression, increased microbiota diversity (Shannon index) was again recorded, and the parameters of patient’s fecal microbiota reached the donor values. The microbiota shifts at all clinical stages (before and after FMT, at the peak of acute intestinal GVHD and intensive immunosuppressive therapy) showed some relations with metabolism of bile and fatty acids in blood plasma and immune parameters.

**Conclusions.** FMT may be a component of complex therapy aimed at early reconstitution of immune system and organic acid metabolism in patients after allo-HSCT. The composition of fecal microbiota, metabolic profile and spectrum of lymphocyte subpopulations may be markers for monitoring complex rehabilitation after allo-HSCT.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, metabolome, bile acids, lymphocyte subpopulation

**Funding:** data analysis was supported by the grants from Russian Foundation for Fundamental Studies No. 20-315-90083.

**Conflict of interests:** Evgenyi A. Bakin performed the study at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). Currently, Evgenyi A. Bakin is a staff member at the CytoReason Company (Tel-Aviv, Israel). Natalia D. Venclovaite performed the study at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). Currently Natalia D. Venetslavayte is a staff member of the German Medical Center (Russia). Other authors did not declare any conflicts of interest.

**Acknowledgement:** the authors are much appreciative to Olga A. Prokofieva and Svetlana V. Zharavina whose organizational efforts sufficiently promoted the study.

**For citation:** Goloshchapov O.V., Beynarovich A.V., Chukhlovin A.B., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., Bakin E.A., Golubovskaya I.K., Ventslovayte N.D., Yudintseva O.S., Gorchakova M.V., Karev V.E., Kucher M.A., Suvorova M.A., Svetkina E.V., Rodionov G.G., Gostev V.V., Sidorenko S.V., Moiseev I.S., Kulagin A.D. Basic Molecular Biology, Metabolic and Immunological Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):59–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-59-74>

## Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается наиболее эффективным методом лечения большинства злокачественных заболеваний системы крови [1–3]. Одним из основных механизмов действия алло-ТГСК является развитие реакции «трансплантат против опухоли», в результате которой Т-лимфоциты донора распознают антигены гистосовместимости на злокачественных клетках реципиента и уничтожают их [1, 4]. Однако активированные Т-лимфоциты способны распознавать те же антигены на нормальных клетках тканей реципиента, приводя, в свою очередь, к развитию реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [1].

Рецидив основного заболевания развивается примерно у 25 % пациентов после алло-ТГСК [4]. Предикторами посттрансплантационного рецидива могут служить выявление минимальной остаточной болезни и/или снижение донорского химеризма, что зачастую требует снижения или даже полной отмены иммуносупрессивной терапии. Известно, что подобная тактика может индуцировать развитие РТПХ [4, 5].

Одним из наиболее тяжелых и трудно поддающихся лечению проявлений РТПХ является острая РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта (РТПХ ЖКТ) [6]. На сегодняшний день доказана связь между нарушением состава фекальной микробиоты (ФМ) и развитием РТПХ [7]. Алло-ТГСК и связанная с ней терапия (режим кондиционирования, антибактериальная терапия и низкомикробная диета) оказывают значимое негативное влияние на состав и видовое разнообразие ФМ [8]. Снижение содержания основных групп комменсальных бактерий, таких как *Firmicutes*, *Bacteroides*,

*Actinobacteria*, приводит к избыточной колонизации кишечного тракта оппортунистическими патогенами типа *Proteobacteria* (*Gammaproteobacteria*), отдела *Firmicutes* (*Enterococcus* ssp., *Staphylococcus* ssp. и др.). Последние индуцируют продукцию приводя к активации Т-лимфоцитов и развитию острой РТПХ ЖКТ [3, 6, 7, 9].

За последние годы трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) зарекомендовала себя как эффективный способ коррекции состава кишечного биоценоза многих заболеваний ЖКТ и метод биологической деколонизации антибиотикорезистентных штаммов [10–12], доказав свою эффективность и безопасность в отношении иммунокомпромитированных пациентов [13], в том числе и при развитии острой РТПХ ЖКТ и overlap-синдрома [2, 14].

Результаты последних исследований продемонстрировали роль ФМ в регуляции экспрессии генов, модуляции иммунных и метаболических процессов в организме хозяина [15–18]. В процессе своей жизнедеятельности комменсальные бактерии вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, аминокислоты, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами, такими как TLR, NLR, G-протеиновыми рецепторами (GPR43, 41, 109A), FXR, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции иммунитета и обмена веществ в организме человека [15].

В представленном клиническом случае впервые продемонстрировано изменение состава ФМ, динамика клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, метаболизма желчных и ненасыщенных жирных кислот на всех этапах терапии острой РТПХ ЖКТ у пациентки после алло-ТГСК.

## Материалы и методы

В 15 временных точках (до ТФМ, на 1-й день после алло-ТГСК (Д+1), Д+3, Д+8, Д+16, Д+30, Д+45, Д+60, Д+70, Д+75, Д+105, Д+120, Д+140, Д+200 и Д+260) для оценки бактериального состава и разнообразия ФМ использовался метод таргетного секвенирования фрагментов V3–V4 участка гена 16S рРНК на платформе MiSeq («Illumina», США) в соответствии со стандартным протоколом 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation («Illumina», США). Реакцию амплификации фрагментов V3–V4 проводили с применением высокоточной полимеразы с корректирующей активностью Phusion High-Fidelity DNA Polymerase («Thermo Fischer Scientific», США). Для мультиплексирования ДНК-библиотек были использованы ДНК-индексы Nextera XT Index Kit («Illumina», США). Секвенирование проводили с использованием наборов 600-cycle MiSeq Reagent Kit v3 («Illumina», США) с получением парных ридов длиной 300 нуклеотидов. Контроль качества проведенного секвенирования для каждого образца включал следующие параметры: не менее 50 000 ридов (sequence reads) на образец; оптимальное количество высококачественных ридов со значением Q30 более 60 %; отсутствие химерных последовательностей и сверхпредставленных последовательностей.

Для анализа общей бактериальной массы ФМ использовался метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием коммерческой тест-системы «Колонофлор-16» (ООО «Альфалаб», Россия) [19].

Хромато-масс-спектрометрические методы исследования для определения концентрации желчных кислот (ЖК) в плазме крови выполнялись с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1200» с тройным квадруполем «Agilent 6460» («Agilent Technologies», США), а полиненасыщенных жирных кислот — с помощью газового хроматографа «Agilent 7890» с масс-селективным детектором («Agilent Technologies», США).

Иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов выполнялось на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC500» («Beckman Coulter», США).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования срезов, заливших в парафин образцов ткани, проводили с использованием стандартных методик. Использовалась рутинное окрашивание срезов гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое определение экспрессии CD3 в ткани.

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 192 от 30.01.2017).

## Клинический случай

Пациентка К. — женщина 40 лет с установленным в 2007 г. диагнозом приобретенной апластической анемии с синдромом пароксизмальной ночной

гемоглобинурии с выраженным гемолитическим кризисом. Проводились курсы терапии циклоспорином, экулизумабом (в течение 10 мес.), на фоне которых на протяжении 10 лет сохранялась стойкая клинико-лабораторная ремиссия.

В 2017 г. в гемограмме была выявлена двухсторновая цитопения (тромбоцитопения 2-й степени, анемия 1-й степени), после выполнения трепанобиопсии был диагностирован миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избыtkом бластов II.

В дальнейшем проведено два курса терапии гипометилирующими агентами с эффектом в виде стабилизации заболевания.

В апреле 2018 г. пациентке была выполнена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого донора из международного регистра с достижением полной клинико-гематологической ремиссии и восстановлением донорского гемопоэза. Однако в ранние сроки после алло-ТГСК наблюдалось снижение донорского химеризма до 80–89 %, что потребовало ранней отмены (Д+64) иммуносупрессивной терапии, проведения терапии гипометилирующими агентами, а также введения донорских лимфоцитов. Однако при контролном рестадировании на Д+100 выявлены моносомия 7-й хромосомы и снижение донорского химеризма до 20–30 %, констатировано отторжение трансплантата на фоне рецидива заболевания. В связи с чем принято решение о выполнении повторной ТГСК от того же донора. Однако после повторной трансплантации в августе 2018 г. было зафиксировано восстановление гемопоэза реципиента (химеризм < 3 % донорский, моносомия 7-й хромосомы в 100 % метафаз), констатировано первичное неприживление трансплантата.

Учитывая восстановление собственного гемопоэза, отсутствие иммунологического эффекта «трансплантат против лейкоза» и сохранение явлений основного заболевания, по жизненным показаниям было принято решение о выполнении гаплоидентичной ТГСК от отца в рамках «терапии спасения».

В дальнейшем посттрансплантационный период протекал следующим образом:

— **Д+3–Д+7** после алло-ТГСК — развитие синдрома выброса цитокинов 3-й ст. (фебрильная лихорадка, цитолиз, макулопапулезная сыпь на поверхности кожных покровов), в связи с чем была начата терапия руксолитинибом в дозе 10 мг/сут. На фоне проводимого лечения отмечали разрешение кожных высыпаний. Руксолитиниб отменен на Д+29.

— **Д+15** — констатированы приживление трансплантата, клинико-гематологическая ремиссия основного заболевания, донорский химеризм 95–97 %.

— **Д+25** — развитие диареи до 7 раз в сутки в объеме 1300 мл/сут., без патологических примесей. По результатам бактериологического исследования кала выявлен мультирезистентный к большинству групп антибактериальной терапии (пенициллином, цефалоспоринам, фторхинолонам, карбапенемам) штамм *K. pneumoniae* в титре 10<sup>8</sup> КОЕ/мл, в связи

с чем принято решение о проведении фармакологической деконтаминации: к терапии добавлен амикацин перорально в дозе 1000 мг/сут. Выполнена фиброколоноскопия: визуализировалась слизистая оболочка толстой кишки без повреждений. По результатам морфологического исследования отмечался слабо выраженный фиброз стромы и минимально выраженные реактивные изменения эпителия желез (рис. 1a). По результатам ПЦР лизата участка слизистой толстой кишки выявлен вирус герпеса 6-го типа — диагностирован вирусный колит, к терапии добавлен ганцикловир 10 мг/кг/сут.

— **Д+31** — на фоне проводимой противобактериальной, противовирусной терапии наблюдалась положительная динамика в виде снижения кратности (3 р./сут.) и объема (300 мл/сут.) стула. Однако, несмотря на проводимую терапию, при бактериологическом исследовании кала, мочи и смыва из зева вновь выявлен мультирезистентный штамм *K. pneumoniae*. Учитывая сохранение явлений энтеропатии, было принято решение о проведении биологической деколонизации *K. pneumoniae* посредством проведения ТФМ.

— **Д+46 и Д+47** после гаплоидентичной ТГСК проведена ТФМ от здорового неродственного донора. Два дня подряд пациентка принимала по 15 капсул с замороженной ФМ. Общий вес фекального трансплантата — 22 г. Пациентке перед подписанием информированного согласия были подробно объяснены все преимущества, недостатки и побочные явления метода ТФМ. Протоколы обследования донора фекального трансплантата, приготовление капсул с замороженной ФМ, протокол приема капсул с ФМ подробно изложены ранее [10, 14].

— **Д+49–57 (Д+3–11 после ТФМ)** — положительная динамика в виде уменьшения кратности и объема стула. На Д+8 после ТФМ отмечали оформленный стул 2 р./сут.

— **Д+106 (Д+60 ТФМ)** — проведено молекулярно-генетическое исследование аспираата костного мозга, подтвержден полный донорский химеризм (> 97 %). Однако диагностирована минимальная остаточная болезнь +2,3 %, в связи с чем решено прекратить иммуносупрессивную терапию таクロлимусом.

— **Д+114 (Д+68 ТФМ)** — у пациентки диагностирована тяжелая РТПХ с поражением кожи 4-й степени, слизистых кишечника 3-й степени, в связи с чем возобновлен прием таクロлимуса в дозе 1 мг/сут.

— **Д+119 (Д+73 ТФМ)** — отрицательная динамика в виде усиления диареи (водянистый стул до 17 р./сут., объемом до 2500 мл/сут. с примесью слизи). Повторно выполнена фиброколоноскопия и фиброгастродуоденоскопия. Патологические изменения в биоптате были представлены обширной лимфоцитарной (CD3+) инфильтрацией стромы слизистой оболочки и эпителиальной выстилки желез (рис. 1d) с формированием фокусов глыбчатого ядерного рексиса ядер апоптотически измененных эпителиальных клеток, субтотальным или тотальным

разрушением части желез (рис. 1c, e, f). К терапии добавлены глюкокортикоиды (метил-преднизолон 2 мг/сут.) и руксолитиниб 15 мг/сут.

— **Д+153 (Д+105 ТФМ)** — положительная динамика в виде уменьшения кратности и объема стула, снижение уровня фекального кальпротектина с 774 мкг/г (Д+90 ТФМ) до 56 мкг/г (Д+120 ТФМ). Повторно выполнены фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, по результатам гистологического обследования: патологические изменения слизистой оболочки толстой кишки характеризовались очаговой скучной лимфоцитарной внутриэпителиальной инфильтрацией и очаговым ядерным рексисом эпителиальных клеток без явлений деструкции желез как проявлений слабо выраженной острой РТПХ (рис. 1b).

— **Д+244 (Д+190 ТФМ)** — клинических признаков overlap-синдрома со стороны кожи, слизистых и кишечника не отмечается, стул оформленный 1 раз/сут. Аппетит удовлетворительный, прибавка в весе 5,5 кг (с момента диагностики overlap-синдрома пациентка потеряла 20 % массы тела, минимальный вес пациентки составил 40 кг).

— **Д+304 (Д+260 ТФМ)** — пациентка находится в состоянии стойкой клинико-гематологической ремиссии. Признаков РТПХ кишечника нет. Полный срок наблюдения за пациенткой составил более 5 лет.

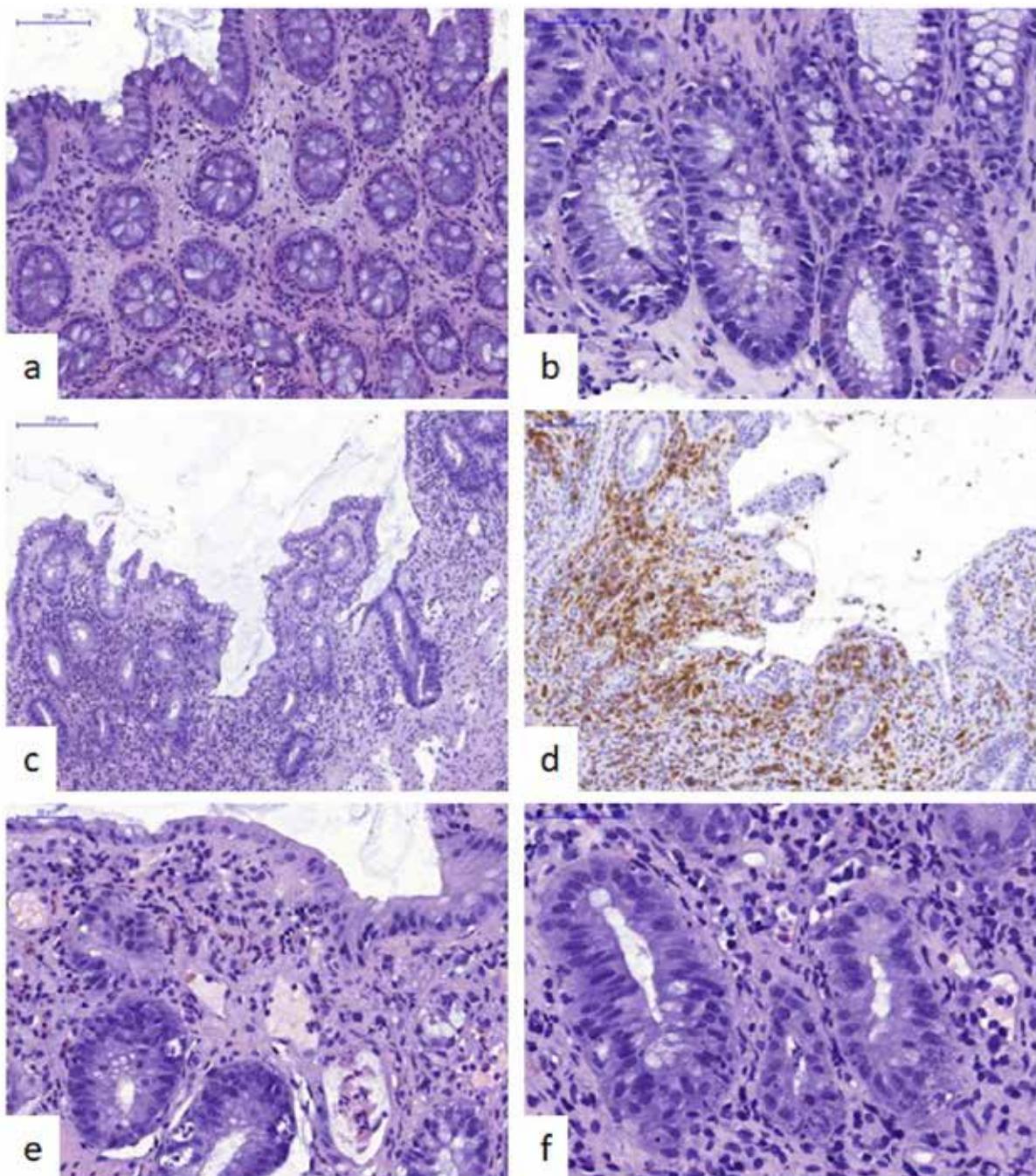
## Результаты и обсуждение

### Динамика состава фекальной микробиоты на фоне ТФМ и терапии острой РТПХ ЖКТ

После ТФМ наблюдался рост уровня общей бактериальной массы с  $1,0 \times 10^9$  до  $7,0 \times 10^{11}$  КОЕ/г, который достигал максимальных значений на Д+70 ТФМ —  $1,0 \times 10^{13}$  КОЕ/г (рис. 2d). Наряду с увеличением общей численности микроорганизмов повысилось и видовое разнообразие кишечной микробиоты; индекс Шеннона вырос с 2,0 до 3,6 в течение 3 дней после проведения процедуры (рис. 2c).

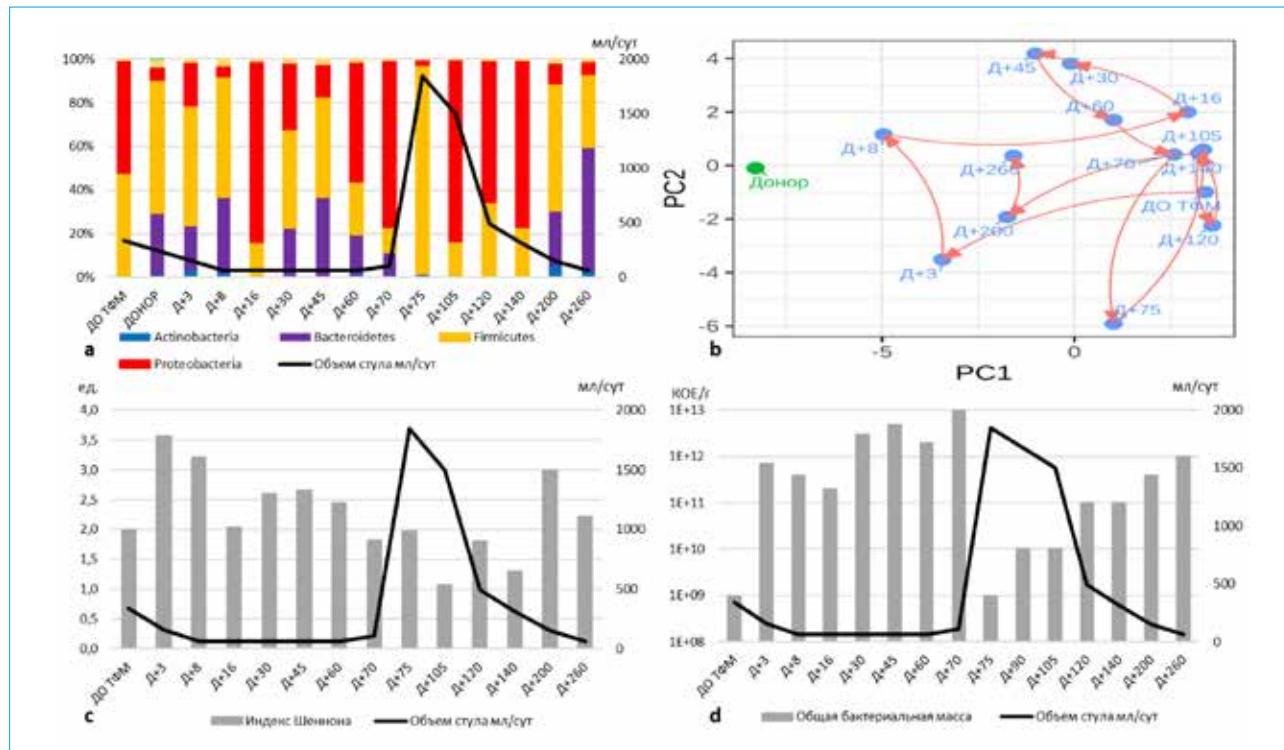
Микробиота пациентки до ТФМ главным образом была представлена бактериальными типами *Proteobacteria* (51,4 %) и *Firmicutes* (47,1 %) (рис. 2a), в частности условно-патогенными микроорганизмами родов *Klebsiella* (43,9 %), *Enterococcus* (16,4 %), *Streptococcus* (23,6 %), *Lactobacillus* (2,5 %), *Enterobacter* (0,6 %). Напротив, микробиота донора была богата представителями типов *Bacteroides* (27,7 %), *Firmicutes* (60,9 %), *Aktinobacteria* (1,2 %).

После ТФМ с Д+3 по Д+70 в составе ФМ пациентки стали преобладать *Firmicutes* (11,7–55,2 %), *Bacteroides* (10,4–36,3 %), *Aktinobacteria* (0,3–2,8 %), отмечался рост родов *Faecalibacterium* (до 29,4 %), *Blautia* (до 7,8 %), *Rozeburia* (до 9,5 %) (рис. 3a–d). Значимо снизилось значение родов *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* (рис. 3e–h). Состав микробиоты реципиента максимально приблизился к донорскому на 3–8-е сутки после ТФМ (рис. 2b).



**Рисунок 1.** Морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки на всех этапах терапии: а — неспецифические реактивные изменения слизистой оболочки на Д+25; б — слабовыраженная РТПХ без деструкции желез слизистой оболочки на Д+153; с–ф — тяжелая РТПХ с выраженной внутриэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией и снижением/деструкцией желез в собственной пластинке слизистой оболочки на Д+119; окраска гематоксилином и эозином — а, б, с, е, ф; иммуногистохимическое исследование (CD3) — д; увеличение отражено на изображениях в виде мерной шкалы

**Figure 1.** Morphological changes of colonic mucosa membranes at different stages of therapy: a — non-specific reactive changes of mucous membrane on D+25; b — mild GVHD pattern without destruction of mucous glands on D+153; c–f — severe GVHD pattern with massive intraepithelial lymphocytic infiltration and reduction/destruction of glands in the lamina propria of the mucous membrane on D+119; hematoxylin and eosin staining — a, b, c, e, f; immunohistochemical examination for CD3 — d; scale bars are shown in the pictures



**Рисунок 2.** а — относительное содержание отдельных типов бактерий (по оси абсцисс — сроки после ТФМ, дни); б — профиль микробиоты реципиента; в — индекс видового разнообразия Шеннона; д — динамика общей бактериальной массы ( $\log_{10}$  КОЕ/г); для в и д: по оси абсцисс — сроки после ТФМ, дни; по оси ординат — параметры микробиоты (левая ось), объем стула (правая ось)

После ранней отмены иммуносупрессивной терапии у пациентки развилась острая РТПХ ЖКТ (на Д+75 после ТФМ), на фоне чего мы наблюдали резкое снижение общей бактериальной массы до предтрансплантационных значений ( $1,0 \times 10^9$  КОЕ/г) и обеднение видового разнообразия микробиоты (индекс Шеннона снизился до 2,0) (рис. 2в, д). С 70-х по 140-е сутки после ТФМ различия между составом микробиоты донора и реципиента были максимальными (рис. 2б). Вновь наметился рост представителей *Proteobacteria* (до 83 % на Д+105 ТФМ) (рис. 2а), повышение доли родов *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Lactobacillus* (рис. 3е–г). Уровень *Bacteroides* снизился с 10,5 до 0,3 %, уменьшилась численность родов *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia* (рис. 3а–д). Подобный профиль ФМ сохранялся до Д+140 ТФМ. По мере разрешения симптомов острой РТПХ ЖКТ индекс Шеннона демонстрировал рост до 3,0 (рис. 2в), нарастала общая бактериальная масса до  $1,0 \times 10^{12}$  КОЕ/г (рис. 2д), а состав микробиоты пациентки вновь возвратился к таковому у донора на Д+200–260 после ТФМ. Стали преобладать представители филумов *Bacteroides* (56,7 %), *Firmicutes* (33,5 %),

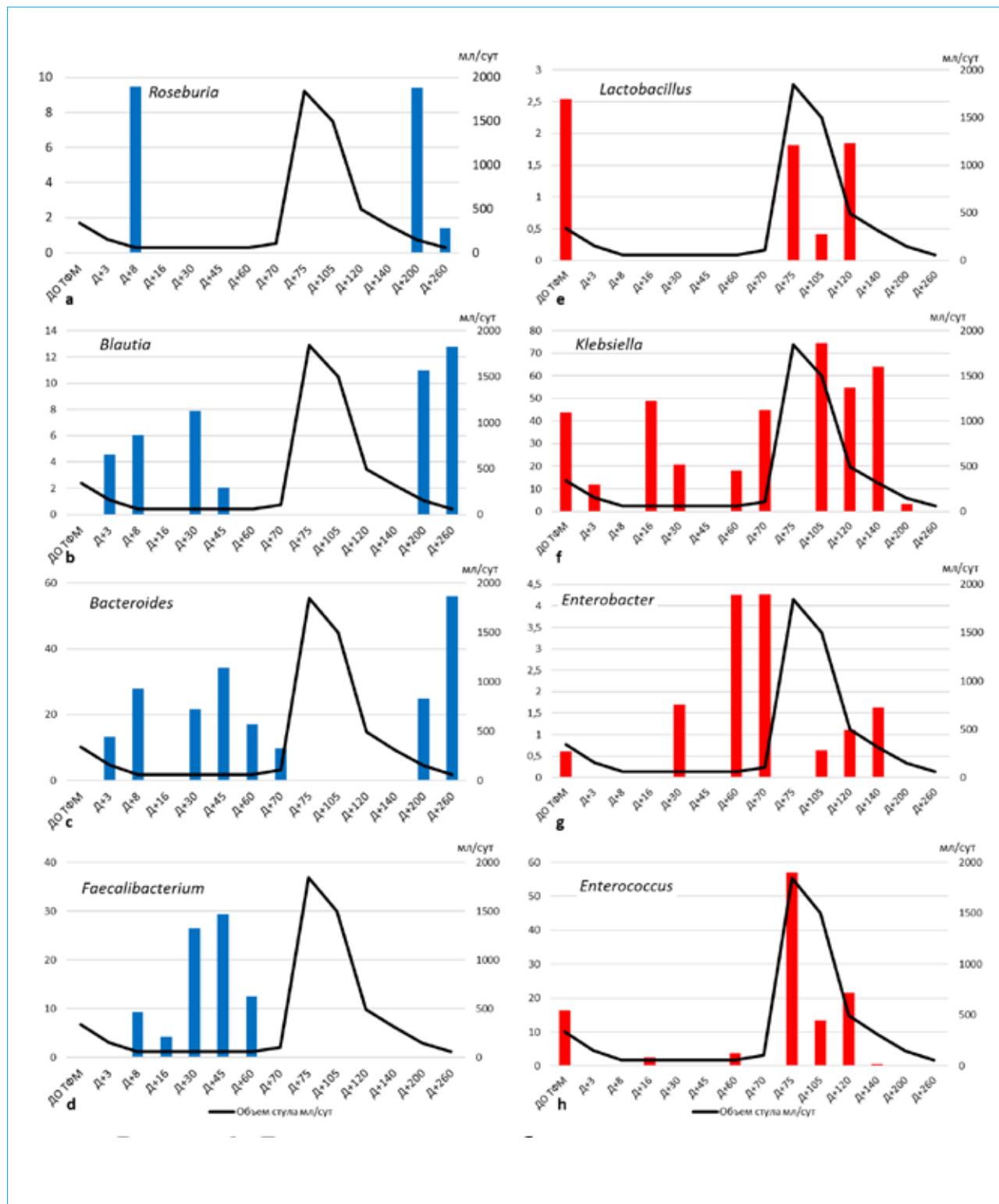
вновь определялись *Aktinobacteria* (2,5 %), уровень *Proteobacteria* снизился до 5,6 % (рис. 2а).

#### Динамика уровня органических кислот на фоне ТФМ и терапии острой РТПХ ЖКТ

С учетом того что состав ФМ несколько раз радикально менялся, следовало ожидать и аналогичных изменений уровней полиненасыщенных жирных кислот и желчных кислот.

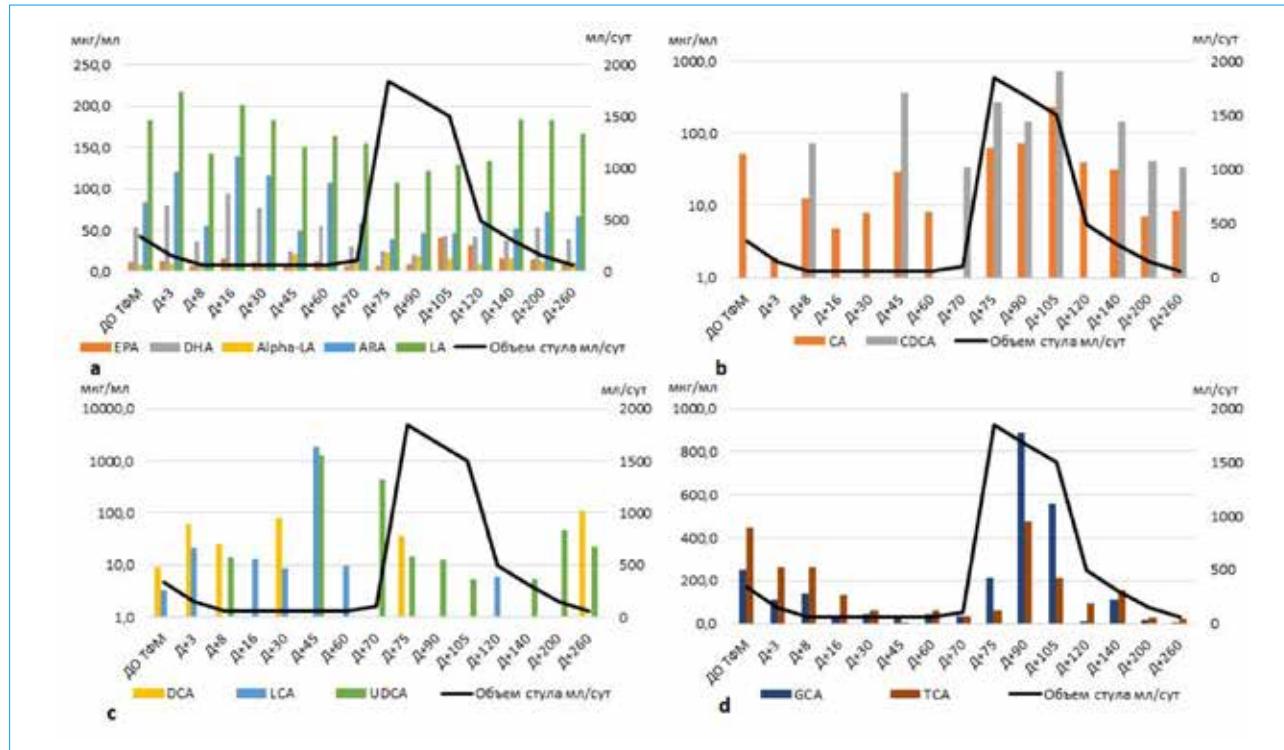
В начале наблюдения у пациентки наблюдали низкий уровень вторичных (дезоксихолевая кислота (DCA) — 9,2 мкг/мл, литохолевая кислота (LCA) — 3,3 мкг/мл) и третичной (урсодезоксихолевая кислота (UDCA) — 0 мкг/мл) желчных кислот. После ТФМ прослеживался значительный рост содержания желчных кислот с максимальными значениями на Д+45 после ТФМ. С Д+70–75 после ТФМ уровень DCA и UDCA резко снижается, что соответствовало периоду развития острой РТПХ ЖКТ (рис. 4с). К концу исследования, после разрешения явления острой РТПХ (Д+200–260 после ТФМ), уровень вторичных желчных кислот вновь восстанавливается.

Обращает на себя внимание, что увеличение объема диареи сопровождалось увеличением уровня парных и первичных желчных кислот, таких



**Рисунок 3.** Динамика отдельных бактериальных родов в ходе исследования: а – *Roseburia*, б – *Blautia*, в – *Bacteroides*, д – *Faecalibacterium*, е – *Lactobacillus*, ф – *Klebsiella*, г – *Enterobacter*, х – *Enterococcus*; по оси абсцисс – сроки после ТФМ, по оси ординат – отношение отдельного рода к общей бактериальной массе (левая ось), объем стула мл/сут. (правая ось)

**Figure 3.** Dynamics of distinct bacterial genera in the course of disease treatment: a – *Roseburia*, b – *Blautia*, c – *Bacteroides*, d – *Faecalibacterium*, e – *Lactobacillus*, f – *Klebsiella*, g – *Enterobacter*, h – *Enterococcus*; abscissa – terms after FMT, ordinate – ratio of distinct genus to the total bacterial mass (left axis); stool volume, mL/day (right axis)



**Рисунок 4.** Динамика органических кислот в плазме крови в ходе исследования: а — полиненасыщенные жирные кислоты, б — первичные желчные кислоты, в — вторичные желчные кислоты, д — парные желчные кислоты; по оси абсцисс — сроки после ТФМ, по оси ординат — содержание желчных кислот в плазме, мкг/мл (левая ось), объем стула, мл/сут (правая ось)

**Figure 4.** Time-dependent changes of organic acids in blood plasma of the patient: a — polyunsaturated fatty acids, b — primary bile acids, c — secondary bile acids, d — paired bile acids; abscissa — terms after FMT; ordinate — plasma bile acid content, ug/mL (left axis), stool volume, mL/day (right axis)

как гликохолевая (GCA), таурохолевая (TCA), холевая (CA) и хенодезоксихолевая кислоты (CDCA) (рис. 4b, d).

Прослеживается прямая взаимосвязь между общей бактериальной массой и уровнем UDCA, обратная зависимость — между общей бактериальной массой и уровнем первичных и парных желчных кислот. Выявлено, что повышение синтеза UDCA было связано с ростом таких бактериальных семейств, как *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*; напротив, ее уровень снижается при нарастании численности семейств *Enterobacteriaceae* и *Enterococcaceae*.

После проведения ТМФ поддерживается относительно стабильный уровень омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты — эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА), однако перед началом энтеропатии, начиная с D+70, наблюдается снижение концентрации последней. Максимальные значения ЕРА регистрировали на D+105 после ТМФ, т.е. с момента начала положительной динамики в виде уменьшения кратности и объема стула и снижения уровня фекально-го кальпротектина, за 40 дней до разрешения РТПХ ЖКТ (рис. 4a). С общей бактериальной массой и клинической картиной РТПХ ЖКТ также коррелируют омега-6 жирные кислоты — арахидоновая

(ARA), линолевая (LA) кислоты и омега-3 полиненасыщенная жирная кислота — докозагексаеновая кислота (DHA); чем более выражена энтеропатия, тем меньше их уровень. Значения омега-3 альфа-липоленовой кислоты (alpha-LA) изменяются противоположным образом.

#### Динамика показателей иммунной системы на фоне ТФМ и терапии острой РТПХ ЖКТ

Динамика показателей состава периферической крови (абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов) полностью отражает этапы клинической картины. Отмечался рост уровня иммунных клеток крови сразу после ТФМ, а минимальные значения зарегистрированы на фоне манифестиации острой РТПХ и эскалации иммуносупрессивной терапии (рис. 5a).

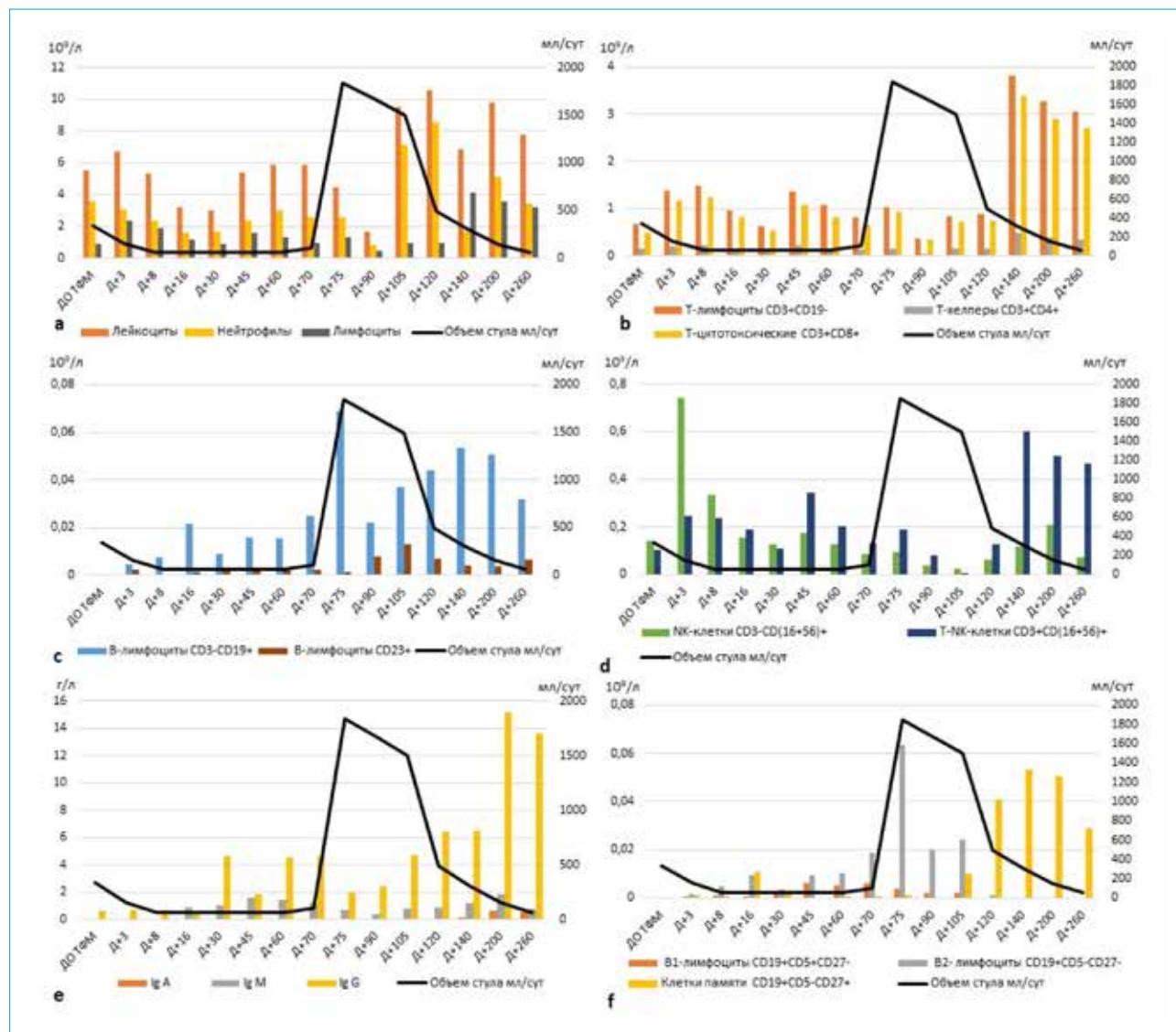
В течение первых 3 суток после проведения ТФМ отмечался рост абсолютного числа лимфоцитов за счет Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-NK-клеток и естественных киллеров. Популяции Т-хелперов, В-лимфоцитов были стабильны. С 8-го дня абсолютное число Т-лимфоцитов несколько снизилось, наметился рост В-лимфоцитов.

С D+70 по D+120 после ТФМ, на фоне отмечены таクロлимуса, одновременно с развитием острой

РТПХ кишечника отмечается длительный спад Т-лимфоцитов, связанный, вероятно, с эскалацией иммуносупрессивной терапии. Одновременно достигают своего максимума значения В-лимфоцитов. Отмечается тенденция к снижению В1-лимфоцитов и приросту активированных В-клеток памяти (Д+90 по Д+120 ТФМ). Начиная с Д+120 ТФМ, по мере постепенного разрешения проявлений острой РТПХ ЖКТ, наблюдали значительный прирост Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-киллеров и Т-хелперов, который сохранялся до Д+140 ТФМ с последующим постепенным

снижением к концу наблюдения (рис. 5b–d, f). Показатели гуморального иммунитета также восстанавливаются на фоне успешного лечения острой РТПХ ЖКТ (рис. 5e).

Динамика Т-цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток и естественных киллеров совпадает с изменениями значений общей бактериальной массы, индексом Шеннона и уровнем вторичных желчных кислот. Кроме того, обнаружено совпадение в динамике первичных желчных кислот и В-лимфоцитов, значения которых нарастили во время развития острой РТПХ ЖКТ.



**Рисунок 5.** Динамика показателей периферической крови, клеточного и гуморального иммунитета: а — показатели периферической крови, б — Т-лимфоциты, в — В-лимфоциты, г — натулярные киллеры, д — сывороточные иммуноглобулины, е — наивные лимфоциты и натулярные киллеры; по оси абсцисс — сроки после ТФМ, по оси ординат — абсолютные значения (левая ось), объем стула, мл/сут (правая ось)

**Figure 5.** Time-dependent changes of peripheral blood counts, immune cell subpopulations, and humoral immunity: a — peripheral blood cell counts; b — T cell counts, c — B cell counts; d — natural killers; e — serum immunoglobulins; f — naïve lymphocytes and natural killers; abscissa — terms after FMT, ordinate — absolute values (left axis), stool volume, mL/day (right axis)

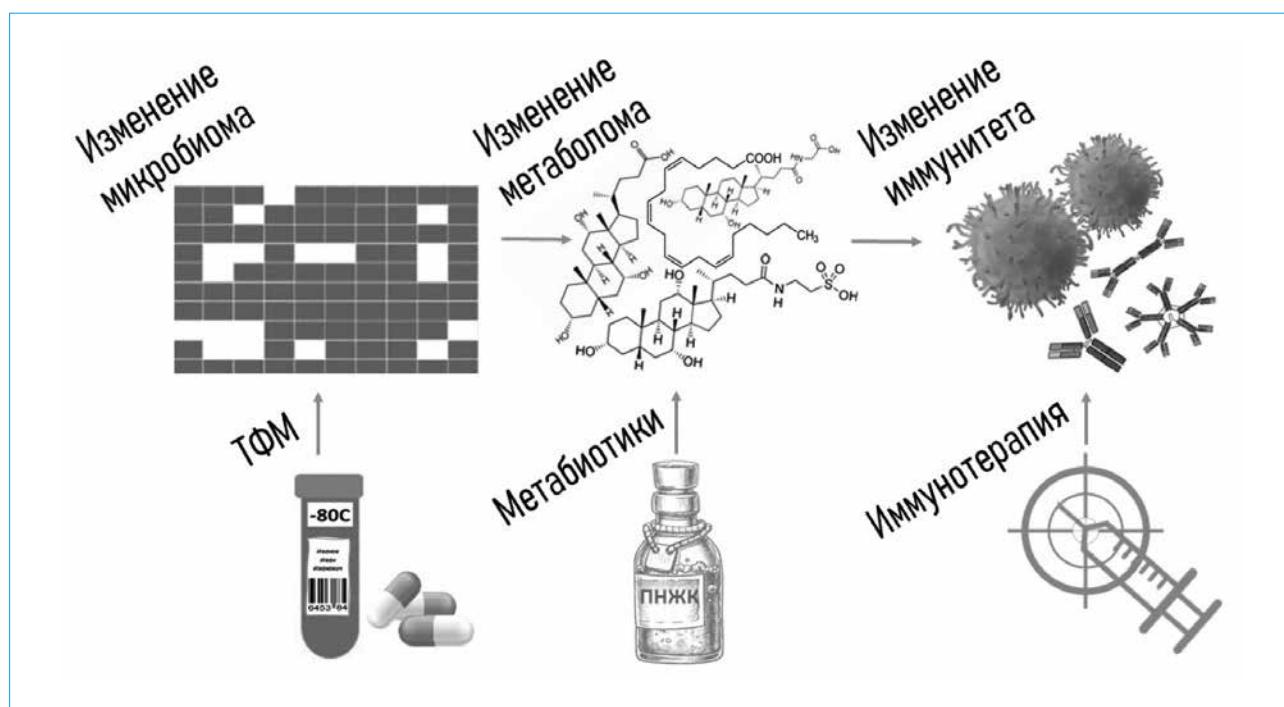
## Обсуждение

Вариации в составе микробиома могут приводить к изменению бактериального генетического материала в организме человека (метагенома), что, в свою очередь, сказывается на изменениях метаболома. В последние годы все больше исследований используют так называемый метаболомный подход при изучении патогенеза различных заболеваний [16, 17]. Ключевой концепцией метаболомики является тот факт, что изменения, происходящие в транскриптоме, геноме или протеоме отражаются на концентрации метаболитов в биологических жидкостях и тканях, т.е. приводят к изменениям в метаболоме [18]. Комменсальные микроорганизмы являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, которые необходимы для поддержания эпителиального барьера, регулирования клеток врожденного иммунитета и антиген-специфичного адаптивного ответа, опосредованного Т- и В-лимфоцитами [15]. В частности, бутират подавляет индуцированное липополисахаридами производство провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , MCP-1), регулирует дифференцировку Т-клеток [16]. Пропионат может ингибировать передачу сигналов NF-кВ, также снижая уровень провоспалительных цитокинов [20]. В посттрансплантационном периоде у пациентов, развивших РТПХ, наблюдается скучность видового состава ФМ и преобладание условно-патогенной флоры (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*) [21, 22]. Проведение ТФМ в представленном клиническом случае сопровождалось увеличением общей бактериальной массы, вытеснением *Enterobacteriaceae*,

*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и появлением пропионат-продуцирующих бактерий — *Bacteroides*, ростом относительного количества бутират-продуцирующих — *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Rozeburia*. Наряду с изменениями в составе кишечной микробиоты отмечали активацию Т-цитотоксических лимфоцитов, дифференцировку наивных В-лимфоцитов в В-клетки памяти.

Ранняя отмена иммunoисупрессивной терапии привела к развитию РТПХ кишечника, которая сопровождалась потерей кишечного разнообразия и ростом условно-патогенной флоры. По мере разрешения РТПХ состав микробиоты вновь обогатился. Однако примечательно, что восстановление микробиоценоза произошло не к исходной точке, но к донорскому составу. По мере восстановления численности и разнообразия микробиоты одновременно отмечалась дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в Т-цитотоксические лимфоциты, Т-хелперы и В-клетки памяти соответственно.

Помимо продукции короткоцепочечных жирных кислот, ФМ участвует и в метаболизме желчных кислот, модифицируя первичные желчные кислоты, синтезируемые в печени, во вторичные. Желчные кислоты посредством активации специфических рецепторов (наиболее значимые среди них — фарнезоид X FXR и рецепторы, связанные с белком TGR-5) регулируют обмен липидов, глюкозы, синтез желчных кислот в печени [23]. Активация кишечных FXR индуцирует транскрипцию нескольких генов, кодирующих белки, участвующие в защите слизистой оболочки кишечника через плотные контакты.



**Рисунок 6.** Связь между микробиомом, метаболомом и изменениями в иммунной системе

**Figure 6.** Interrelations between microbiome, metabolome, and changes of immune system

Снижение концентрации желчных кислот приводит к синдрому избыточного бактериального роста и повышению бактериальной транслокации в системный кровоток [23, 24].

В данном исследовании наглядно представлена корреляция уровня желчных кислот с общей бактериальной массой. Уровни первичных желчных кислот (гликохолевой и таурохолевой) повышались при обеднении ФМ, что соответствовало периодам до ТФМ и периоду развития острой РТПХ. Обратная картина отмечена в отношении вторичных и третичных желчных кислот (урсодезоксихолевой, деоксихолевой и литохолевой). При повышении продукции вторичных желчных кислот была отмечена динамика Т-клеток (нарастание Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-хелперов).

Таким образом, на основании современных научных представлений становится ясным, что микробиом играет важную роль в поддержании основного пула органических кислот, а значит и гомеостаза иммунной системы человека. На молекулярный профиль метаболома, как и на иммунную систему организма, возможно прямое воздействие как за счет применения медицинских препаратов (метабиотики и иммунотерапия), так и за счет изменения микробиома (рис. 6).

Эта теория лежит в основе создания специальных пробиотиков [24–26]. Однако практика долгосрочного изменения микробиома имеет значительное преимущество перед краткосрочным воздействием

заместительной метаболической или иммунной терапии, так как изменения в этом случае носят транзиторный характер. Кроме того, мы полагаем, что это путь к персонифицированной медицине будущего. Возможно, метод добавления или удаления определенных классов микроорганизмов, даст возможность влиять на отдельные звенья иммунной системы.

## Выводы

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность трансплантации фекальной микробиоты в решении проблем антибиотикорезистентности, деколонизации патогенных микроорганизмов, повышающих риск развития системных инфекций в посттрансплантационном периоде, а совместно с иммуносупрессивной терапией способствует также разрешению явлений реакции «трансплантат против хозяина». Изменения в структуре кишечного микробиома приводят к изменению уровня метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот и желчных кислот) в плазме крови.

Кишечная микробиота при помощи продуктов своего метаболизма способна влиять на иммунные реакции в организме, способствуя активации и дифференцировке лимфоцитов, что может служить частью терапии, направленной на раннюю реконституцию иммунной системы и на профилактику реакции «трансплантат против хозяина» в посттрансплантационном периоде.

## Литература / References

1. Sterling C., Webster J. Harnessing the immune system after allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2020;95(5):529–47. DOI: 10.1002/ajh.25750
2. van Lier Y.F., Davids M., Haverkate N.J.E., de Groot P.F., Donker M.L., Meijer E., et al. Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Sci Transl Med.* 2020;12(556):eaaz8926. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz8926
3. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W., Najima Y., Kuwata G., Sasajima S., et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 2016;128(16):2083–8. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652
4. Aziz M.D., Shah J., Kapoor U., Dimopoulos C., Anand S., Augustine A., et al. Disease risk and GVHD biomarkers can stratify patients for risk of relapse and nonrelapse mortality post hematopoietic cell transplant. *Leukemia.* 2020;34(7):1898–906. DOI: 10.1038/s41375-020-0726-z
5. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157–67. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X
6. Mao D., Jiang Q., Sun Y., Mao Y., Guo L., Zhang Y., et al. Treatment of intestinal graft-versus-host disease with unrelated donor fecal microbiota transplantation capsules: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(38):e22129. DOI: 10.1097/MD.0000000000022129
7. Zama D., Bossù G., Leardini D., Muratore E., Biagi E., Prete A., et al. Insights into the role of intestinal microbiota in hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620719896961. DOI: 10.1177/2040620719896961
8. Schwabkey Z.I., Jenq R.R. Microbiome anomalies in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Annu Rev Med.* 2020;71:137–48. DOI: 10.1146/annurev-med-052918-122440
9. DuPont H.L., Jiang Z.D., DuPont A.W., Utay N.S. Abnormal intestinal microbiome in medical disorders and potential reversibility by fecal microbiota transplantation. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):741–56. DOI: 10.1007/s10620-020-06102-y
10. Голошапов О.В., Кучер М.А., Суворова М.А., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Швецов А.Н. и др. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом трансплантации фекальной микробиоты у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Инфекционные болезни.* 2017;15(3):65–74. [Goloschapov O.V., Kucher M.A., Suvorova M.A., Klement'eva R.V., Scherbakov A.A., Shvetsov A.N., et al. A first experience of therapy of multi-resistant infectious complications associated with *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumoniae*, using a method of fecal microbiota transplantation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infectious diseases.* 2017;15(3):65–74. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-65-74
11. Bilinski J., Grzesiowski P., Sorensen N., Madry K., Muszynski J., Robak K., et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: Results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):364–70. DOI: 10.1093/cid/cix252

12. Battipaglia G., Malard F., Rubio M.T., Ruggeri A., Mamez A.C., Brissot E., et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*. 2019;104(8):1682–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.198549

13. Shogbesan O., Poudel D.R., Victor S., Jehangir A., Fadahunsi O., Shogbesan G., et al. Systematic review of the efficacy and safety of fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1394379. DOI: 10.1155/2018/1394379

14. Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станиевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):43–54. [Goloschapov O.V., Chukhlovin A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: Methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(7):43–54. (In Russ.)]. DOI: 10.2642/00403660.2020.07.000773

15. Kim C.H. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology*. 2018;154(2):220–9. DOI: 10.1111/imm.12930

16. Caciato S., Loda M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1346(1):57–62. DOI: 10.1111/nyas.12775

17. Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics – a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta*. 2010;659(1–2):23–33. DOI: 10.1016/j.aca.2009.11.042

18. Stringer K.A., McKay R.T., Karnovsky A., Quémérais B., Lacy P. Metabolomics and its application to acute lung diseases. *Front Immunol*. 2016;7:44. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00044

19. Комрова А.Д., Шишкин А.Н., Воропаева Л.С., Лавренова Н.С., Слепых Л.А., Лукашенко М.В. и др. Гендерная оценка микробиома кишечника у больных с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;194(10):91–9. [Komrova A.D., Shishkin A.N., Voropaeva L.S., Lavrenova N.S., Slepikh L.A., Lukashenko M.V., et al. Gender assessment of the gut microbiome in obese patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10):91–9. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-91-99

20. Phillips R. Rheumatoid arthritis: Microbiome reflects status of RA and response to therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(9):502. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.109

21. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A., Littmann E.R., Morjaria S., Ling L., et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174–82. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725

22. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsucker C., Koestler J., Peter K., et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):640–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.030

23. Stanimirov B., Stankov K., Mikov M. Bile acid signaling through farnesoid X and TGR5 receptors in hepatobiliary and intestinal diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(1):18–33. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60307-6

24. Martinez-Augustin O., Sanchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(37):5630–40. DOI: 10.3748/wjg.14.5630

25. Aw W., Fukuda S. An integrated outlook on the metagenome and metabolome of intestinal diseases. *Diseases*. 2015;3(4):341–59. DOI: 10.3390/diseases3040341

26. O'Connell T.M. The application of metabolomics to probiotic and prebiotic interventions in human clinical studies. *Metabolites*. 2020;10(3):120. DOI: 10.3390/metabo10030120

## Сведения об авторах

**Голощапов Олег Валерьевич\*** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: golocht@yandex.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

**Бейнарович Анастасия Викторовна** — врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: beynarovichn@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2952-5132>

**Чухловин Алексей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

## Information about the authors

**Oleg V. Goloschapov\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Unit No. 3, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: golocht@yandex.ru  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

**Anastasia V. Beynarovich** — Clinical Hematologist, Department of Adult Bone Marrow Transplantation, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: beynarovichn@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2952-5132>

**Alexey B. Chukhlovin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Transplantology Laboratory, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Teaching Assistant at the Department

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: alexei.chukh@mail.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-4378>

**Клементьева Руслана Викторовна** — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: klementeva85@mail.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-4106>

**Шербаков Александр Александрович** — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: xihmrax@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

**Бакин Евгений Александрович** — кандидат технических наук, старший научный сотрудник отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: eugene.bakin@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

**Голубовская Ирина Константиновна** — кандидат медицинских наук, врач-гематолог поликлинического отделения с дневным стационаром для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dr.irinagolubovskaya@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>

**Венцловайте Наталья Дмитриевна** — младший научный сотрудник научно-исследовательского клинического отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени у детей, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: ventslovayte.nd@mail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9793-8358>

**Юдинцева Олеся Сергеевна** — врач-гематолог, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: olesyayudintceva@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-9860>

of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: alexei.chukh@mail.ru;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-4378>

**Ruslana V. Klementeva** — Anesthesiologist-Resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: klementeva85@mail.ru;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-4106>

**Alexander A. Shcherbakov** — Anesthesiologist-Resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: xihmrax@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

**Evgeny A. Bakin** — Cand. Sci. (Techn.), Senior Researcher, Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Adolescents and Adults, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: eugene.bakin@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

**Irina K. Golubovskaya** — Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Outpatient Department with Day Hospital for Adults, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: dr.iranagolubovskaya@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>

**Natalia D. Ventslovayte** — Junior Researcher, Research Clinical Department of Viral Hepatitis and Liver Diseases in Children, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency.  
Contact information: ventslovayte.nd@mail.com;  
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9793-8358>

**Olesya S. Yudintseva** — Clinical Hematologist, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: olesyayudintceva@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-9860>

**Горчакова Маргарита Валерьевна** — биолог лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: rita.gorchakova@gmail.com; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0002-4780-2778

**Карев Вадим Евгеньевич** — заведующий научно-исследовательским клиническим отделом тканевых и патоморфологических методов исследования, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0002-7972-1286

**Кучер Максим Анатольевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: doctorkucher@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-6114-3214

**Суворова Мария Александровна** — кандидат биологических наук, генеральный директор Научно-исследовательской лаборатории, ООО «Эксплана». Контактная информация: maria\_suvorova@mail.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., 426. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0002-6292-0385

**Светкина Екатерина Владимировна** — врач клинической лабораторной диагностики отдела лабораторной диагностики, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. Контактная информация: svetkina.evl@gmail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-9540-5980

**Родионов Геннадий Георгиевич** — доктор медицинский наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела бионидикации, «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. Контактная информация: rodgengeor@yandex.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-6237-7848

**Гостев Владимир Валерьевич** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Margarita V. Gorchakova** — Biologist of the Laboratory of Clinical Immunology and Molecular Diagnostics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Contact information: rita.gorchakova@gmail.com; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0002-4780-2778

**Vadim E. Karev** — Head of the Research Clinical Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency. Contact information: vadimkarev@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0002-7972-1286

**Maxim A. Kucher** — Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical Nutrition Department, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusion and Transplantology with a course in Pediatric Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Contact information: doctorkucher@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-6114-3214

**Mariia A. Suvorova** — Cand. Sci. (Biol.), Director General of the Explana Research Laboratory. Contact information: maria\_suvorova@mail.ru; 197022, Saint Petersburg, Kamennoostrovsky Ave, 42B. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0002-6292-0385

**Ekaterina V. Svetkina** — Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Laboratory Diagnostics Department, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. Contact information: svetkina.evl@gmail.ru; 194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 4/2. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-9540-5980

**Gennadij G. Rodionov** — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher, Head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring of the Research Department of Bioindication, The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters. Contact information: rodgengeor@yandex.ru; 194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 4/2. ORCID: <https://orcid.org/> ORCID: 0000-0001-6237-7848

**Vladimir V. Gostev** — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor at the Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Контактная информация: guestvv11@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-8089>

**Сидоренко Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: sidorserg@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

**Моисеев Иван Сергеевич** — доктор медицинских наук, заместитель директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: moisiv@mail.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

**Кулагин Александр Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kulagingem@rambler.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Contact information: guestvv11@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-8089>

**Sergey V. Sidorenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Professor of the Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: sidorserg@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

**Ivan S. Moiseev** — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: moisiv@mail.ru;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

**Alexander D. Kulagin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: kulagingem@rambler.ru;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Поступила: 19.04.2024 Принята: 02.07.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 19.04.2024 Accepted: 02.07.2024 Published: 31.10.2024



# Basic Molecular Biology, Metabolic and Immunological Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation

Oleg V. Goloshchapov<sup>1\*</sup>, Anastasia V. Beynarovich<sup>1</sup>, Alexey B. Chukhlovin<sup>1</sup>, Ruslana V. Klementeva<sup>1</sup>, Alexander A. Shcherbakov<sup>1</sup>, Evgeny A. Bakin<sup>1</sup>, Irina K. Golubovskaya<sup>1</sup>, Natalia D. Ventslovayte<sup>2</sup>, Olesya S. Yudintseva<sup>1</sup>, Margarita V. Gorchakova<sup>1</sup>, Vadim E. Karev<sup>2</sup>, Maxim A. Kucher<sup>1</sup>, Mariia A. Suvorova<sup>3</sup>, Ekaterina V. Svetkina<sup>4</sup>, Gennadij G. Rodionov<sup>4</sup>, Vladimir V. Gostev<sup>2,5</sup>, Sergey V. Sidorenko<sup>2,5</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Explana Research Laboratory, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters

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

**Aim:** demonstration of basic molecular biological, metabolic and immunological effects of fecal microbiota transplantation (FMT), on the example of a rare case of acute graft-versus-host disease (GVHD) with intestinal damage in a patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

**Materials and methods.** To monitor the basic effects of FMT, we performed targeted DNA sequencing of 16S rRNA gene (V3–V4) using MiSeq platform as well as multiplex real-time PCR, MS/gas chromatography technique, immunophenotyping of blood lymphocytes, histological and immunohistochemical techniques.

**Clinical case.** A 40-year-old female patient diagnosed with myelodysplastic syndrome, with a history of two unsuccessful allo-HSCTs due to graft failure, underwent the third haploidentical HSCT (haplo-HSCT) from her father as 'salvage' therapy. Due to early viral/bacterial colitis post-transplant associated with a multidrug-resistant strain of *K. pneumoniae* and herpes virus type 6, FMT was performed on days 46 and 47 after allo-HSCT. Complete resolution of the enteropathy symptoms was noted following FMT. However, immunosuppressive therapy was canceled on D+106 after haplo-HSCT due to the detection of minimal residual disease causing development of the 'overlap'-type GVHD with damage skin lesions grade 4, and intestinal mucous membranes grade 3. This complication required resumption and subsequent intensification of immunosuppressive therapy with complete resolution of GVHD symptoms.

Following FMT treatment, the patient showed complete resolution of clinical colitis symptoms. According to results of 16S rRNA sequencing, the species-specific diversity of fecal microbiota increased significantly, along with decreased relative contents of opportunistic bacteria (*Klebsiella*, *Enterococcus*, *Streptococcus* genera). A significant growth was revealed for commensal *Bacteroidota*, and re-emergence of *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*. Acute gastrointestinal GVHD promoted by tacrolimus withdrawal was associated with repeated depletion of intestinal microbiota. Upon resolution of GVHD and resumed immunosuppression, increased microbiota diversity (Shannon index) was again recorded, and the parameters of patient's fecal microbiota reached the donor values. The microbiota shifts at all clinical stages (before and after FMT, at the peak of acute intestinal GVHD and intensive immunosuppressive therapy) showed some relations with metabolism of bile and fatty acids in blood plasma and immune parameters.

**Conclusions.** FMT may be a component of complex therapy aimed at early reconstitution of immune system and organic acid metabolism in patients after allo-HSCT. The composition of fecal microbiota, metabolic profile and spectrum of lymphocyte subpopulations may be markers for monitoring complex rehabilitation after allo-HSCT.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, metabolome, bile acids, lymphocyte subpopulation

**Funding:** data analysis was supported by the grants from Russian Foundation for Fundamental Studies No. 20-315-90083.

**Conflict of interests:** Evgenyi A. Bakin performed the study at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). Currently, Evgenyi A. Bakin is a staff member at the CytoReason Company (Tel-Aviv, Israel). Natalia D. Venclovaite performed the study at the R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology,

Hematology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia). Currently Natalia D. Venctslovayte is a staff member of the German Medical Center (Russia). Other authors did not declare any conflicts of interest.

**Acknowledgement:** the authors are much appreciative to Olga A. Prokofieva and Svetlana V. Zharavina whose organizational efforts sufficiently promoted the study.

**For citation:** Goloshchapov O.V., Beynarovich A.V., Chukhlovin A.B., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., Bakin E.A., Golubovskaya I.K., Ventslovayte N.D., Yudintseva O.S., Gorchakova M.V., Karev V.E., Kucher M.A., Suvorova M.A., Svetkina E.V., Rodionov G.G., Gostev V.V., Sidorenko S.V., Moiseev I.S., Kulagin A.D. Basic Molecular Biology, Metabolic and Immunological Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):59–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-59-74>

## Основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические механизмы трансплантации фекальной микробиоты

О.В. Голощапов<sup>1\*</sup>, А.В. Бейнарович<sup>1</sup>, А.Б. Чухловин<sup>1</sup>, Р.В. Клементьева<sup>1</sup>, А.А. Щербаков<sup>1</sup>, Е.А. Бакин<sup>1</sup>, И.К. Голубовская<sup>1</sup>, Н.Д. Венцловайт<sup>2</sup>, О.С. Юдинцева<sup>1</sup>, М.В. Горчакова<sup>1</sup>, В.Е. Карев<sup>2</sup>, М.А. Кучер<sup>1</sup>, М.А. Суворова<sup>3</sup>, Е.В. Светкина<sup>4</sup>, Г.Г. Родионов<sup>4</sup>, В.В. Гостев<sup>2,5</sup>, С.В. Сидоренко<sup>2,5</sup>, И.С. Моисеев<sup>1</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательская лаборатория «Explana», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

**Цель представления клинического наблюдения:** продемонстрировать основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические эффекты трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) на примере редкого случая развития острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника (РТПХ ЖКТ) у пациентки после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

**Материалы и методы.** Для оценки основных, известных механизмов ТФМ было использовано таргетное секвенирование фрагментов V3–V4 участка гена 16S rPHK на платформе MiSeq (16s секвенирования), мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, хромато-масс-спектрометрия, иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов, гистологический и иммуногистохимический методы исследования.

**Клинический случай.** Пациентке 40 лет с диагнозом «миелодиспластический синдром», анамнезом двух неуспешных алло-ТГСК в связи с неприживлением трансплантата в качестве «терапии спасения» была выполнена третья гаплоидентичная ТГСК от отца. В связи с развитием в раннем посттрансплантационном периоде вирусно-бактериального колита (ассоциированного с полирезистентным штаммом *K. pneumoniae* и вирусом герпеса 6-го типа) на 46–47-е сутки после алло-ТГСК была выполнена ТФМ. После проведенной процедуры отмечалось полное разрешение симптомов энтеропатии. Однако на Д+106 после гаплоидентичной ТГСК в связи с детекцией минимальной остаточной болезни была отменена иммуносупрессивная терапия, что привело к развитию РТПХ по типу overlap-синдрома с поражением кожи 4-й степени, слизистых оболочек кишечника 3-й степени. Это потребовало возобновления и в последующем усиления иммуносупрессивной терапии, на фоне чего отмечалось полное разрешение симптомов РТПХ.

После выполнения ТФМ у пациентки отмечено полное разрешение клинических симптомов вирусно-бактериального колита. По результатам 16s секвенирования, значимо возросло видовое разнообразие фекальной микробиоты, выявлено уменьшение относительного количества условно-патогенных бактерий (род *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Streptococcus*), уверенный рост комменсальных микроорганизмов: *Bacteroides*, появление родов *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Rozeburia*. Развитие острой РТПХ ЖКТ, спровоцированной отменой такролимуса, способствовало повторному эпизоду обеднения микробиоты кишечника. По мере разрешения симптомов РТПХ на фоне возобновления иммуносупрессии был вновь зафиксирован рост индекса Шеннона, а состав фекальной микробиоты пациентки приблизился к таковому у донора. Состав микробиоты на всех клинических этапах — до и после ТФМ, в период максимальной манифестации симптомов острой РТПХ кишечника, усиления иммуносупрессивной терапии — оказывал влияние на метаболизм желчных, жирных кислот плазмы крови и на показатели иммунной системы.

**Выводы.** ТФМ может быть частью терапии, направленной на раннюю реконституцию иммунной системы и обмена органических кислот, у пациентов после алло-ТГСК. Состав фекальной микробиоты, метаболический профиль и спектр субпопуляции лимфоцитов могут быть маркерами контроля комплексной реабилитации после алло-ТГСК.

**Ключевые слова:** трансплантация фекальной микробиоты, реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, метаболом, желчные кислоты, субпопуляция лимфоцитов

**Финансирование:** анализ результатов выполнен при поддержке гранта РФФИ № 20-315-90083.

**Конфликт интересов:** Бакин Е.А. работал над исследованием, когда был сотрудником НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия). В настоящее время Бакин Е.А. — сотрудник компании CytoReason (Тель-Авив, Израиль). Венцловайте Н.Д. работала над исследованием, когда была сотрудником НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. академика И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия). В настоящее время Венцловайте Н.Д. — сотрудник компании ООО «Немецкий Медицинский Центр» (Россия). Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность:** авторы выражают благодарность Прокофьеву Ольге Анатольевне, Жаравиной Светлане Васильевне за организационную работу при проведении исследования.

**Для цитирования:** Голощапов О.В., Бейнарович А.В., Чухловин А.Б., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Бакин Е.А., Голубовская И.К., Венцловайте Н.Д., Юдинцева О.С., Горчакова М.В., Карев В.Е., Кучер М.А., Суворова М.А., Светкина Е.В., Родионов Г.Г., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д. Основные молекулярно-биологические, метаболические и иммунологические механизмы трансплантации фекальной микробиоты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):59–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-59-74>

## Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the most effective treatment for most hematopoietic malignancies [1–3]. A graft-versus-tumor response is among the main effects of allo-HSCT. It is caused by recognition of histocompatibility antigens on the recipient's malignant cells followed by their destruction by T lymphocytes of donor origin [1, 4]. However, activated T-lymphocytes are able to recognize the same antigens on normal cells of the recipient tissue, leading in turn to the development of a graft-versus-host disease (GVHD) [1].

Relapses of the underlying disease occur in approximately 25 % of patients after allo-HSCT [4]. Predictors of post-transplant relapse may include detection of minimal residual disease and/or reduction in donor chimerism, which often requires reduction or even complete discontinuation of immunosuppressive therapy. It is known that such tactics can induce the development of GVHD [4, 5].

Involvement of gastrointestinal tract is the most severe and difficult-to-cure manifestations of acute GVHD [6]. To date, a correlation is shown between altered composition of fecal microbiota (FM) and GVHD development [7]. Allo-HSCT and accompanying therapy (conditioning regimen, antibacterial therapy and low-microbial diet) have a significant negative impact on the composition and species diversity of FM [8]. Reduced contents of the main phyla of commensal bacteria, such as *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota*, leads to excessive colonization of intestinal tract with

opportunistic pathogens such as *Proteobacterota* (*Gammaproteobacteria*), certain *Bacillota* genera (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., etc.). These bacteria induce production of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6), leading to activation of T lymphocytes and development of acute GVHD of the gastrointestinal tract [3, 6, 7, 9].

Over recent years, fecal microbiota transplantation (FMT) was established as an effective strategy to correct the intestinal biocenosis in many gastrointestinal diseases and an approach to biological decolonization of antibiotic-resistant strains [10–12], with proven effectiveness and safety in the cohorts of immunocompromised patients [13], including those with acute gastrointestinal GVHD and overlap syndrome [2, 14].

The results of recent studies have demonstrated the role of FM in regulation of gene expression, modulation of immune and metabolic processes in the whole body [15–18]. Commensal bacteria from gut microbiota produce short-chain fatty acids, bile acids, amino acids, which interact with specific receptors, such as TLR, NLR, G-protein receptors (GPR43, 41, 109A), FXR, which are involved in regulation of immunity and metabolism in the human host [15].

The presented clinical case demonstrates for the first time distinct changes in gut microbiota composition, certain dynamics of cellular and humoral immune response, shifts in bile and unsaturated fatty contents at all stages of treatment for acute gastrointestinal GVHD in a patient after allo-HSCT.

## Materials and methods

Fecal samples were collected at 15 time-points: before FMT, on days +1 after allo-HSCT (D+1), days +3, +8, +16, +30, +45, +60, +70, +75, +105, +120, +140, +200, and +260 after FMT. Bacterial composition and biodiversity of FM were assessed by means of targeted DNA sequencing of 16S rRNA gene (V3–V4 fragments) performed on the MiSeq platform (“Illumina”, USA) in accordance with the standard protocol 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (“Illumina”, USA). The V3–V4 fragment amplification was carried out using Phusion High-Fidelity DNA Polymerase (“Thermo Fischer Scientific”, USA) with proofreading activity. Nextera XT Index Kit (“Illumina”, USA) was used to multiplex DNA libraries. Sequencing was performed using 600-cycle MiSeq Reagent Kit v3 (“Illumina”, USA) to obtain paired reads of 300 nucleotides long. Quality control of NGS performed for each sample included the following parameters: at least 50,000 sequence reads per sample; the optimal number of high-quality reads with a Q30 value of more than 60 %; absence of chimeric sequences and overrepresented sequences.

To evaluate total bacterial mass in the FM samples, the real-time multiplex PCR technique was used with a commercial test system “Kolonoflor-16” (OOO “Alfalab”, Russia) [19].

Chromato-mass spectrometry (MS) was used to determine concentrations of bile acids in blood plasma. The MS studies were performed at the “Agilent 1200” high-performance liquid chromatograph with an “Agilent 6460” triple quadrupole (“Agilent Technologies”, USA). Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) have been quantified with “Agilent 7890” gas chromatograph with a mass-selective detector (“Agilent Technologies”, USA).

Immunophenotyping of lymphocyte subpopulations was performed on a “Cytomics FC500” flow cytometer (“Beckman Coulter”, USA).

Histological and immunohistochemical studies of sections, embedded in paraffin tissue samples, were carried out using standard techniques. Routine hematoxylin and eosin staining of sections and immunohistochemical determination of CD3 expression in the tissue were used.

This study was approved by the local ethics committee of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Protocol No. 192 of January 30, 2017.

## Clinical case

Patient K., 40 -years-old woman, was diagnosed in 2007 with acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with severe hemolytic crises. Therapy with

cyclosporine and eculizumab was carried out for 10 months resulting in stable clinical and laboratory remission which lasted 10 years.

In 2017, blood counts revealed two-lineage cytopenia (grade 2 thrombocytopenia, grade 1 anemia). Trehpene biopsy revealed myelodysplastic syndrome, refractory anemia with excess blast-II (RAEB II) was diagnosed.

Two courses of therapy with hypomethylating agents resulted into stabilization of the disease.

In April 2018, the patient underwent allo-HSCT from a completely HLA-matched donor found in the international registry. Complete clinical and hematological remission was achieved, with restoration of donor-type hematopoiesis. However, a decrease in donor chimerism to 80–89 % was observed at early terms after allo-HSCT thus requiring early withdrawal of immunosuppressive therapy (since D+64), administration of hypomethylating agents, and the infusion of donor lymphocytes. However, at the control restaging (D+100), monosomy of chromosome 7 and a decrease in donor chimerism to 20–30 % were revealed, and graft rejection was detected due to relapse of the disease. Therefore, a decision was made to perform a repeated HSCT from the same donor. However, after second transplant (August 2018), hematopoiesis was restored with recipient cells (donor cell ratio < 3 %, monosomy of chromosome 7 in 100 % of metaphases) thus confirming primary non-engraftment.

Due to recovery of the own patient’s hematopoiesis, absence of “graft versus leukemia” effect, and persistence of primary malignant disease, a decision was made to perform haploidentical HSCT from her father as a part of “salvage therapy” strategy.

After the third haploidentical HSCT, the post-transplant period proceeded as follows:

– **D+3 to D+7**, after allo-HSCT, – grade 3 cytokine release syndrome has been developed (febrile fever, cytolysis, maculopapular skin rash). Therefore, therapy with ruxolitinib was started at a dose of 10 mg/day followed by resolution of skin rashes; ruxolitinib was discontinued on D+29.

– **D+15** – engraftment of the transplant, clinical and hematological remission of underlying disease, donor chimerism of 95–97 % were registered.

– **D+25** – development of diarrhea up to 7 times daily, 1300 mL/day, without pathological admixtures. Stool bacteriology showed high levels ( $10^8$  CFU/mL) of pathogenic *K. pneumoniae* which was resistant to most groups of antibacterial drugs (penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems). Therefore, a decision was made to carry out pharmacological decontamination with oral amikacin

(1000 mg/day) added to the therapy protocol. Intact mucosal surface was seen at fibrocolonoscopy. Histomorphological study of intestinal walls revealed mild stromal fibrosis and minimal reactive changes of glandular epithelium (Fig. 1, a). DNA PCR assay of colonic mucosa lysate showed human herpes virus type 6 (HHV6). Therefore, viral colitis was diagnosed, and ganciclovir (10 mg/kg/day) was added to therapy.

– **D+31** – positive changes were observed in the course of antibacterial and antiviral therapy, i.e., decreased frequency of stools (3 times and 300 mL/day). However, despite the therapy, bacteriological tests of feces, urine and throat swabs still revealed the multi-resistant strain of *K. pneumoniae*. In view of persisting enteropathy, biological decolonization of *K. pneumoniae* was decided by means of fecal microbiota transplantation (FMT).

– **D+46 and D+47** after haploidentical HSCT – FMT was performed from a healthy unrelated donor. The patient took 15 capsules of frozen FM daily on two subsequent days. The total mass of fecal transplant was 22 g. Before signing the informed consent, all the benefits, disadvantages and side effects of the FMT method were explained to the patient. The protocols for examining the fecal transplant donor, preparing capsules with frozen FM, and the protocol for taking capsules with FM were described in previous publications [10, 14].

– **D+49–57 (D+3–11 after FMT)** – positive dynamics manifested as a decreased stool frequency and volume. On D+8 after FMT, formed stool twice a day was detected.

– **D+106 (D+60 post-FMT)** – molecular genetic study of bone marrow aspirate has confirmed a complete donor chimerism (> 97 %). However, minimal residual disease (+2.3 %) was diagnosed, thus making us cancel immunosuppressive therapy with tacrolimus.

– **D+114 (D+68 post-FMT)** – the patient was diagnosed with severe GVHD with skin lesions grade 4, intestinal mucous membranes lesions grade 3. Therefore, tacrolimus administration was resumed at a dose of 1 mg/day.

– **D+119 (D+73 post-FMT)** – negative dynamics manifested as increased diarrhea (watery mucous stools up to 17 times/day, at a volume of 500 mL/day). Repeated colonoscopy and fibrogastroduodenoscopy showed pathological changes in the biopsy materials represented by extensive lymphocytic (CD3<sup>+</sup>) infiltration of the mucous stroma and epithelial lining of the glands (Fig. 1d) with visible foci of lumpy nuclear destruction in apoptotic epithelial cells, subtotal or total decay of some mucous glands (Fig. 1c, e, f). Glucocorticoids

(methylprednisolone 2 mg/day and ruxolitinib 15 mg/day) were added to therapy.

– **D+153 (D+105 post-FMT)** – positive dynamics manifesting as decreased frequency and volume of stool, decrease of fecal calprotectin levels (from 774 µg/g on D+90 after FMT to 56 µg/g on D+120 after FMT). Repeated fibrogastroduodenoscopy and fibrocolonoscopy were performed. The results of biopsy histology showed pathological changes in the colon mucosa characterized by focal scanty lymphocytic intraepithelial infiltration and focal nuclear destruction of epithelial cells, however without visible gland destruction having been interpreted as mild acute GVHD (Fig. 1b).

– **D+244 (D+190 post-FMT)** there are no clinical signs of overlap syndrome at skin, mucous membranes, or intestines; formed stool once a day. The appetite is satisfactory, weight gain – 5.5 kg (the weight loss was 20 % during previous overlap syndrome, with minimum weight of 40 kg).

– **D+304 (D+260 post-FMT)** – the patient remains in stable clinical and hematological remission. There are no signs of intestinal GVHD. The complete follow-up period for the patient exceeds 5 years.

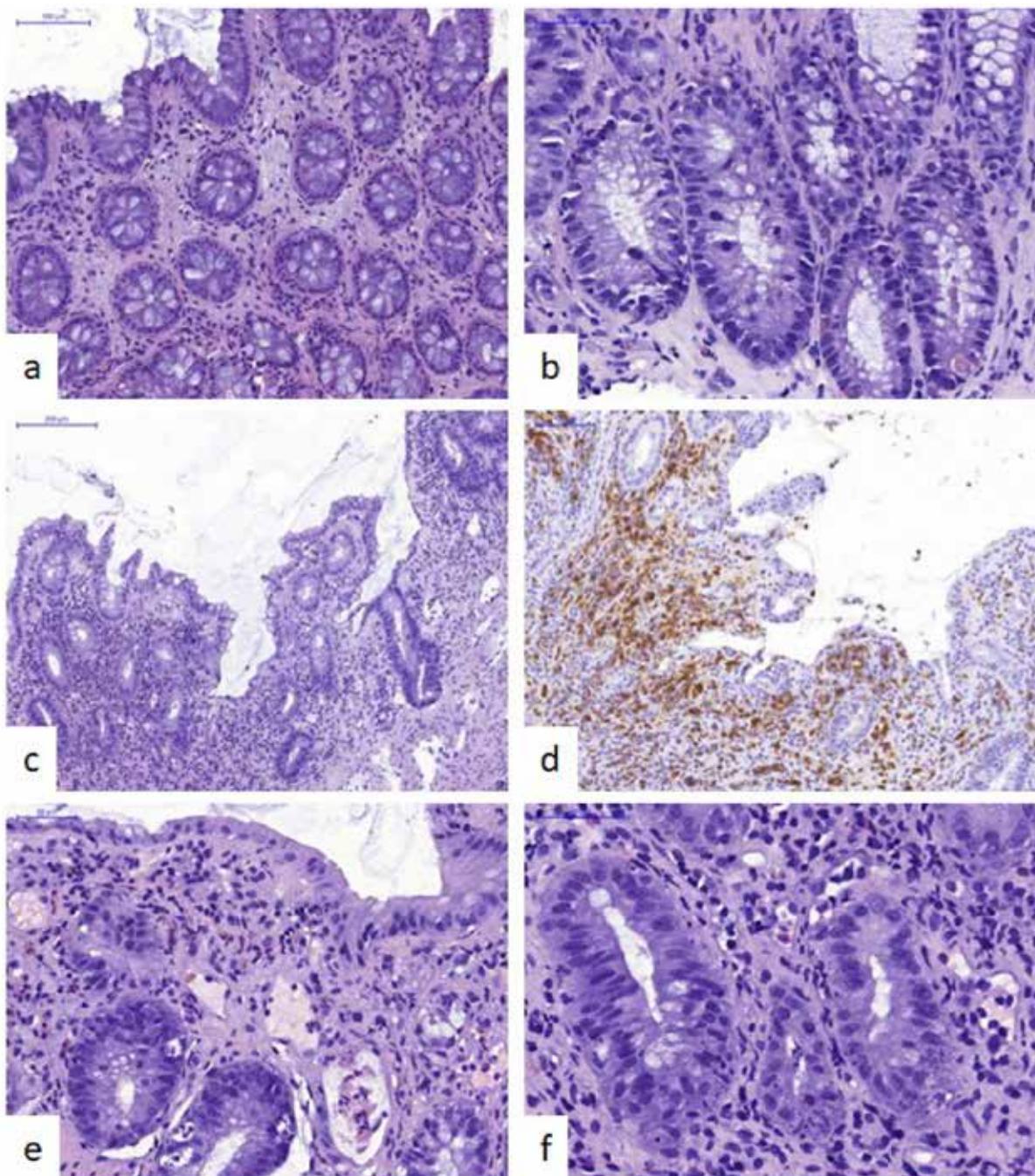
## Results

### Dynamics of fecal microbiota during FMT and therapy of intestinal GVHD

After FMT, an increase in the total bacterial mass was observed from  $1.0 \times 10^9$  to  $7.0 \times 10^{11}$  CFU/g, reached maximum values of  $1.0 \times 10^{13}$  CFU/g at D+70 after FMT (Fig. 2d). Along with the increase in total bacterial number, the species diversity of intestinal microbiota was also enlarged, with Shannon index increased from 2.0 to 3.6 within 3 days after FMT procedure (Fig. 2c).

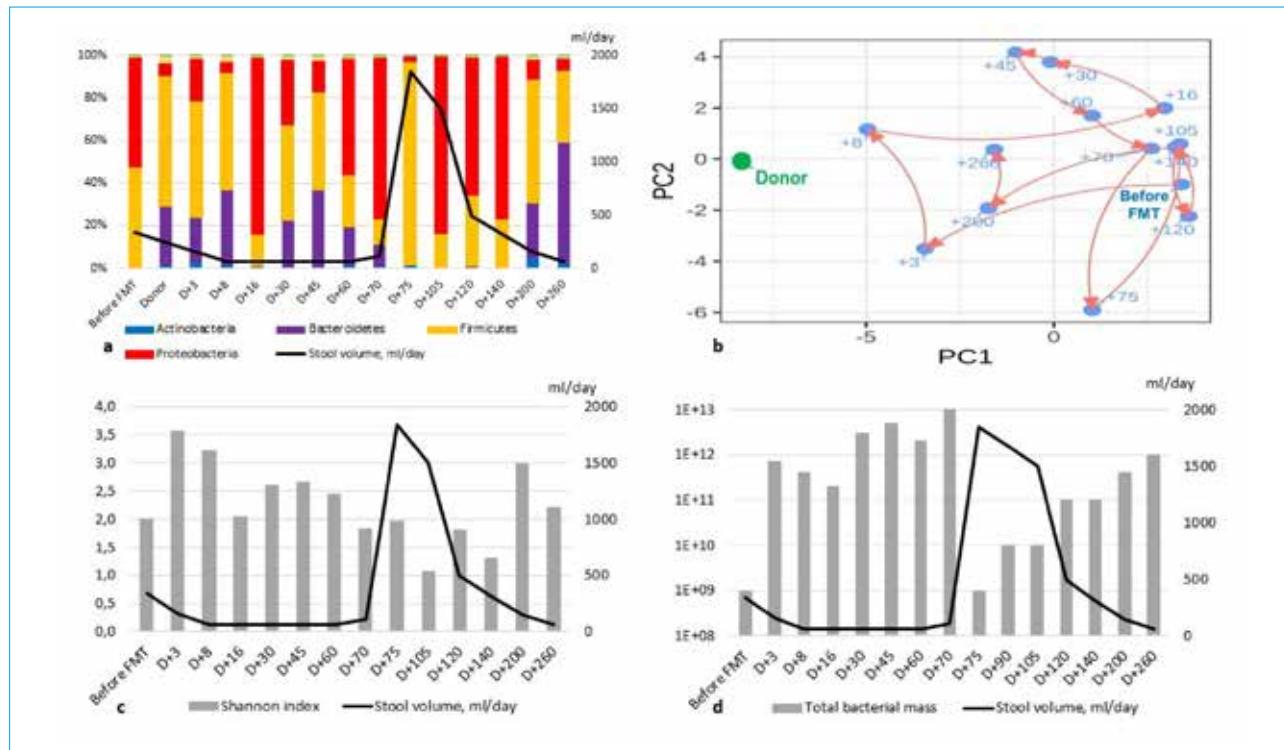
The patient's microbiota before FMT was mainly represented by bacterial *Proteobacterota* (51.4 %) and *Firmicutes* (47.1 %) (Fig. 2a). In particular, the opportunistic microorganisms belonged to the following genera: *Klebsiella* (43.9 %), *Enterococcus* (16.4 %), *Streptococcus* (23.6 %), *Lactobacillus* (2.5 %), *Enterobacter* (0.6 %). On the contrary, the donor microbiota was enriched by anaerobic phyla, e.g., *Bacteroidota* (27.7 %), *Bacillota* (60.9 %), *Aktinomycetota* (1.2 %).

From D+3 to D+70 after FMT, the patient's FM was gradually dominated by *Firmicutes* (11.7–55.2 %), *Bacteroides* (10.4–36.3 %), *Actinomycetota* (0.3–2.8 %), with increase in *Faecalibacterium* (up to 29.4 %), *Blautia* (up to 7.8 %), *Roseburia* (up to 9.5 %) (Fig. 3a–d). The presence of *Enterobacter*, *Enterococcus*,



**Figure 1.** Morphological changes of colonic mucosa membranes at different stages of therapy: a – non-specific reactive changes of mucous membrane on D+25; b – mild GVHD pattern without destruction of mucous glands on D+153; c–f – severe GVHD pattern with massive intraepithelial lymphocytic infiltration and reduction/destruction of glands in the lamina propria of the mucous membrane on D+119; hematoxylin and eosin staining – a, b, c, e, f; immunohistochemical examination for CD3 – d; scale bars are shown in the pictures

**Рисунок 1.** Морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки на всех этапах терапии: а – неспецифические реактивные изменения слизистой оболочки на Д+25; б – слабо выраженная РТПХ без деструкции желез слизистой оболочки на Д+153; в–г – тяжелая РТПХ с выраженной внутриэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией и снижением/деструкцией желез в собственной пластинке слизистой оболочки на Д+119; окраска гематоксилином и эозином – а, б, в, г, и иммуногистохимическое исследование (CD3) – д; увеличение отражено на изображениях в виде мерной шкалы



**Figure 2.** a – relative content of individual bacterial phyla (abscissa – time after FMT, days); b – recipient microbiota profile; c – Shannon species diversity index; d – dynamics of total bacterial mass ( $\log_{10}$  CFU/g); for c and d: abscissa – time after FMT, days; ordinate – microbiota parameters (left axis), stool volume (right axis)

**Рисунок 2.** а – относительное содержание отдельных типов бактерий (по оси абсцисс – сроки после ТФМ, дни); б – профиль микробиоты реципиента; в – индекс видового разнообразия Шеннона; г – динамика общей бактериальной массы ( $\log_{10}$  КОЕ/г); для в и г: по оси абсцисс – сроки после ТФМ, дни; по оси ординат – параметры микробиоты (левая ось), объем стула (правая ось)

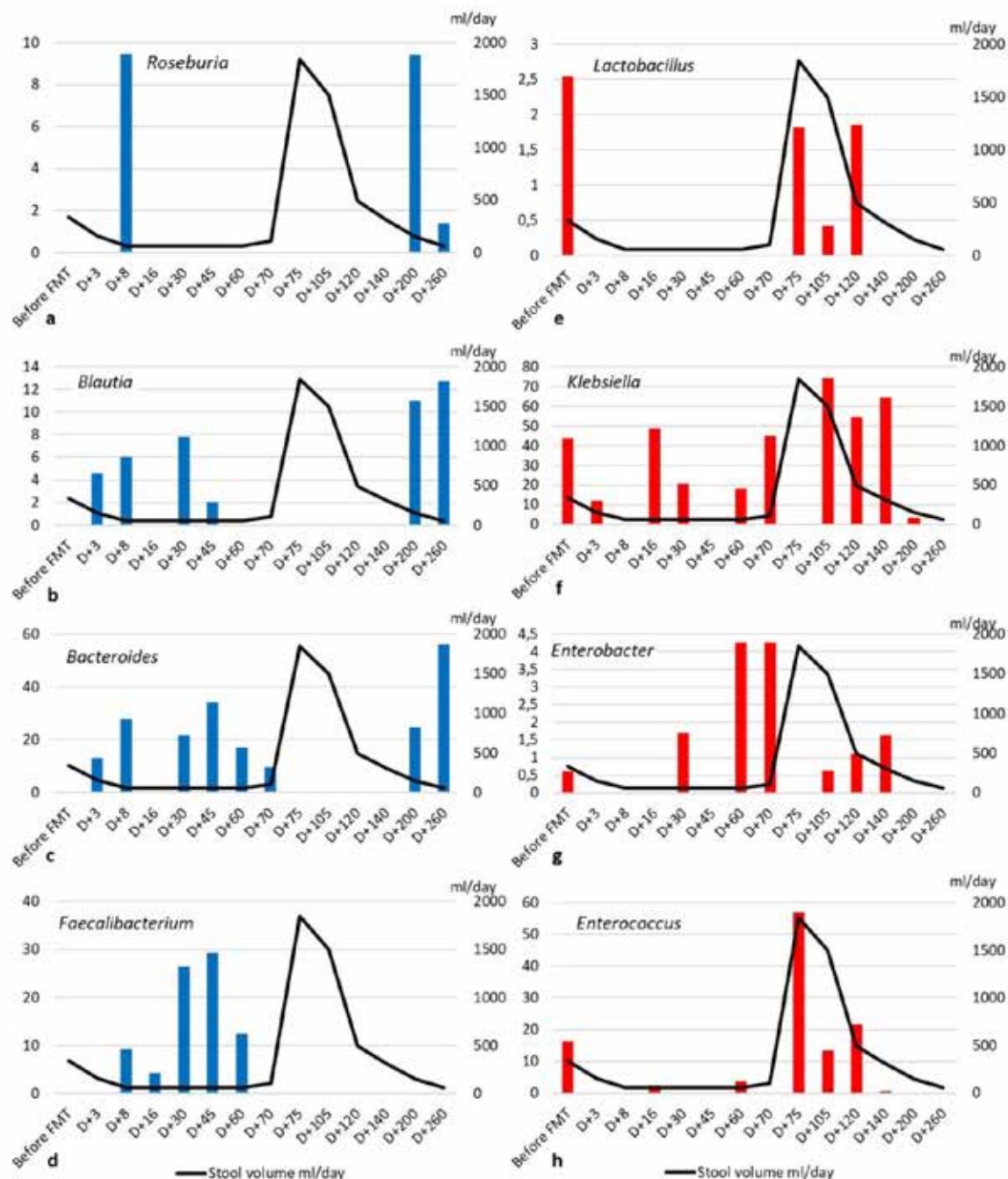
*Klebsiella*, and *Lactobacillus* genera has been reduced significantly (Fig. 3e–h). Composition of the recipient's microbiota was nearly close to the donor values on days 3–8 after FMT (Fig. 2b).

Early after withdrawal of immunosuppressive therapy, the patient developed acute GVHD of gastrointestinal tract (at D+75 after FMT), followed by a sharp decrease in total bacterial mass to pre-transplant values ( $1.0 \times 10^9$  CFU/g) and depletion of microbiota diversity on species level (Shannon index decreased to 2.0) (Fig. 2c, d). The differences between microbiota composition of donor and recipient were maximal on days +70 to +140 after FMT (Fig. 2b). We observed a repeated increase in *Proteobacterota* (up to 83 % on D+105 after FMT) (Fig. 2a), an increased proportion of *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Lactobacillus* (Fig. 3e–h). The level of *Bacteroidota* decreased from 10.5 to 0.3 %, the number of *Bacillota* genera (*Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*) decreased (Fig. 3a–d). A similar microbiota profile was maintained until D+140 post-FMT. Upon recovery from acute gastrointestinal GVHD, the Shannon index showed

an increase to 3.0 (Fig. 2c) with total bacterial mass increased to  $1.0 \times 10^{12}$  CFU/g (Fig. 2d), and the profile of patient's microbiota again resembled the donor parameters over D+200 to +260 after FMT, with domination of *Bacteroidota* (56.7 %), *Bacillota* (33.5 %), and re-appearance of *Actinomycetota* phylum (2.5 %). Meanwhile, the levels of *Proteobacterota* decreased to 5.6 % (Fig. 2a).

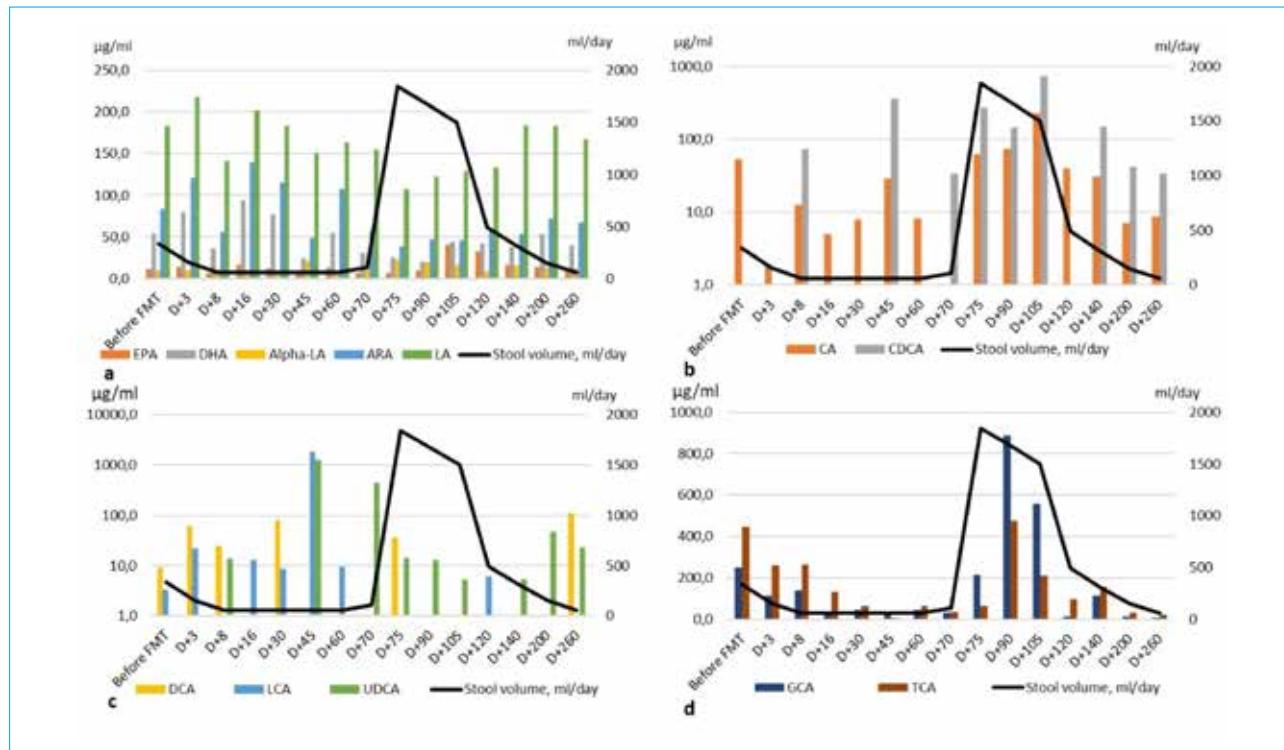
#### Time-dependent changes of organic acid levels in the course of FMT and intestinal GVHD therapy

Due to sufficiently changes of fecal microbiota, over time after FMT, one could expect altered levels of PUFAs and bile acids in blood plasma. Prior to FMT, the patient exhibited low levels of secondary bile acids (deoxycholic acid (DCA) – 9.2  $\mu$ g/mL, lithocholic acid (LCA) – 3.3  $\mu$ g/mL), and tertiary bile acid (ursodeoxycholic acid (UDCA) – 0  $\mu$ g/mL). After FMT, a significantly increased content of bile acids was observed, with maximum values at D+45 after FMT. From D+70–75 after FMT, the levels of DCA and UDCA were sharply decreased thus corresponding to



**Figure 3.** Dynamics of distinct bacterial genera in the course of disease treatment: a – *Roseburia*, b – *Blautia*, c – *Bacteroides*, d – *Faecalibacterium*, e – *Lactobacillus*, f – *Klebsiella*, g – *Enterobacter*, h – *Enterococcus*; abscissa – terms after FMT, ordinate – ratio of distinct genus to the total bacterial mass (left axis); stool volume, mL/day (right axis)

**Рисунок 3.** Динамика отдельных бактериальных родов в ходе исследования: а – *Roseburia*, б – *Blautia*, в – *Bacteroides*, г – *Faecalibacterium*, д – *Lactobacillus*, е – *Klebsiella*, ж – *Enterobacter*, з – *Enterococcus*; по оси абсцисс – сроки после ТФМ, по оси ординат – отношение отдельного рода к общей бактериальной массе (левая ось), объем стула, мл/сут. (правая ось)



**Figure 4.** Time-dependent changes of organic acids in blood plasma of the patient: a — polyunsaturated fatty acids, b — primary bile acids, c — secondary bile acids, d — paired bile acids; abscissa — terms after FMT; ordinate — plasma bile acid content,  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (left axis), stool volume,  $\text{mL}/\text{day}$  (right axis)

**Рисунок 4.** Динамика органических кислот в плазме крови в ходе исследования: а — полиненасыщенные жирные кислоты, б — первичные желчные кислоты, в — вторичные желчные кислоты, г — парные желчные кислоты; по оси абсцисс — сроки после ТФМ, по оси ординат — содержание желчных кислот в плазме,  $\mu\text{г}/\text{мл}$  (левая ось), объем стула,  $\text{мл}/\text{сут}$  (правая ось)

the period of acute gastrointestinal GVHD (Fig. 4c). By the end of observation period (D+200–260 post-FMT), upon resolution of acute GVHD, the level of secondary bile acids was restored again.

It should be noted that increased volume of diarrhea was accompanied by an increased level of paired and primary bile acids, such as glycocholic acid (GCA), taurocholic acid (TCA), cholic acid (CA) and chenodeoxycholic acid (CDCA) (Fig. 4b, d).

There is a direct relationship between total bacterial mass and the level of UDCA, and an inverse relationship between total bacterial mass and the level of primary and paired bile acids. An increase in UDCA synthesis was associated with expansion of such bacterial families as *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*. On the contrary, the reduced levels of *Enterobacteriaceae* and *Enterococcaceae* were revealed.

After FMT, the levels of omega-3 PUFA (eicosapentaenoic acid, EPA) remained relatively stable. However, before the onset of enteropathy (from D+70), a decreased concentration of the latter is observed. The maximum EPA values were recorded at D+105 after FMT, i.e. with documented

positive changes (decreased frequency and volume of stool along with lower levels of fecal calprotectin), 40 days before resolution of gastrointestinal GVHD (Fig. 4a). Omega-6 fatty acids, i.e., arachidonic (ARA), linoleic (LA) acids and omega-3 — docosahexaenoic acid (DHA) also correlate with total bacterial mass and clinical pattern of GVHD: their levels decreased with severity of enteropathy. Omega-3 alpha-linolenic acid (alpha-LA) values showed inverse changes.

#### Time-dependent changes of immune parameters in the course of FMT and intestinal GVHD therapy

The time dynamics of peripheral blood (absolute leukocyte, neutrophils and lymphocytes count) fully reflects the changes of clinical pattern. An increased level of blood immune cells was registered immediately after FMT, and the minimum values were recorded during acute GVHD and escalation of immunosuppressive therapy (Fig. 5a).

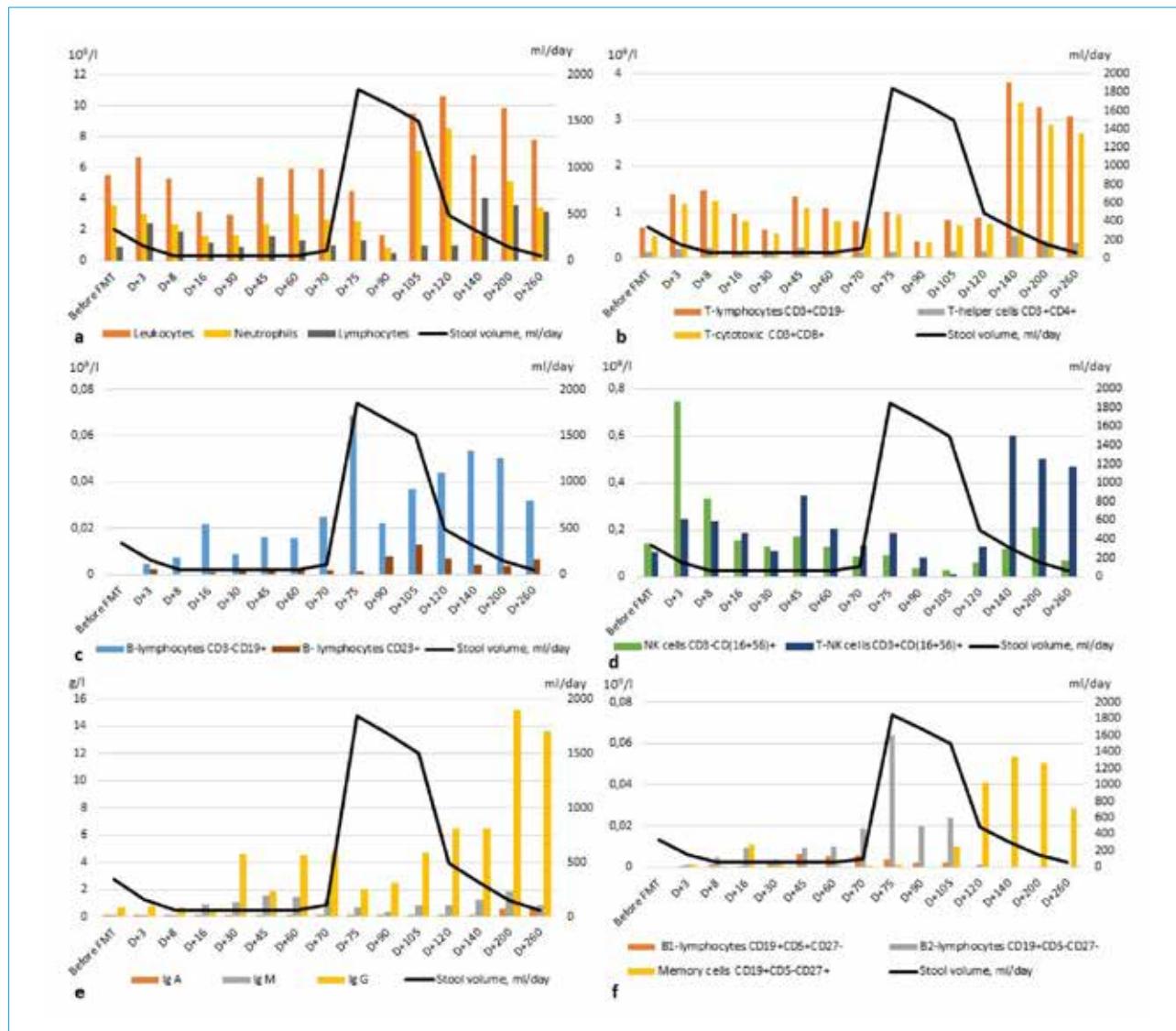
The absolute lymphocytes count showed an increase over the first 3 days after FMT due to T-cytotoxic lymphocytes, T-NK cells and natural killer cells. Meanwhile, the T helper and B cell

counts were at stable levels. From D+8, absolute T lymphocytes count decreased slightly, along with the increase in B lymphocytes.

From D+70 to D+120 after FMT (upon tacrolimus withdrawal), a continuous decline in T lymphocytes was found, in parallel with development of acute intestinal GVHD, probably associated with the escalation of immunosuppressive therapy. At the same time, the maximal contents of B cells have been approached, with a trend towards a decrease in B1 lymphocytes and increase in activated memory B cells (D+90 to D+120 FMT). Starting from D+120

FMT, upon gradual recovery from acute gastrointestinal GVHD, we observed a significant increase in T-cytotoxic lymphocytes, T killer and T helper cells which persisted until D+140 FMT, then followed by gradual decrease until the end of observations (Fig. 5b–d, f). The parameters of humoral immunity were also restored following successful treatment of acute gastrointestinal GVHD (Fig. 5e).

Hence, the time-dependent dynamics of T-cytotoxic lymphocytes, NK cells and natural killer cell populations showed some correlations with total bacterial mass, Shannon biodiversity



**Figure 5.** Time-dependent changes of peripheral blood counts, immune cell subpopulations, and humoral immunity: a — peripheral blood cell counts; b — T cell counts, c — B cell counts; d — natural killers; e — serum immunoglobulins; f — native lymphocytes and natural killers; abscissa — terms after FMT, ordinate — absolute values (left axis), stool volume, mL/day (right axis)

**Рисунок 5.** Динамика показателей периферической крови, клеточного и гуморального иммунитета: а — показатели периферической крови, б — Т-лимфоциты, с — В-лимфоциты, д — натулярные киллеры, е — сывороточные иммуноглобулины, ф — наивные лимфоциты и натулярные киллеры; по оси абсцисс — сроки после ТФМ, по оси ординат — абсолютные значения (левая ось), объем стула, мл/сут (правая ось)

index of gut microbiota, and the level of secondary bile acids in blood plasma. In addition, a coincidence was found in the dynamics of primary bile acids and B-lymphocytes, the values of which increased during the development of acute intestinal GVHD.

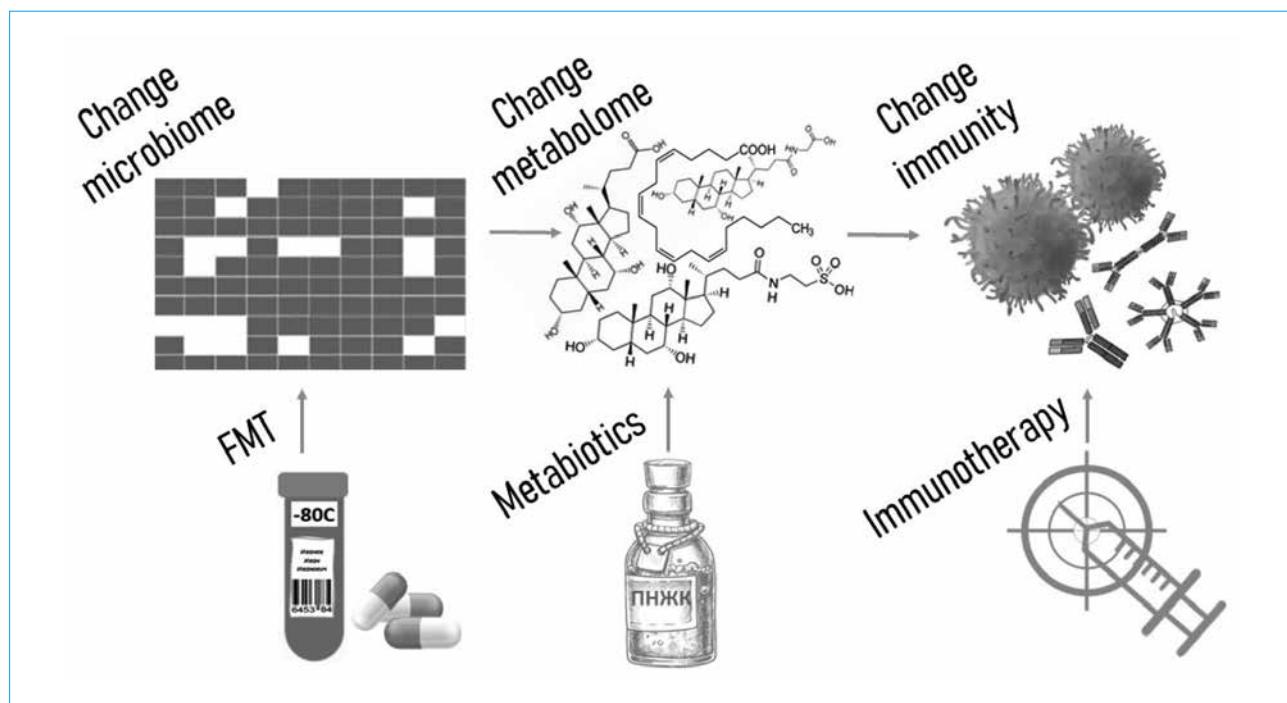
## Discussion

Variability of human microbiome may lead to changes in bacterial genetic composition (metagenome) thus causing sufficient changes in metabolic network (metabolome). Over recent years, multiple researchers have applied the so-called metabolomic approach in order to study pathogenesis of different disorders [16, 17]. The key concept of metabolomics presumes that the changes occurring in transcriptome, genome or proteome are reflected in changing concentrations of metabolites in biological fluids and tissues, thus leading to changes in the metabolome [18]. Commensal intestinal microorganisms are producers of short chain fatty acids, which are necessary for maintaining epithelial barrier, regulating innate immune cells, and the antigen-specific adaptive response mediated by T and B lymphocytes [15]. In particular, butyrate suppresses the production of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , MCP-1) induced by lipopolysaccharides and regulates T cell differentiation [16]. Propionate may inhibit NF- $\kappa$ B signaling, also reducing the levels of proinflammatory cytokines [20]. Over post-transplant period, the patients who have developed GVHD show scarcity of some bacterial species in fecal microbiota, along with predominance of opportunistic

flora (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*) [21, 22]. In the present clinical case, FMT was followed by an increase in total bacterial mass, reduction of *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, and re-appearance of *Bacteroides*, propionate-producing bacteria, along with increased relative number of butyrate-producing bacteria (*Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*). In parallel with these changes of intestinal microbiota, we have found evident activation of T-cytotoxic lymphocytes and differentiation of naïve B lymphocytes into memory B cells.

In our case, early withdrawal of immunosuppressive therapy led to the development of intestinal GVHD accompanied by loss of bacterial diversity and increase in opportunistic flora. As GVHD resolved, the gut microbiota was enriched again. It should be noted, however, that the microbiota restoration proceeded to the donor composition rather than to the pre-transplant parameters. In parallel to recovery of bacterial mass and diversity of microbiota, we have observed differentiation of T and B lymphocytes into T-cytotoxic lymphocytes, T helper and memory B cells, respectively.

In addition to the short chain fatty acids production, fecal microbiota is also involved in metabolism of bile acids by modifying primary bile acids synthesized in the liver into secondary ones. Bile acids regulate the metabolism of lipids, glucose, and the synthesis of bile acids in the liver via activation of specific receptors, with farnesoid X FXR and TGR-5 protein-associated receptors being the most



**Figure 6.** Interrelations between microbiome, metabolome, and changes of immune system

**Рисунок 6.** Связь между микробиомом, метаболомом и изменениями в иммунной системе

significant [23]. Activation of intestinal FXRs induces transcription of several genes encoding proteins involved in protecting the intestinal mucosa through tight junctions. A decrease in bile acids concentration leads to bacterial overgrowth syndrome and increased bacterial translocation into bloodstream [23, 24].

Our study clearly demonstrates a correlation between bile acids levels and total microbial mass. The levels of primary bile acids (glycocholic and taurocholic) increased with fecal microbiota depletion, thus corresponding to pre-FMT time point and the period of acute GVHD. The inverse pattern was observed for secondary and tertiary bile acids (ursodeoxycholic, deoxycholic and lithocholic). With increased production of secondary bile acids, appropriate T cell dynamics was noted (increase in T-cytotoxic lymphocytes, T helpers).

Basing on modern research concepts, it becomes evident that the microbiome plays an important role in maintaining the main pool of organic acids, and, consequently, homeostatic state of human immune system. Molecular profile of metabolome, as well as immune system parameters, could be directly influenced both by means of medications (metabiotics and immunotherapy) and via changes in the microbiome (Fig. 6).

This theory justifies the development of targeted pre- and probiotic medications [24–26]. However, the practice of long-term microbiome modification has a significant advantage over the short-term

effects of metabolic or immune replacement therapy, due to transient effect achieved in the latter case. Moreover, we believe this is the path to personalized medicine for the future. The method of supplementing or removal of certain microorganisms may enable us to impact distinct links of immune response.

### Conclusions

The present clinical case demonstrates the efficiency of fecal microbiota transplantation in resolving the issues of antibiotic resistance, decolonization of pathogenic microorganisms, and prevention of systemic infections after hematopoietic stem cell transplantation. Fecal microbiota transplantation, along with immunosuppressive therapy, also helps to resolve the problems of graft-versus-host disease therapy. Impaired composition of intestinal microbiome leads to changes at metabolic level (short chain fatty acids and bile acids) in blood plasma.

The intestinal microbiota, through the products of its metabolism, is able to influence immune responses in the body, promoting the activation and differentiation of lymphocytes, which can serve as part of therapy aimed at early reconstitution of the immune system and the prevention of graft-versus-host disease in the post-transplant period.

### References / Литература

1. Sterling C., Webster J. Harnessing the immune system after allogeneic stem cell transplant in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2020;95(5):529–47. DOI: 10.1002/ajh.25750
2. van Lier Y.F., Davids M., Haverkate N.J.E., de Groot P.F., Donker M.L., Meijer E., et al. Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Sci Transl Med.* 2020;12(556):eaaz8926. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz8926
3. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W., Najima Y., Kuwata G., Sasajima S., et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 2016;128(16):2083–8. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652
4. Aziz M.D., Shah J., Kapoor U., Dimopoulos C., Anand S., Augustine A., et al. Disease risk and GVHD biomarkers can stratify patients for risk of relapse and nonrelapse mortality post hematopoietic cell transplant. *Leukemia.* 2020;34(7):1898–906. DOI: 10.1038/s41375-020-0726-z
5. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157–67. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X
6. Mao D., Jiang Q., Sun Y., Mao Y., Guo L., Zhang Y., et al. Treatment of intestinal graft-versus-host disease with unrelated donor fecal microbiota transplantation capsules: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(38):e22129. DOI: 10.1097/MD.0000000000022129
7. Zama D., Bossù G., Leardini D., Muratore E., Biagi E., Prete A., et al. Insights into the role of intestinal microbiota in hematopoietic stem-cell transplan-
8. Schwabkey Z.I., Jenq R.R. Microbiome anomalies in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Annu Rev Med.* 2020;71:137–48. DOI: 10.1146/annurev-med-052918-122440
9. DuPont H.L., Jiang Z.D., DuPont A.W., Utay N.S. Abnormal intestinal microbiome in medical disorders and potential reversibility by fecal microbiota transplantation. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):741–56. DOI: 10.1007/s10620-020-06102-y
10. Голощапов О.В., Кучер М.А., Суворова М.А., Клементьева Р.В., Щербаков А.А., Швецов А.Н. и др. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом трансплантации фекальной микробиоты у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоietических стволовых клеток. *Инфекционные болезни.* 2017;15(3):65–74. [Goloschapov O.V., Kucher M.A., Suvorova M.A., Klement'eva R.V., Scherbakov A.A., Shvetsov A.N., et al. A first experience of therapy of multi-resistant infectious complications associated with *Clostridium difficile* and *Klebsiella pneumoniae*, using a method of fecal microbiota transplantation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infectious diseases.* 2017;15(3):65–74. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-65-74
11. Biliński J., Grzesiowski P., Sorensen N., Madry K., Muszynski J., Robak K., et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: Results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):364–70. DOI: 10.1093/cid/cix252
12. Battipaglia G., Malard F., Rubio M.T., Ruggeri A., Mamez A.C., Brissot E., et al. Fecal microbiota trans-

plantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*. 2019;104(8):1682–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.198549

13. Shogbesan O., Poudel D.R., Victor S., Jehangir A., Fadahunsi O., Shogbesan G., et al. Systematic review of the efficacy and safety of fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1394379. DOI: 10.1155/2018/1394379

14. Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станиевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):43–54. [Goloschchapov O.V., Chukhlovin A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementyeva R.V., Shcherbakov A.A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: Methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(7):43–54. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000773

15. Kim C.H. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology*. 2018;154(2):220–9. DOI: 10.1111/imm.12930

16. Cacciatore S., Loda M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1346(1):57–62. DOI: 10.1111/nyas.12775

17. Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics – a review in human disease diagnosis. *Anal Chim Acta*. 2010;659(1–2):23–33. DOI: 10.1016/j.aca.2009.11.042

18. Stringer K.A., McKay R.T., Karnovsky A., Quémérais B., Lacy P. Metabolomics and its application to acute lung diseases. *Front Immunol*. 2016;7:44. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00044

19. Комрова А.Д., Шишкин А.Н., Воропаева Л.С., Лавренова Н.С., Слепых Л.А., Лукашенко М.В. и др. Гендерная оценка микробиома кишечника у больных с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;194(10):91–9. [Kotrova A.D., Shishkin A.N., Voropaeva L.S., Lavrenova N.S., Slepikh L.A., Lukashenko M.V., et al. Gender assessment of the gut microbiome in obese patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10):91–9. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-91-99

20. Phillips R. Rheumatoid arthritis: Microbiome reflects status of RA and response to therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(9):502. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.109

21. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A., Littmann E.R., Morarjia S., Ling L., et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174–82. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725

22. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsrucker C., Koestler J., Peter K., et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):640–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.030

23. Stanimirov B., Stankov K., Mikov M. Bile acid signaling through farnesoid X and TGR5 receptors in hepatobiliary and intestinal diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(1):18–33. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60307-6

24. Martinez-Augustin O., Sanchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(37):5630–40. DOI: 10.3748/wjg.14.5630

25. Aw W., Fukuda S. An integrated outlook on the metagenome and metabolome of intestinal diseases. *Diseases*. 2015;3(4):341–59. DOI: 10.3390/diseases3040341

26. O'Connell T.M. The application of metabolomics to probiotic and prebiotic interventions in human clinical studies. *Metabolites*. 2020;10(3):120. DOI: 10.3390/metabo10030120

## Information about the authors

**Oleg V. Goloschchapov\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Unit No. 3, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: golocht@yandex.ru  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

**Anastasia V. Beynarovich** — Clinical Hematologist, Department of Adult Bone Marrow Transplantation, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: beynarovichn@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2952-5132>

**Alexey B. Chukhlovin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Transplantology Laboratory, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Teaching Assistant at the Department

## Сведения об авторах

**Голощапов Олег Валерьевич\*** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: golocht@yandex.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

**Бейнарович Анастасия Викторовна** — врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: beynarovichn@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2952-5132>

**Чухловин Алексей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

of Anesthesiology and Intensive Care, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: alexei.chukh@mail.ru;  
 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-4378>

**Ruslana V. Klementeva** — Anesthesiologist-Resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: klementeva85@mail.ru;  
 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-4106>

**Alexander A. Shcherbakov** — Anesthesiologist-Resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: xihmrax@gmail.com;  
 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

**Evgeny A. Bakin** — Cand. Sci. (Techn.), Senior Researcher, Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Adolescents and Adults, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: eugene.bakin@gmail.com;  
 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

**Irina K. Golubovskaya** — Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Outpatient Department with Day Hospital for Adults, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: dr.irinagolubovskaya@gmail.com;  
 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>

**Natalia D. Ventslovayte** — Junior Researcher, Research Clinical Department of Viral Hepatitis and Liver Diseases in Children, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency.  
 Contact information: ventslovayte.nd@mail.com;  
 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9793-8358>

**Olesya S. Yudintseva** — Clinical Hematologist, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: olesyayudintceva@gmail.com;  
 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-9860>

им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: alexei.chukh@mail.ru;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-4378>

**Клементьева Руслана Викторовна** — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: klementeva85@mail.ru;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-4106>

**Шербаков Александр Александрович** — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: xihmrax@gmail.com;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4522-4465>

**Бакин Евгений Александрович** — кандидат технических наук, старший научный сотрудник отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: eugene.bakin@gmail.com;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

**Голубовская Ирина Константиновна** — кандидат медицинских наук, врач-гематолог поликлинического отделения с дневным стационаром для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: dr.irinagolubovskaya@gmail.com;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>

**Венцловайте Наталья Дмитриевна** — младший научный сотрудник научно-исследовательского клинического отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени у детей, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».  
 Контактная информация: ventslovayte.nd@mail.com;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9793-8358>

**Юдинцева Олеся Сергеевна** — врач-гематолог, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: olesyayudintceva@gmail.com;  
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-9860>

**Margarita V. Gorchakova** — Biologist of the Laboratory of Clinical Immunology and Molecular Diagnostics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: rita.gorchakova@gmail.com; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4780-2778>

**Vadim E. Karev** — Head of the Research Clinical Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency.  
 Contact information: vadimkarev@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

**Maxim A. Kucher** — Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical Nutrition Department, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with a course in Pediatric Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
 Contact information: doctorkucher@yandex.ru; 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>

**Mariia A. Suvorova** — Cand. Sci. (Biol.), Director General of the Explana Research Laboratory.  
 Contact information: maria\_suvorova@mail.ru; 197022, Saint Petersburg, Kamennoostrovsky Ave, 42B.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-0385>

**Ekaterina V. Svetkina** — Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Laboratory Diagnostics Department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters.  
 Contact information: svetkina.evl@gmail.ru; 194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 4/2.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-5980>

**Gennadij G. Rodionov** — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher, Head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring of the Research Department of Bioindication, The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.  
 Contact information: rodgengeor@yandex.ru; 194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 4/2.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848>

**Vladimir V. Gostev** — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor at the Department of Medical

**Горчакова Маргарита Валерьевна** — биолог лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: rita.gorchakova@gmail.com; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4780-2778>

**Карев Вадим Евгеньевич** — заведующий научно-исследовательским клиническим отделом тканевых и патоморфологических методов исследования, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».  
 Контактная информация: vadimkarev@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

**Кучер Максим Анатольевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: doctorkucher@yandex.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-3214>

**Суворова Мария Александровна** — кандидат биологических наук, генеральный директор Научно-исследовательской лаборатории, ООО «Эксплан». Контактная информация: maria\_suvorova@mail.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., 426.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-0385>

**Светкина Екатерина Владимировна** — врач клинической лабораторной диагностики отдела лабораторной диагностики, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.  
 Контактная информация: svetkina.evl@gmail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-5980>

**Родионов Геннадий Георгиевич** — доктор медицинский наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации, «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.  
 Контактная информация: rodgengeor@yandex.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848>

**Гостев Владимир Валерьевич** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
Contact information: guestvv11@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-8089>

**Sergey V. Sidorenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency; Professor of the Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.  
Contact information: sidorserg@gmail.com;  
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

**Ivan S. Moiseev** — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: moisiv@mail.ru;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

**Alexander D. Kulagin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, R. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.  
Contact information: kulagingem@rambler.ru;

Контактная информация: guestvv11@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3480-8089>

**Сидоренко Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: sidorserg@gmail.com;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

**Моисеев Иван Сергеевич** — доктор медицинских наук, заместитель директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: moisiv@mail.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

**Кулагин Александр Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kulagingem@rambler.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Submitted: 19.04.2024 Accepted: 02.07.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 19.04.2024 Принята: 02.07.2024 Опубликована: 31.10.2024



# Новая техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам при малоинвазивном хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки с D3-лимфодиссекцией. Методика и первые результаты

С.К. Ефетов\*, Б.С. Семченко, А.К. Рычкова

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

**Цель исследования:** разработать и описать технику первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам для выполнения D3-лимфодиссекции при малоинвазивном хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки. Оценить непосредственные результаты первой серии пациентов, оперированных по данной методике.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с adenокарциномой правых отделов ободочной кишки. Разработанная техника первично-забрюшинного доступа заключалась в выполнении мобилизации правых отделов ободочной кишки по задней поверхности в направлении верхних брыжеечных сосудов, D3-лимфодиссекции с пересечением питающих сосудов со стороны забрюшинного пространства с помощью однопортовой системы единого доступа и состояла из последовательного выполнения пяти этапов. На последнем этапе операции лапароскопическим способом выполнялось пересечение брюшины и оставшейся части брыжейки до намеченных границ резекции кишки. Операционный препарат извлекался через отверстие для установки монопорта, после чего формировался анастомоз экстракорпорально. Конечными точками исследования стали непосредственные результаты хирургического лечения.

**Результаты.** В исследовании представлены данные первых 5 пациентов с adenокарциномой правых отделов ободочной кишки, которым проведено хирургическое лечение с D3-лимфодиссекцией путем первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам. Длительность забрюшинного этапа составила в среднем 110 (90–140) мин. Средняя кровопотеря составила 62 (10–100) мл. Первым двум пациентам было выполнено три этапа забрюшинной части операции. Остальные три пациента были успешно прооперированы первично-забрюшинным доступом с осуществлением всех пяти этапов операции. Число удаленных регионарных лимфоузлов при D3-лимфодиссекции составило в среднем 36 (18–57), апикальных — 6 (4–5), метастатических регионарных — 3 (2–4). У одного пациента развилось осложнение 1-го класса по классификации Клавье — Диндо, что не потребовало изменения тактики лечения. Средний послеоперационный койко-день составил 8 (5–12) суток.

**Выводы.** Впервые описана техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам для выполнения D3-лимфодиссекции при раке правых отделов ободочной кишки. Полученные результаты продемонстрировали возможность применения данного доступа для малоинвазивного радикального лечения рака правой половины ободочной кишки.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, лапароскопия, первично-забрюшинный доступ, D3-лимфодиссекция, правосторонняя гемиколэктомия

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

**Для цитирования:** Ефетов С.К., Семченко Б.С., Рычкова А.К. Новая техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам при малоинвазивном хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки с D3-лимфодиссекцией. Методика и первые результаты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1374-3638>

## Primary Retroperitoneal Approach to the Superior Mesenteric Vessels in Minimally Invasive Surgical Treatment of Right Colon Cancer with D3 Lymph Node Dissection. Technique and First Short-Term Outcomes

S.K. Efetov\*, B.S. Semchenko, A.K. Rychkova

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

**Aim:** to develop and describe the technique of primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels for D3 lymph node dissection in minimally invasive surgical treatment of the right colon cancer; to evaluate the short-term results of the first series of patients operated by this technique.

**Materials and methods.** Patients with adenocarcinoma of the right colon were included in the study. The technique of primary retroperitoneal approach consisted in mobilization of the right mesocolon along the posterior surface in the direction of the superior mesenteric vessels, D3 lymph node dissection with crossing of the feeding vessels from the retroperitoneal side using a single-port access system and consisted of five consecutive steps. At the last step of the procedure the peritoneum and the remaining part of the mesentery were crossed laparoscopically to the intended borders of the colon resection. The specimen was extracted through the incision for the single port, followed by the formation of an anastomosis extracorporeally. The endpoints of the study were the short-term results of surgical treatment.

**Results.** The study presents data of the first 5 patients with adenocarcinoma of the right colon who underwent surgical treatment with D3 lymph node dissection using primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels. The duration of the retroperitoneal step averaged 110 (90–140) min. The average blood loss was 62 (10–100) mL. The first two patients underwent a three-stage retroperitoneal portion of the surgery. The other three patients were successfully operated by primary retroperitoneal approach with performing of all five steps of the operation. The number of removed regional lymph nodes was on average 36 (18–57), apical lymph nodes — 6 (4–5), metastatic regional lymph nodes — 3 (2–4). One patient developed a Class 1 Clavien — Dindo complication, which did not require a change in treatment tactics. The average postoperative hospital stay was 8 (5–12) days.

**Conclusion.** The technique of primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels to perform D3 lymph node dissection was described for the first time. The obtained results demonstrated the possibility of using this method for minimally invasive radical treatment of right colon cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, laparoscopy, retroperitoneal approach, right colon, D3 lymph node dissection, right hemicolectomy

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

**For citation:** Efetov S.K., Semchenko B.S., Rychkova A.K. Primary Retroperitoneal Approach to the Superior Mesenteric Vessels in Minimally Invasive Surgical Treatment of Right Colon Cancer with D3 Lymph Node Dissection. Technique and First Short-Term Outcomes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1374-3638>

### Введение

Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. Он занимает третье место среди наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний, а также является одной из ведущих причин смерти от рака [1]. Впервые о лапароскопической резекции ободочной кишки упоминается в 1991 г. [2]. После положительных результатов нескольких многоцентровых проспективных рандомизированных исследований лапароскопический доступ был принят как целесообразный и безопасный метод в хирургическом лечении рака ободочной и прямой кишки [3–6]. Однако развитие и совершенствование лапароскопической техники не может преодолеть такие факторы, как ожирение пациента и спаечный процесс в брюшной полости, препятствующие ее использованию. Кроме того, лапароскопический доступ может быть не приемлем для пациентов с сердечно-легочными заболеваниями из-за повышенного внутрибрюшного давления [3, 7]. При лечении рака левых отделов

ободочной кишки избежать подобных препятствий и расширить показания для малоинвазивных операций позволяет применение первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам [8, 9]. В данном исследовании мы описываем новую технику и первые результаты первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам при хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения первых пяти пациентов со злокачественными новообразованиями восходящей ободочной кишки, слепой кишки, печеночного изгиба ободочной кишки, которые проходили хирургическое лечение в период с ноября 2023 по июнь 2024 г.

Критериями включения являлись: 1) гистологически верифицированная аденокарцинома правых отделов ободочной кишки; 2) запланированная D3-лимфодиссекция; 3) резекция правых отделов, резекция поперечно-ободочной кишки

или правосторонняя гемиколэктомия; 4) возраст старше 18 лет; 5) II–III клиническая стадия заболевания; 6) ранее перенесенные хирургические вмешательства на брюшной полости.

Критерием исключения были: 1) I клиническая стадия заболевания; 2) индекс массы тела менее 18 кг/м<sup>2</sup>; 3) экстренные показания для хирургического лечения рака правых отделов ободочной кишки; 4) D2-лимфодиссекция.

В качестве хирургического лечения всем пациентам было выполнено резекционное вмешательство с использованием первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам.

Конечными точками исследования стали непосредственные результаты хирургического лечения.

При анализе и интерпретации результатов использовалась программа для статистической обработки данных SPSS 26 (SPSS Inc., Чикаго, США).

#### **Техника хирургического вмешательства первично-забрюшинным доступом**

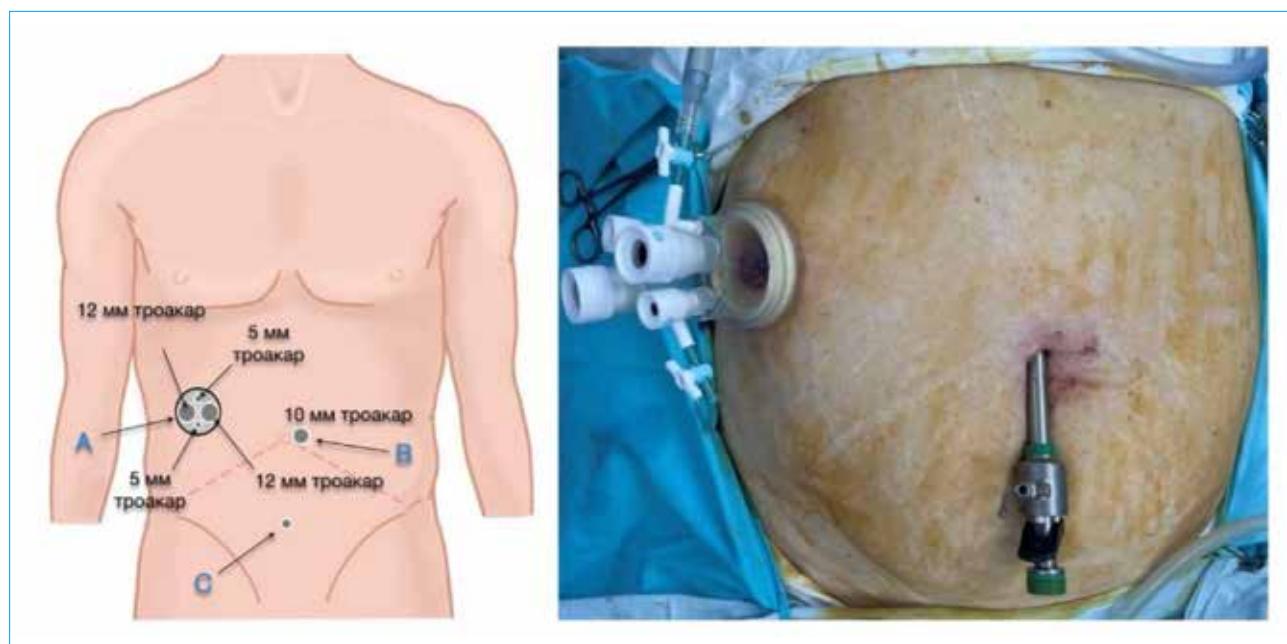
Пациент располагается на операционном столе в горизонтальном положении. В паравумбиликальной области устанавливается 10 мм троакар для оптической системы, формируется пневмoperитонеум, выполняется ревизия органов брюшной полости. После идентификации опухоли и ревизии брюшной полости пневмoperитонеум ликвидируется.

Следующим этапом в правой боковой области живота, в точке, расположенной на середине расстояния между краем реберной дуги и передней

верхней подвздошной остью, выполняется поперечный разрез кожи длиной 4 см. Затем последовательно рассекается апоневроз, мышцы передней брюшной стенки и поперечная фасция до предбрюшинной клетчатки. Тупым путем париетальная брюшина отделяется от передней брюшной стенки в дорсальном направлении, формируя таким образом первичный забрюшинный канал для установки однопортовой операционной системы (рис. 1). К однопортовой системе подключают подачу углекислого газа с целью формирования пространства для диссекции в забрюшинном пространстве. В однопортовую систему единого доступа вводят 30° оптическую систему, лапароскопический зажим, а также рабочий инструмент для диссекции.

Следующим этапом рассекается забрюшинная клетчатка до почечной фасции (фасции Герота). Дальнейшая диссекция состоит из последовательных этапов:

- 1) диссекция между фасцией Герота и Тольдта до латерального края двенадцатиперстной кишки;
- 2) выделение передней поверхности головки поджелудочной железы до уровня ствола Генле;
- 3) идентификация толстокишечных ветвей верхних брыжеечных сосудов;
- 4) перевязка и пересечение толстокишечных ветвей верхних брыжеечных сосудов со смещением клетчатки с апикальными лимфоузлами в сторону препарата;
- 5) полная мобилизация задней поверхности мезоколон справа.

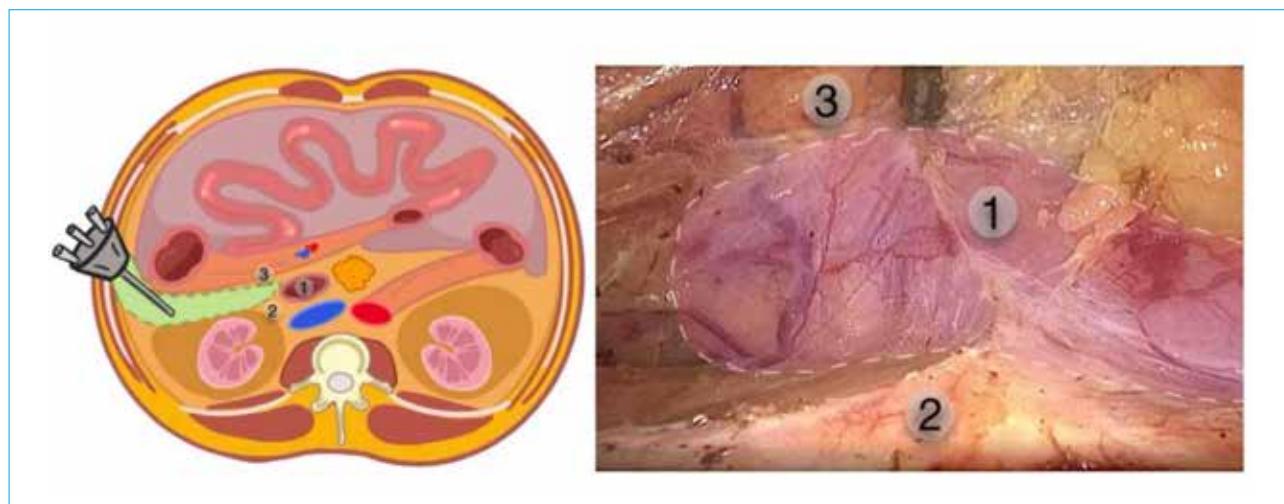


**Рисунок 1.** Схема расстановки троакаров для первично-забрюшинного доступа к сосудам правой половины ободочной кишки: А – однопортовая система с двумя 5-мм и двумя 12-мм троакарами; В – 10-мм троакар; С – 5-мм троакар (устанавливается при необходимости)

**Figure 1.** Scheme of trocar placement for primary-retroperitoneal approach to the vessels of the right colon: A – single-port system with two 5-mm and two 12-mm trocars; B – 10-mm trocar; C – 5-mm trocar (installed if needed)

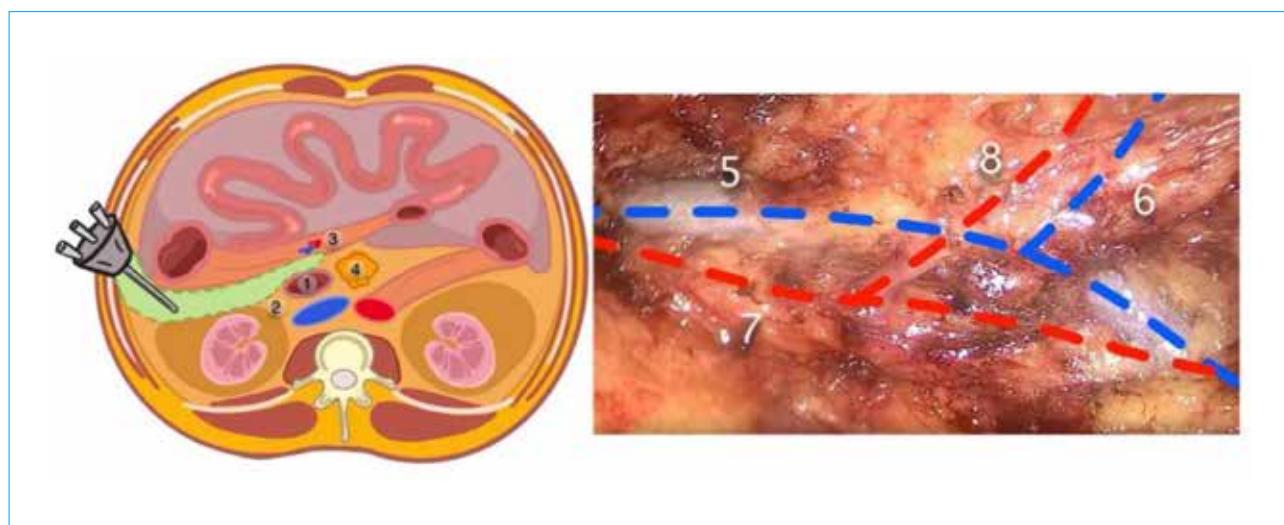
Диссекция между фасцией Тольдта и фасцией Герота на первом этапе выполняется в медиальном направлении на уровне нижнего полюса правой почки для идентификации правого мочеточника и правых гонадных сосудов. Мочеточник и гонадные сосуды отводятся дорсально, после чего диссекция продолжается в краинальном направлении до идентификации нисходящей части двенадцатиперстной кишки (рис. 2). Следующим этапом производится выделение передней поверхности

головки поджелудочной железы от окружающих тканей. Затем медиальнее головки поджелудочной железы рассекается задний листок брыжейки в проекции верхней брыжеечной артерии (рис. 3), диссекция продолжается в каудо-краинальном направлении, определяется подвздошно-ободочная артерия, клипируется и пересекается у основания, клетчатка с лимфоузлами третьего порядка выделяется и смещается в сторону удаляемой части брыжейки. Диссекция продолжается в краинальном



**Рисунок 2.** Диссекция в краинальном направлении до идентификации нисходящей части двенадцатиперстной кишки: 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – фасция Герота; 3 – фасция Тольдта

**Figure 2.** Dissection in the cranial direction to the identification of the descending part of the duodenum: 1 – duodenum; 2 – Gerota's fascia; 3 – Toldt's fascia



**Рисунок 3.** Диссекция в каудо-краинальном направлении до заднего листка брыжейки с идентификацией верхних брыжеечных сосудов: 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – фасция Герота; 3 – верхние брыжеечные сосуды; 4 – головка поджелудочной железы; 5 – верхняя брыжеечная вена; 6 – подвздошно-ободочная вена; 7 – верхняя брыжеечная артерия; 8 – подвздошно-ободочная артерия

**Figure 3.** Caudo-cranial dissection to the posterior mesenteric leaflet with identification of the superior mesenteric vessels: 1 – duodenum; 2 – Gerota's fascia; 3 – superior mesenteric vessels; 4 – pancreas head; 5 – superior mesenteric vein; 6 – ileocolic vein; 7 – superior mesenteric artery; 8 – ileocolic artery

**Таблица.** Характеристика пациентов и краткосрочные результаты хирургического лечения  
**Table.** Patient characteristics and short-term outcomes of surgical treatment

Характеристика <i>Parameter</i>	Пациент 1 <i>Patient 1</i>	Пациент 2 <i>Patient 2</i>	Пациент 3 <i>Patient 3</i>	Пациент 4 <i>Patient 4</i>	Пациент 5 <i>Patient 5</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	63	76	62	72	65
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <i>BMI, kg/m<sup>2</sup></i>	29,7	22,8	18,5	27,7	32,8
Локализация опухоли <i>Tumor location</i>	Поперечно-ободочная кишка <i>Transverse colon</i>	Печеночный изгиб ободочной кишки <i>Hepatic flexure of the colon</i>	Печеночный изгиб ободочной кишки <i>Hepatic flexure of the colon</i>	Слепая кишка <i>Caecum</i>	Восходящая ободочная кишка <i>Ascending colon</i>
AJCC стадия <i>AJCC stage</i>	3	3	2	3	3
TNM	pT3pN2cM0	pT3pN1cM0	pT3pN0cM0	pT3pN1cM0	pT2pN1cM0
Тип операции <i>Type of the surgery</i>	Резекция поперечно-ободочной кишки <i>Transverse colon resection</i>	Правосторонняя гемикол-эктомия <i>Right hemicolectomy</i>	Правосторонняя гемикол-эктомия <i>Right hemicolectomy</i>	Резекция правых отделов <i>Resection of the right sections</i>	Правосторонняя гемикол-эктомия <i>Right hemicolectomy</i>
Длительность забрюшинного этапа, мин <i>Duration of the retroperitoneal step, min</i>	130	90	100	140	171
Длительность лапароскопического этапа, мин <i>Duration of the laparoscopic step, min</i>	80	90	60	60	70
Кровопотеря, мл <i>Bloodloss, mL</i>	100	50	100	50	10
Удаленные лимфоузлы, n <i>Harvested lymph nodes, n</i>	18	34	57	35	34
Метастатические лимфоузлы, n <i>Positive lymph nodes, n</i>	4	3	0	2	1
Апикальные лимфоузлы, n <i>Arcal lymph nodes, n</i>	4	7	9	4	7
Послеоперационные осложнения, n <i>Postoperative complications, n</i>	1	0	0	0	0
Послеоперационный койко-день, сутки <i>Postoperative hospital-stay, days</i>	5	10	8	12	12

направлении с идентификацией, при ее наличии, правой ободочной артерии и ее клипированием и пересечением у основания. Далее определяется основание средней ободочной вены и средней ободочной артерии. Апикальные лимфоузлы также смещаются в сторону удаляемой части брыжейки.

На этом же этапе производится идентификация ствола Генле и пересечение его толстокишечных ветвей.

Следующим этапом выполняется диссекция в краинальном направлении до определения правой желудочно-сальниковой артерии, которая клипируется и пересекается. Расширенная D3-лимфодиссекция

считается выполненной. Выполняется мобилизация восходящей ободочной и слепой кишки, диссекция между фасцией Тольдта и Герота в каудальном направлении. Мобилизацию поперечной ободочной кишки продолжают в медиальном направлении до границы в 10 см от опухоли. Вскрывается париетальная брюшина правого латерального канала. Забрюшинный этап считается выполненным.

#### **Абдоминальный этап**

Формируется карбоксиперитонеум, при необходимости устанавливается один или два дополнительных 5-мм троакара в гипогастрин и правом мезогастрин. Пересекают последовательно желудочно-ободочную связку, большой сальник, после чего ободочная кишка выводится на переднюю брюшную стенку через разрез от монопорта. Выполняется пересечение кишки по разметке. Формируется илеотрансверзоанастомоз.

### **Результаты исследования**

Всего с помощью первично-забрюшинного доступа было прооперировано 5 пациентов с локализацией опухоли в правых отделах ободочной кишки (табл.). На момент внедрения метода первые 3 этапа забрюшинной части операции были выполнены двум пациентам. Остальные три пациента были успешно прооперированы первично-забрюшинным доступом с осуществлением всех 5 этапов операции.

У данных 5 пациентов среднее количество удаленных лимфоузлов составило 37,2 (18–57). В среднем при данных вмешательствах было выявлено три метастатических лимфоузла (2–4). Число удаленных апикальных составило в среднем 6 (4–5) штук. Длительность ретроперитонеального этапа составила 110 (90–140) минут. Лапароскопический трансабдоминальный этап длился в среднем до 87,5 (60–90) минуты. Средняя кровопотеря составила 62 (10–100) мл.

У одного пациента в послеоперационном периоде выявлена подкожная гематома, которая потребовала консервативного лечения, что соответствовало 1-му классу осложнений по шкале Клавье — Диндо. Послеоперационный койко-день составил в среднем 8 (5–12) суток. Все пациенты выписаны из стационара с улучшением и с направлением для проведения лучевой химиотерапии.

### **Обсуждение**

Малоинвазивное хирургическое лечение колоректального рака в современном мире ассоциируется с лапароскопическими и роботическими операциями. Лапароскопический доступ при вмешательствах по поводу рака правой половины ободочной кишки имеет лучшие исходы по сравнению с открытым доступом, что позволяет активно использовать данный вид малоинвазивной техники [10]. В конечных результатах исследования COLOR были

продемонстрированы преимущества лапароскопических вмешательств перед открытыми операциями: меньшая кровопотеря ( $p < 0,0001$ ), меньший срок восстановления перистальтики ( $p < 0,0001$ ), уменьшение послеоперационных койко-дней ( $p < 0,0001$ ). Стоит отметить, что частота интраоперационной конверсии из 125 наблюдавшихся пациентов составила 32 % ( $n = 40$ ), причинами конверсии были: фиксация опухоли, спаечный процесс в брюшной полости, сопутствующие кардиологические осложнения, распространенность опухоли [7].

Согласно работе I.Y. Kim et al., у пациентов с ранее перенесенными абдоминальными хирургическими вмешательствами частота конверсии при выполнении лапароскопических операций на ободочной кишке составила 25 %, в то время как конверсия в открытый доступ при неоперированном животе составила 8,1 %. Причиной конверсии в 50 % случаях являлся адгезивный процесс, который представлял сложности для выполнения радикальной онкологической операции [11].

У пациентов с ранее перенесенным хирургическим вмешательством чаще встречается непреднамеренная энтеротомия при выполнении адгезиолиза, чем у пациентов без предшествующего хирургического лечения [12]. Кроме того, как показывают данные исследования, может наблюдаться более высокая частота кишечной непроходимости.

Согласно данным крупного метаанализа, у пациентов с ожирением частота R1-резекции и меньшее количество удаляемых лимфоузлов по итогу выполненного хирургического вмешательства выше, что связано с техническими трудностями при выполнении малоинвазивного вмешательства [10].

В клиническом исследовании при выполнении лапароскопических операций в брюшной полости J. Jakimowics et al. сообщили о снижении портального кровотока на 53 % при инсуффляции брюшной полости до 14 мм рт. ст. Снижение кровотока по воротной вене при пневмоперитонеуме может привести к гипоперфузии печени и острому повреждению гепатоцитов или временному повышению активности печеночных ферментов [13].

Факторы, специфичные для лапароскопии, которые могут повлиять на интраоперационную функцию сердца, включают повышенное внутрибрюшное давление, положение Тренделенбурга и гиперкалию. Повышенное внутрибрюшное давление является основным фактором, который может быть причиной сердечной депрессии. Механизмы снижения сердечного выброса после абдоминальной инсуффляции включают увеличение постнагрузки и снижение преднагрузки за счет затруднения венозного возврата [14]. R.S. Zuckerman и S. Heneghan сообщили, что снижение сердечного индекса происходило сразу после абдоминальной инсуффляции при лапароскопической холецистэктомии, но возвращалось к исходному уровню в течение 10–15 минут после абдоминальной инсуффляции. Уровни сердечного выброса восстановились

после временной депрессии через 2,5 часа после абдоминальной инсуффляции во время лапароскопических операций [15].

Фактором, на который неблагоприятно влияет пневмoperитонеум, также является венозный застой. Было показано, что повышенное внутрибрюшное давление и обратное положение Тренделенбурга во время лапароскопии уменьшают кровоток в бедренных венах. Повышенное внутрибрюшное давление оказывает прямое действие на нижнюю полую и подвздошные вены и снижает венозный кровоток в нижних конечностях. Под действием силы тяжести во время обратного положения Тренделенбурга внутренние органы брюшной полости могут также оказывать сжимающее воздействие на подвздошные вены, что приводит к уменьшению бедренного венозного кровотока [14].

В свою очередь, при использовании первично-забрюшинного доступа пациент располагается на операционном столе горизонтально, а большая часть операции проводится без карбоксиперитонеума. Мы предполагаем, что это может ослабить или полностью нивелировать влияние повышенного внутрибрюшного давления на системы органов во время хирургического лечения с использованием малоинвазивного метода.

## Литература / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
2. Jacobs M., Verdeja J.C., Goldstein H.S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):144–50.
3. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazerier G., Bonjer H.J., et al.; Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):477–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7
4. Hewett P.J., Allardyce R.A., Bagshaw P.F., Frampton C.M., Frizelle F.A., Rieger N.A., et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: The ALCCaS trial. *Ann Surg.* 2008;248(5):728–38. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818b7595
5. Bonjer H.J., Hop W.C., Nelson H., Sargent D.J., Lacy A.M., Castells A., et al.; Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: A meta-analysis. *Arch Surg.* 2007;142(3):298–303. DOI: 10.1001/archsurg.142.3.298
6. Jayne D.G., Guillou P.J., Thorpe H., Quirke P., Copeland J., Smith A.M., et al.; UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3061–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7758
7. Deijen C.L., Vasmel J.E., de Lange-de Klerk E.S.M., Cuesta M.A., Coene P.L.O., Lange J.F., et al.; COLOR (Colon cancer Laparoscopic or Open Resection) study group. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc.* 2017;31(6):2607–15. DOI: 10.1007/s00464-016-5270-6
8. Ефетов С.К., Зубайраева А.А., Семченко Б.С., Панова П.Д., Волгин М.В., Рычкова А.К. Первично-забрюшинный доступ для сосудосберегающей лимфодиссекции
9. Efetov S.K., Zubayraeva A.A., Semchenko B.S., Panova P.D., Volgin M.V., Rychkova A.K. Primary retroperitoneal approach for vessel-sparing D3-lymph node dissection in left colonic and rectal cancer resections – the first Russian experience. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023;(12):26–33. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/zhirurgia202312126
10. Efetov S.K., Zubayraeva A.A., Panova P.D. The retroperitoneal approach to vessel-sparing D3 lymph node dissection in left-sided colorectal cancer resections: A video vignette. *Colorectal Dis.* 2023;25(9):1940–1. DOI: 10.1111/codi.16705
11. Bell S., Kong J.C., Carne P.W.G., Chin M., Simpson P., Farmer C., et al. Oncological safety of laparoscopic versus open colorectal cancer surgery in obesity: A systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2019;89(12):1549–55. DOI: 10.1111/ans.15081
12. Kim I.Y., Kim B.R., Kim Y.W. Impact of prior abdominal surgery on rates of conversion to open surgery and short-term outcomes after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134058. DOI: 10.1371/journal.pone.0134058
13. Franko J., O'Connell B.G., Mehall J.R., Harper S.G., Nejman J.H., Zebley D.M., et al. The influence of prior abdominal operations on conversion and complication rates in laparoscopic colorectal surgery. *JSLS.* 2006;10(2):169–75.
14. Nguyen N.T., Wolfe B.M. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg.* 2005;241(2):219–26. DOI: 10.1097/01.sla.0000151791.93571.70
15. Zuckerman R.S., Heneghan S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2002;16(8):1233–6. DOI: 10.1007/s00464-001-9152-0

Также стоит отметить, что благодаря работе в забрюшинном пространстве оперирующий хирург может прецизционно выполнить лимфодиссекцию у пациентов с наличием спаечного процесса и ожирения.

Ранее нами были представлены исследования, показывающие первично-забрюшинный доступ для выполнения сосудисто-ориентированной D3-лимфодиссекции для рака левой половины ободочной и прямой кишки [8]. Стоит отметить, что данный метод, применяемый для хирургического лечения рака правой половины ободочной кишки, в мировой литературе еще не был описан.

Требуется дальнейшее изучение результатов использования данной техники у большего количества пациентов для определения показаний к применению первично-забрюшинного доступа и более детальной оценки преимуществ и недостатков этого доступа.

## Выводы

Впервые описана техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам для выполнения D3-лимфодиссекции. Полученные результаты продемонстрировали возможность применения данного доступа для малоинвазивного радикального лечения рака правой половины ободочной кишки.

### Сведения об авторах

**Ефетов Сергей Константинович\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского, Институт 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;  
119048, г. Москва, ул. Доватора, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

**Семченко Богдан Сергеевич** — хирург-ординатор кафедры факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского, Институт 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: bogdansemchenko99@gmail.com;  
119048, г. Москва, ул. Доватора, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0459-2574>

**Рычкова Арина Кирилловна** — хирург-ординатор кафедры факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского, Институт 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: ockun.riba@yandex.ru;  
119048, г. Москва, ул. Доватора, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5809-8948>

### Information about the authors

**Sergey K. Efetov\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Surgical Department No. 2 of the University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Contact information: efetov@mail.ru;  
119048, Moscow, Dovatora str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

**Bogdan S. Semchenko** — Surgical Resident at the Department of Faculty Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Contact information: bogdansemchenko99@gmail.com;  
119048, Moscow, Dovatora str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0459-2574>

**Arina K. Rychkova** — Surgical Resident at the Department of Faculty Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Contact information: ockun.riba@yandex.ru;  
119048, Moscow, Dovatora str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5809-8948>

Поступила: 20.07.2024 Принята: 28.08.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 20.07.2024 Accepted: 28.08.2024 Published: 31.10.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Primary Retroperitoneal Approach to the Superior Mesenteric Vessels in Minimally Invasive Surgical Treatment of Right Colon Cancer with D3 Lymph Node Dissection. Technique and First Short-Term Outcomes

S.K. Efetov\*, B.S. Semchenko, A.K. Rychkova

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

**Aim:** to develop and describe the technique of primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels for D3 lymph node dissection in minimally invasive surgical treatment of the right colon cancer; to evaluate the short-term results of the first series of patients operated by this technique.

**Materials and methods.** Patients with adenocarcinoma of the right colon were included in the study. The technique of primary retroperitoneal approach consisted in mobilization of the right mesocolon along the posterior surface in the direction of the superior mesenteric vessels, D3 lymph node dissection with crossing of the feeding vessels from the retroperitoneal side using a single-port access system and consisted of five consecutive steps. At the last step of the procedure the peritoneum and the remaining part of the mesentery were crossed laparoscopically to the intended borders of the colon resection. The specimen was extracted through the incision for the single port, followed by the formation of an anastomosis extracorporeally. The endpoints of the study were the short-term results of surgical treatment.

**Results.** The study presents data of the first 5 patients with adenocarcinoma of the right colon who underwent surgical treatment with D3 lymph node dissection using primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels. The duration of the retroperitoneal step averaged 110 (90–140) min. The average blood loss was 62 (10–100) mL. The first two patients underwent a three-stage retroperitoneal portion of the surgery. The other three patients were successfully operated by primary retroperitoneal approach with performing of all five steps of the operation. The number of removed regional lymph nodes was on average 36 (18–57), apical lymph nodes — 6 (4–5), metastatic regional lymph nodes — 3 (2–4). One patient developed a Class 1 Clavien — Dindo complication, which did not require a change in treatment tactics. The average postoperative hospital stay was 8 (5–12) days.

**Conclusion.** The technique of primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels to perform D3 lymph node dissection was described for the first time. The obtained results demonstrated the possibility of using this method for minimally invasive radical treatment of right colon cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, laparoscopy, retroperitoneal approach, right colon, D3 lymph node dissection, right hemicolectomy

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

**For citation:** Efetov S.K., Semchenko B.S., Rychkova A.K. Primary Retroperitoneal Approach to the Superior Mesenteric Vessels in Minimally Invasive Surgical Treatment of Right Colon Cancer with D3 Lymph Node Dissection. Technique and First Short-Term Outcomes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1374-3638>

## Новая техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам при малоинвазивном хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки с D3-лимфодиссекцией.

### Методика и первые результаты

С.К. Ефетов\*, Б.С. Семченко, А.К. Рычкова

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

**Цель исследования:** разработать и описать технику первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам для выполнения D3-лимфодиссекции при малоинвазивном хирургическом лечении рака

правой половины ободочной кишки. Оценить непосредственные результаты первой серии пациентов, оперированных по данной методике.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с adenокарциномой правых отделов ободочной кишки. Разработанная техника первично-забрюшинного доступа заключалась в выполнении мобилизации правых отделов ободочной кишки по задней поверхности в направлении верхних брыжеечных сосудов, D3-лимфодиссекции с пересечением питающих сосудов со стороны забрюшинного пространства с помощью однопортовой системы единого доступа и состояла из последовательного выполнения пяти этапов. На последнем этапе операции лапароскопическим способом выполнялось пересечение брюшины и оставшейся части брыжейки до намеченных границ резекции кишки. Операционный препарат извлекался через отверстие для установки монопорта, после чего формировался анастомоз экстракорпорально. Конечными точками исследования стали непосредственные результаты хирургического лечения.

**Результаты.** В исследовании представлены данные первых 5 пациентов с adenокарциномой правых отделов ободочной кишки, которым проведено хирургическое лечение с D3-лимфодиссекцией путем первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам. Длительность забрюшинного этапа составила в среднем 110 (90–140) мин. Средняя кровопотеря составила 62 (10–100) мл. Первым двум пациентам было выполнено три этапа забрюшинной части операции. Остальные три пациента были успешно прооперированы первично-забрюшинным доступом с осуществлением всех пяти этапов операции. Число удаленных регионарных лимфоузлов при D3-лимфодиссекции составило в среднем 36 (18–57), апикальных — 6 (4–5), метастатических регионарных — 3 (2–4). У одного пациента развилось осложнение 1-го класса по классификации Клавье — Диндо, что не потребовало изменения тактики лечения. Средний послеоперационный койко-день составил 8 (5–12) суток.

**Выходы.** Впервые описана техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам для выполнения D3-лимфодиссекции при раке правых отделов ободочной кишки. Полученные результаты продемонстрировали возможность применения данного доступа для малоинвазивного радикального лечения рака правой половины ободочной кишки.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, лапароскопия, первично-забрюшинный доступ, D3-лимфодиссекция, правосторонняя гемиколэктомия

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

**Для цитирования:** Ефетов С.К., Семченко Б.С., Рычкова А.К. Новая техника первично-забрюшинного доступа к верхним брыжеечным сосудам при малоинвазивном хирургическом лечении рака правой половины ободочной кишки с D3-лимфодиссекцией. Методика и первые результаты. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1374-3638>

## Introduction

Colorectal cancer is one of the most common malignant neoplasms worldwide. It takes the third place among the most frequently diagnosed cancers and is also one of the leading causes of cancer deaths [1]. Laparoscopic colorectal resection was first mentioned in 1991 [2]. After the positive results of several multicenter prospective randomized studies, laparoscopic approach was accepted as a feasible and safe method in the surgical treatment of colorectal cancer [3–6]. However, the development and improvement of laparoscopic technique cannot overcome factors such as patient obesity and abdominal adhesions that prevent its use. In addition, laparoscopic access may not be appropriate for patients with cardiopulmonary disease because of increased intraabdominal pressure [3, 7]. In the treatment of left colon cancer, primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels can avoid such obstacles and expand the indications for minimally invasive surgery [8, 9]. In this study, we describe a new technique and the first results of primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels for right colon cancer surgical treatment.

## Materials and methods

We have analyzed the results of treatment of the first five patients with malignant neoplasms of the ascending colon, caecum, hepatic flexure of the colon, who underwent surgical treatment in the period from November 2023 to June 2024.

Inclusion criteria were 1) histologically verified adenocarcinoma of the right colon; 2) planned D3 lymph node dissection; 3) resection of the right parts, transverse colon resection, or right-sided hemicolectomy; 4) age of the patient older than 18 years; 5) clinical stage II–III; and 6) previous abdominal surgery.

Exclusion criteria were: 1) clinical stage I of the disease; 2) body mass index less than 18 kg/m<sup>2</sup>; 3) emergency indications for surgical treatment of right colon cancer; 4) D2 lymph node dissection.

As a surgical treatment, all patients underwent resections using primary retroperitoneal access to the superior mesenteric vessels.

The endpoints of the study were the immediate results of surgical treatment.

To analyze and interpret the results SPSS 26 statistical software (SPSS Inc., Chicago, USA) was used.

### **Technique of primary retroperitoneal approach**

The patient is placed on the operating table in a horizontal position. A 10-mm trocar for the optical system is inserted in the paraumbilical region, a pneumoperitoneum is formed, and the abdominal cavity is revised. After tumor identification and revision of the abdominal cavity, the pneumoperitoneum is eliminated.

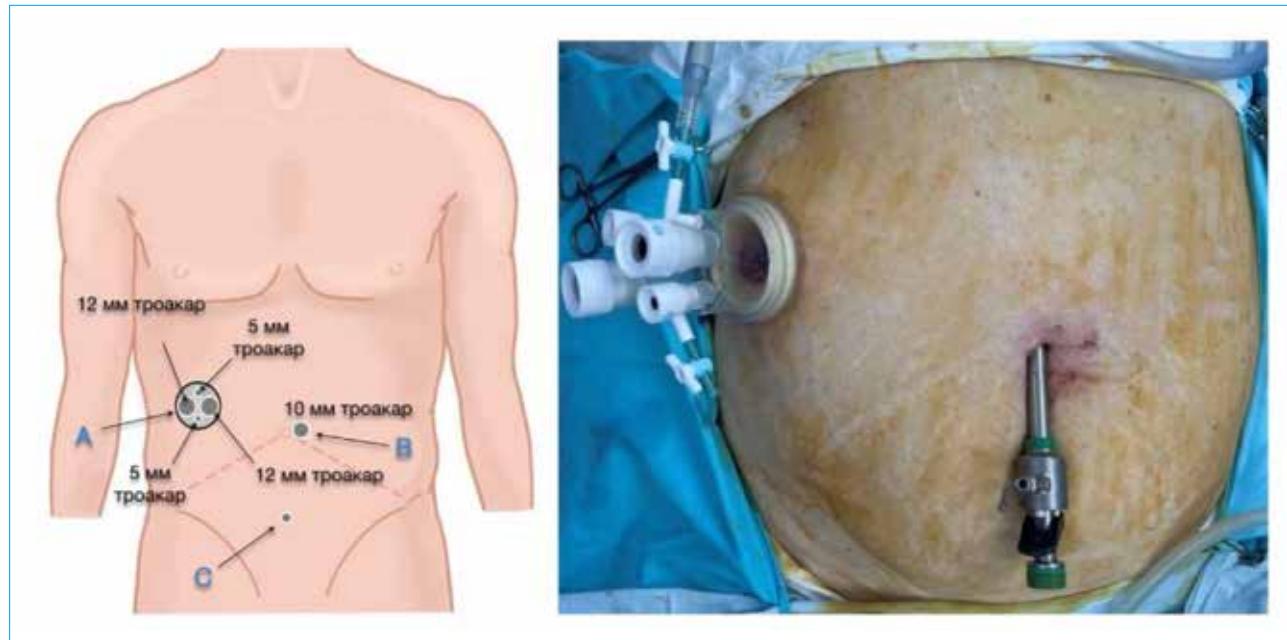
Then, a 4-cm long transverse skin incision is made in the right lateral region of the abdomen, at a point located at the middle of the distance between the edge of the rib arch and the anterior superior iliac spine. The aponeurosis, muscles of the anterior abdominal wall and transverse fascia are then sequentially dissected down to the preperitoneal fibre. The parietal peritoneum is bluntly separated from the anterior abdominal wall in a dorsal direction, thus forming a primary retroperitoneal canal for the installation of the single-port system (Fig. 1). A carbon dioxide supply is connected to the single-port system to form a dissection space in the retroperitoneum. A 30° optical system, a laparoscopic clamp, and a dissection instrument are inserted into the single-port single-access system.

The next step is to dissect the retroperitoneal fibres up to the renal fascia (Gerota's fascia). Further dissection consists of consecutive steps:

1) dissection between Gerota's and Toldt's fascia to the lateral edge of the duodenum;

- 2) dissection of the anterior surface of the pancreatic head to the level of the trunk of Henle;
- 3) identification of the colonic branches of the superior mesenteric vessels;
- 4) ligation of the origins of colonic branches of the superior mesenteric vessels with displacement of the apical lymph nodes towards the preparation;
- 5) complete mobilisation of the posterior surface of the right mesocolon.

The dissection between Toldt's fascia and Gerota's fascia is first performed medially at the level of the lower edge of the right kidney to identify the right ureter and right gonadal vessels. The ureter and gonadal vessels are withdrawn dorsally and then the dissection is continued cranially to identify the descending part of the duodenum (Fig. 2). The next step is to isolate the anterior surface of the pancreatic head from the surrounding tissues. Then the posterior mesenteric leaflet is dissected medial to the pancreatic head in the projection of the superior mesenteric artery (Fig. 3), dissection continues in caudo-cranial direction, the ileocolic artery is identified, clipped and cut at its origin, the fibre with the apical lymph nodes is isolated and shifted towards the removed part of the mesentery. Dissection continues in cranial direction with identification, if any, of the right colic artery and its ligation at the origin. Next, the root of the middle colic vein and middle colic



**Figure 1.** Scheme of trocar placement for primary-retroperitoneal approach to the vessels of the right colon: A — single-port system with two 5-mm and two 12-mm trocars; B — 10-mm trocar; C — 5-mm trocar (installed if needed)

**Рисунок 1.** Схема расстановки троакаров для первично-забрюшинного доступа к сосудам правой половины ободочной кишки: А — однопортовая система с двумя 5-мм и двумя 12-мм троакарами; В — 10-мм троакар; С — 5-мм троакар (устанавливается при необходимости)

artery are identified. Apical lymph nodes are also shifted towards the removed part of the mesentery. The trunk of Henle is identified and its large intestinal branches are cut.

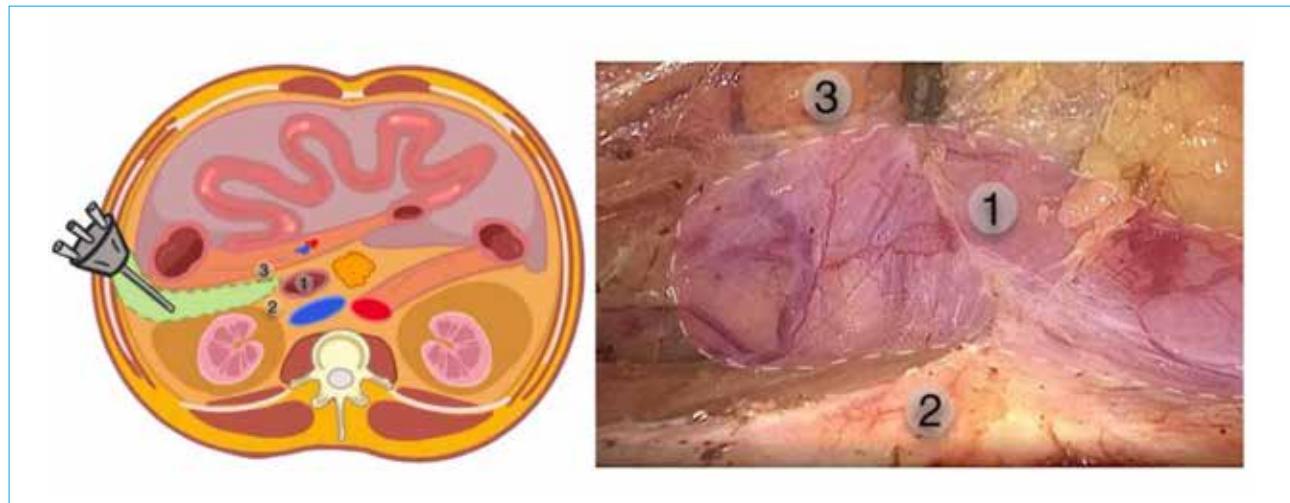
The next step is a dissection in cranial direction to identify the right gastroepiploic artery, which is then clipped and cut. Extended D3 lymph node dissection is considered complete.

Mobilisation of the ascending colon and caecum, dissection between the Toldt's and Gerota's fascia

in a caudal direction is performed. Mobilisation of the transverse colon is continued medially to the border 10 cm from the tumor. The parietal peritoneum of the right lateral canal is uncovered. The retroperitoneal step is considered completed.

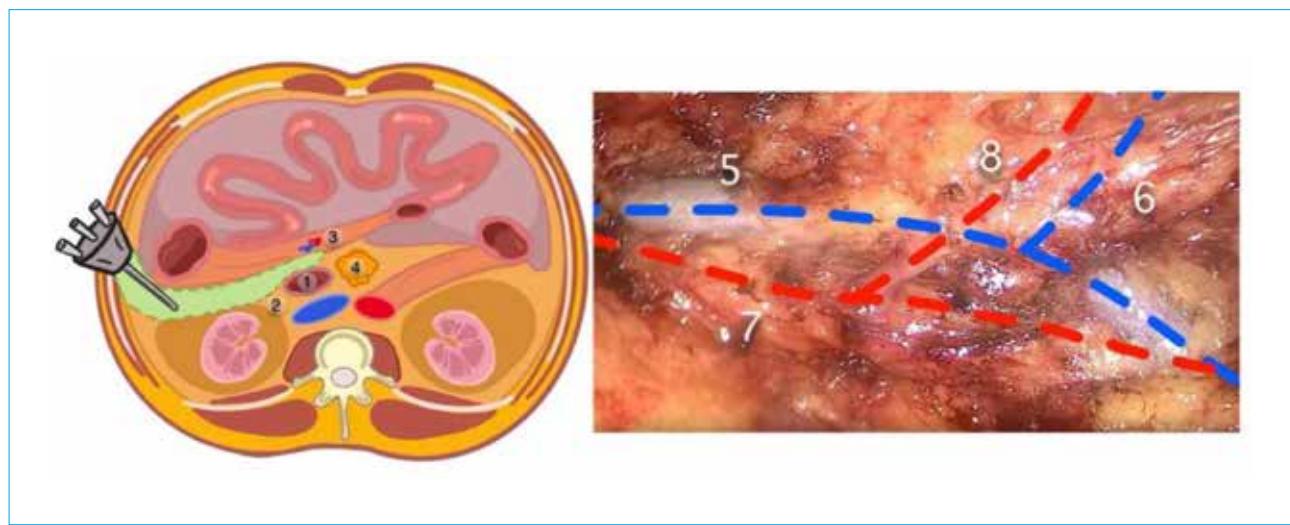
#### **Abdominal step**

Carboxyperitoneum is formed, one or two additional 5-mm trocars are placed in the hypogastrum and right mesogastrum, if necessary. The gastro-colic ligament and the omentum are transected



**Figure 2.** Dissection in the cranial direction to the identification of the descending part of the duodenum: 1 – duodenum; 2 – Gerota's fascia; 3 – Toldt's fascia

**Рисунок 2.** Диссекция в краинальном направлении до идентификации нисходящей части двенадцатиперстной кишки: 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – фасция Герота; 3 – фасция Тольдта



**Figure 3.** Caudo-cranial dissection to the posterior mesenteric leaflet with identification of the superior mesenteric vessels: 1 – duodenum; 2 – Gerota's fascia; 3 – superior mesenteric vessels; 4 – pancreas head; 5 – superior mesenteric vein; 6 – ileocolic vein; 7 – superior mesenteric artery; 8 – ileocolic artery

**Рисунок 3.** Диссекция в каудо-краинальном направлении до заднего листка брыжейки с идентификацией верхних брыжеечных сосудов: 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – фасция Герота; 3 – верхние брыжеечные сосуды; 4 – головка поджелудочной железы; 5 – верхняя брыжеечная вена; 6 – подвздошно-ободочная вена; 7 – верхняя брыжеечная артерия; 8 – подвздошно-ободочная артерия

**Table.** Patient characteristics and short-term outcomes of surgical treatment**Таблица.** Характеристика пациентов и краткосрочные результаты хирургического лечения

Parameter <b>Характеристика</b>	Patient 1 <b>Пациент 1</b>	Patient 2 <b>Пациент 2</b>	Patient 3 <b>Пациент 3</b>	Patient 4 <b>Пациент 4</b>	Patient 5 <b>Пациент 5</b>
Age, years <i>Возраст, лет</i>	63	76	62	72	65
BMI, kg/m <sup>2</sup> <i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></i>	29.7	22.8	18.5	27.7	32.8
Tumor location <i>Локализация опухоли</i>	Transverse colon <i>Поперечно-ободочная кишка</i>	Hepatic flexure of the colon <i>Печеночный изгиб ободочной кишки</i>	Hepatic flexure of the colon <i>Печеночный изгиб ободочной кишки</i>	Caecum <i>Слепая кишка</i>	Ascending colon <i>Восходящая ободочная кишка</i>
AJCC stage <i>AJCC стадия</i>	3	3	2	3	3
TNM	pT3pN2cM0	pT3pN1cM0	pT3pN0cM0	pT3pN1cM0	pT2pN1cM0
Type of the surgery <i>Тип операции</i>	Transverse colon resection <i>Резекция поперечно-ободочной кишки</i>	Right hemicolectomy <i>Правосторонняя гемиколэктомия</i>	Right hemicolectomy <i>Правосторонняя гемиколэктомия</i>	Resection of the right sections <i>Резекция правых отделов</i>	Right hemicolectomy <i>Правосторонняя гемиколэктомия</i>
Duration of the retroperitoneal step, min <i>Длительность забрюшинного этапа, мин</i>	130	90	100	140	171
Duration of the laparoscopic step, min <i>Длительность лапароскопического этапа, мин</i>	80	90	60	60	70
Bloodloss, mL <i>Кровопотеря, мл</i>	100	50	100	50	10
Harvested lymph nodes, n <i>Удаленные лимфоузлы, n</i>	18	34	57	35	34
Positive lymph nodes, n <i>Метастатические лимфоузлы, n</i>	4	3	0	2	1
Apical lymph nodes, n <i>Апикальные лимфоузлы, n</i>	4	7	9	4	7
Postoperative complications, n <i>Послеоперационные осложнения, n</i>	1	0	0	0	0
Postoperative hospital-stay, days <i>Послеоперационный койко-день, сутки</i>	5	10	8	12	12

sequentially, after which the colon is brought to the anterior abdominal wall through the incision from the single port. The intestine is crossed according to the markings. An ileotransversoanastomosis is formed.

## Results

A total of 5 patients with tumor location in the right colon were operated using primary retroperitoneal approach (Table). At the moment of the method implementation the first three steps of the retroperitoneal part of the operation were performed in two patients. The other three patients were successfully operated by primary retroperitoneal technique with all five steps of the operation.

In these 5 patients, the average number of removed lymph nodes was 37.2 (18–57). On average, 3 (2–4) metastatic lymph nodes were identified during these interventions. The number of removed apical ones averaged 6 (4–5). The duration of the retroperitoneal stage was 110 (90–140) minutes. The laparoscopic transabdominal stage lasted up to an average of 87.5 (60–90) minutes. The average blood loss was 62 (10–100) mL.

One patient had a subcutaneous haematoma in the postoperative period, which required conservative treatment and corresponded to Class 1 complications according to the Clavien – Dindo scale. Postoperative hospital stay averaged 8 (5–12) days. All patients were discharged from the hospital with improvement and with referral for radiation chemotherapy.

## Discussion

Minimally invasive surgical treatment of colorectal cancer in the modern world is associated with laparoscopic and robotic surgery. Laparoscopic approach for right colon cancer has better outcomes compared to open one, allowing this type of minimally invasive technique to be actively used [10]. The final results of the COLOR study demonstrated the advantages of laparoscopic interventions over open surgeries: less blood loss ( $p < 0.0001$ ), shorter period of peristalsis recovery ( $p < 0.0001$ ), decreased postoperative hospital-stay ( $p < 0.0001$ ). It is worth noting that the frequency of intraoperative conversion out of 125 observed patients was 32 % ( $n = 40$ ), the reasons for conversion were: tumor fixation, adhesions in the abdominal cavity, concomitant cardiac complications, tumor size [7].

According to I.Y. Kim et al., in patients with previous abdominal surgery, the conversion rate for laparoscopic colorectal surgery was 25 %, while conversion to open approach with an unoperated

abdomen was 8.1 %. The reason for conversion in 50 % of cases was an adhesive process that provided difficulties in performing radical oncological surgery [11].

Patients with previous surgical treatment have a higher incidence of unintentional enterotomy during adhesiolysis than patients without previous surgical treatment [12]. In addition, a higher incidence of intestinal obstruction may be observed, as shown in this study.

According to the results of the meta-analysis, obese patients have a higher incidence of R1 resection and a lower number of removed lymph nodes, which is associated with technical difficulties in performing minimally invasive surgery [10].

In a clinical study during laparoscopic abdominal surgery, J. Jakimowicz et al. reported a 53 % reduction in portal blood flow with abdominal insufflation up to 14 mmHg. Reduced portal vein blood flow during pneumoperitoneum can lead to hepatic hypoperfusion and acute hepatocyte injury or temporary increase in liver enzyme activity [13].

Factors specific to laparoscopy that may affect intraoperative cardiac function include increased intra-abdominal pressure, Trendelenburg position and hypercapnia. Increased intra-abdominal pressure is a major contributor to cardiac depression. Mechanisms of decreased cardiac output after abdominal insufflation include increased afterload and decreased preload due to impeded venous return [14]. R.S. Zuckerman and S. Heneghan reported that a decrease in cardiac index occurred immediately after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy but returned to baseline within 10–15 minutes after abdominal insufflation. Cardiac output levels recovered from temporary depression 2.5 hours after abdominal insufflation during laparoscopic surgeries [15].

A factor that is adversely affected by pneumoperitoneum is also venous stasis. Increased intraabdominal pressure and reverse Trendelenburg position during laparoscopy have been shown to reduce blood flow in the femoral veins. Increased intraabdominal pressure has a direct effect on the inferior vena cava and iliac veins and reduces venous blood flow in the lower extremities. Under the influence of gravity during reverse Trendelenburg position, internal abdominal organs may also exert a compressive effect on the iliac veins, resulting in decreased femoral venous blood flow [14].

In contrast, with primary retroperitoneal access, the patient is positioned horizontally on the operating table and most of the operation is performed without carboxyperitoneum. We hypothesize that this may attenuate or completely negate

the effects of increased intraabdominal pressure on organ systems during minimally invasive surgery.

Most of the disadvantages encountered during laparoscopic colorectal surgery can be improved by the proposed primary retroperitoneal approach. When performing this technique, the patient is placed on the operating table in a horizontal position. There is no need to transfer the patient to the Trendelenburg position. Pneumoperitoneum is formed for a short time at the beginning of the operation and at the final stage, thanks to which there is no additional load on vital organ systems. It is also worth noting that thanks to the work in the retroperitoneum, the operating surgeon can perform safe lymph dissection in patients with adhesions and obesity.

Previously, we presented studies presenting primary retroperitoneal approach for performing vascular-oriented D3 lymph node dissection

for cancer of the left colon and rectum [8]. It is worth mentioning that this method used for surgical treatment of right colon cancer has not been described in the world literature yet.

Further study of the results of using this technique in a larger number of patients is required to determine the indications for primary retroperitoneal approach and a more detailed evaluation of the advantages and disadvantages of this approach.

## Conclusion

The technique of primary retroperitoneal approach to the superior mesenteric vessels to perform D3 lymph node dissection was described for the first time. The obtained results demonstrated the possibility of using this access for minimally invasive radical treatment of right colon cancer.

## References / Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
2. Jacobs M., Verdeja J.C., Goldstein H.S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):144–50.
3. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazerier G., Bonjer H.J., et al.; COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):477–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7
4. Hewett P.J., Allardice R.A., Bagshaw P.F., Frampston C.M., Frizelle F.A., Rieger N.A., et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: The ALCCaS trial. *Ann Surg.* 2008;248(5):728–38. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818b7595
5. Bonjer H.J., Hop W.C., Nelson H., Sargent D.J., Lacy A.M., Castells A., et al.; Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: A meta-analysis. *Arch Surg.* 2007;142(3):298–303. DOI: 10.1001/archsurg.142.3.298
6. Jayne D.G., Guillou P.J., Thorpe H., Quirke P., Cope-land J., Smith A.M., et al.; UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3061–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7758
7. Deijen C.L., Vasmel J.E., de Lange-de Klerk E.S.M., Cuesta M.A., Coene P.L.O., Lange J.F., et al.; COLOR (COlon cancer Laparoscopic or Open Resection) study group. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc.* 2017;31(6):2607–15. DOI: 10.1007/s00464-016-5270-6
8. Ефетов С.К., Зубайраева А.А., Семченко Б.С., Панова П.Д., Волгин М.В., Рычкова А.К. Первично-забрюшинный доступ для сосудосберегающей лимфо-
- диссекции в лечении рака левой половины ободочной и прямой кишки — первый российский опыт. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2023;(12):26–33. [Efetov S.K., Zubayraeva A.A., Semchenko B.S., Panova P.D., Volgin M.V., Rychkova A.K. Primary retroperitoneal approach for vessel-sparing D3-lymph node dissection in left colonic and rectal cancer resections — the first Russian experience. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023;(12):26–33. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/hirurgia202312126
9. Efetov S.K., Zubayraeva A.A., Panova P.D. The retroperitoneal approach to vessel-sparing D3 lymph node dissection in left-sided colorectal cancer resections: A video vignette. *Colorectal Dis.* 2023;25(9):1940–1. DOI: 10.1111/codi.16705
10. Bell S., Kong J.C., Carne P.W.G., Chin M., Simpson P., Farmer C., et al. Oncological safety of laparoscopic versus open colorectal cancer surgery in obesity: A systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2019;89(12):1549–55. DOI: 10.1111/ans.15081
11. Kim I.Y., Kim B.R., Kim Y.W. Impact of prior abdominal surgery on rates of conversion to open surgery and short-term outcomes after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134058. DOI: 10.1371/journal.pone.0134058
12. Franko J., O'Connell B.G., Mehall J.R., Harper S.G., Nejman J.H., Zebley D.M., et al. The influence of prior abdominal operations on conversion and complication rates in laparoscopic colorectal surgery. *JSL.* 2006;10(2):169–75.
13. Jakimowicz J., Stultiens G., Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc.* 1998;12(2):129–32. DOI: 10.1007/s004649900612
14. Nguyen N.T., Wolfe B.M. The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg.* 2005;241(2):219–26. DOI: 10.1097/01.sla.0000151791.93571.70
15. Zuckerman R.S., Heneghan S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2002;16(8):1233–6. DOI: 10.1007/s00464-001-9152-0

### Information about the authors

**Sergey K. Efetov\*** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Surgical Department No. 2 of the University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Contact information: efetov@mail.ru;

119048, Moscow, Dovatora str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

**Bogdan S. Semchenko** — Surgical Resident at the Department of Faculty Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Contact information: bogdansemchenko99@gmail.com; 119048, Moscow, Dovatora str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0459-2574>

**Arina K. Rychkova** — Surgical Resident at the Department of Faculty Surgery No. 2 named after G.I. Lukomsky, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Contact information: ockun.riba@yandex.ru;

119048, Moscow, Dovatora str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5809-8948>

### Сведения об авторах

**Ефетов Сергей Константинович\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского, Институт 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;

119048, г. Москва, ул. Доватора, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2217>

**Семченко Богдан Сергеевич** — хирург-ординатор кафедры факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского, Институт 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: bogdansemchenko99@gmail.com; 119048, г. Москва, ул. Доватора, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0459-2574>

**Рычкова Арина Кирилловна** — хирург-ординатор кафедры факультетской хирургии № 2 им. Г.И. Лукомского, Институт 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: ockun.riba@yandex.ru;

119048, г. Москва, ул. Доватора, 15.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5809-8948>

Submitted: 20.07.2024 Accepted: 28.08.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 20.07.2024 Принята: 28.08.2024 Опубликована: 31.10.2024

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева\*

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

**Цель обзора:** представить современный взгляд на проблему сочетания функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и оценить эффективность применения акотиамида у пациентов с ФД и ГЭРБ.

**Основные положения.** Высокая частота сочетания ФД и ГЭРБ обусловлена общностью патогенетических механизмов и является актуальной проблемой в клинической практике. Сочетанное течение этих двух заболеваний изменяет клиническую картину, усложняет дифференциальную диагностику и ведет к неадекватному назначению лекарственных препаратов. Медикаментозное лечение пациентов с ФД и ГЭРБ включает применение ингибиторов протонной помпы и прокинетиков. В настоящее время эффективным препаратом, влияющим на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является акотиамид. Акотиамид — антагонист мускариновых M1- и M2-рецепторов и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Клиническая эффективность данного препарата продемонстрирована не только у пациентов с ФД, но и при сочетании ФД и ГЭРБ.

**Заключение.** Назначение акотиамида патогенетически обосновано у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФД.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, акотиамид

**Конфликт интересов:** публикация приготовлена при поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**Для цитирования:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):83–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92>

## Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rumyantseva\*

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

**Aim:** to present a modern view on the combination of functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) and to evaluate the effectiveness of acotiamide in patients with FD and GERD.

**Key points.** The high frequency of the combination of FD and GERD is caused by common pathogenetic mechanisms and presents an urgent problem in clinical practice. The concurrent occurrence of these diseases alters the clinical picture, complicates differential diagnostics, and leads to inadequate prescription of drugs. Medical treatment for patients with FD and GERD includes the use of proton pump inhibitors (PPIs) and prokinetics. Currently, acotiamide is recognized as an effective drug that affects the motility of the upper gastrointestinal tract. Acotiamide is an antagonist of muscarinic M1 and M2 receptors and a reversible inhibitor of acetylcholinesterase. The clinical efficacy of this drug has been demonstrated not only in patients with FD but also in those with a combination of FD and GERD.

**Conclusion.** Administration of acotiamide is pathogenetically justified in patients with the combination of GERD and FD.

**Keywords:** functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, acotiamide

**Conflict of interest:** this publication is supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**For citation:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):83–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92>

## Введение

Функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) являются распространенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно эпидемиологическим исследованиям симптомы диспепсии встречаются у 20 % населения мира [1]. А глобальная распространенность ФД составляет 8,4 % [2]. Общемировая распространенность ГЭРБ колеблется от 8,8 до 33,1 % (в среднем 13,3 %), в Российской Федерации – 11,3–23,6 % [3, 4].

ГЭРБ считается хроническим рецидивирующими заболеванием, которое развивается в результате регулярно повторяющихся забросов в пищевод желудочного, а иногда и дуоденального содергимого, в результате моторно-эвакуаторных нарушений органов гастроэзофагеальной зоны [3]. В настоящее время выделяют неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая встречается в 70 % случаев, и эрозивный рефлюкс-эзофагит.

Под ФД в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра понимают комплекс симптомов (чувство переполнения и вздутия в подложечной области, раннее насыщение, боль и жжение в эпигастральной области), отмечающихся у пациента в течение трех последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев), при отсутствии органических причин их возникновения [5]. В зависимости от преобладающих симптомов выделяют два клинических варианта ФД, которые могут сочетаться друг с другом: синдром боли в эпигастрии (СБЭ) и постприандиальный дистресс-синдром (ППДС). У пациентов с СБЭ основными жалобами являются боль и чувство жжения в подложечной области. При ППДС пациенты чаще жалуются на чувство переполнения и вздутия в эпигастральной области и раннее насыщение.

Общность некоторых патогенетических механизмов создает основу для сочетания этих двух заболеваний. С клинической точки зрения сочетанное течение ФД и ГЭРБ затрудняет их дифференциальную диагностику, обуславливает низкую эффективность терапии вследствие неадекватного назначения лекарственных средств.

Частота сочетания ГЭРБ и ФД широко варьирует и может достигать 70 % [6–11]. Большой размах в показателях и трудности в установлении истинной распространенности сочетанного течения этих заболеваний объясняются тем, что некоторые авторы оценивали частоту сочетания ГЭРБ и симптомов диспепсии, а не ФД, а в отдельных исследованиях анализ проводился только на основании заполнения соответствующих опросников [8]. Ситуация осложняется гетерогенностью, которая присуща обоим заболеваниям. Симптомы ГЭР (гастроэзофагеальных рефлюксов) выявляются не только у больных с ГЭРБ, но и у пациентов с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (возникновение изжоги/боли за грудиной

в ответ на физиологические ГЭР при отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе и нормальной эндоскопической картине). Таким образом, ФД может сочетаться с функциональными расстройствами пищевода, симптомы которых похожи на симптомы ГЭРБ. Это, в свою очередь, представляет определенные сложности в проведении дифференциального диагноза и назначении эффективной терапии.

Также противоречивы данные о сочетании ФД с различными формами ГЭРБ. По мнению одних авторов, ФД встречается у 74,3 % пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и у 10,5 % с эрозивным эзофагитом [12]. По мнению других исследователей, ФД с одинаковой частотой встречается как при неэрозивной ГЭРБ, так и при эрозивной. Однако следует отметить, что ППДС выявляется у таких больных в 47,9 % случаев, синдром боли в эпигастрии – в 25,0 % и смешанный вариант – в 27,1 % [10].

Клинические проявления у пациентов с сочетанием этих заболеваний более выражены по сравнению с больными с изолированно протекающими ГЭРБ и ФД [13]. Кроме того, сочетанная патология чаще сопровождается более низким качеством жизни, нарушениями сна и высоким уровнем депрессии.

Согласно современным представлениям патофизиологической основой развития сочетанного течения ФД и ГЭРБ являются нарушение моторики верхних отделов ЖКТ, гиперсекреция соляной кислоты, висцеральная гиперчувствительность, дуоденальная эозинофилия и воспаление в двенадцатиперстной кишке.

## Нарушение моторики верхних отделов ЖКТ

Моторика верхних отделов ЖКТ регулируется посредством взаимодействия нервных и гуморальных факторов, а центральная обработка импульсов происходит в коре головного мозга [14]. Нормальную перистальтику обеспечивает согласованное действие возбуждающих и тормозящих факторов, нарушение равновесия между которыми приводит к двигательным нарушениям и изменениям антродуоденальной координации.

Ведущим механизмом возникновения симптомов ФД в настоящее время являются нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки [15]. К ним относят: расстройство аккомодации желудка (способности фундального отдела желудка расслабляться после еды), нарушение антродуоденальной координации, ослабление моторики антравального отдела желудка, следствием которых является замедление опорожнения желудка [14, 16]. У 36–66 % пациентов с ФД, согласно результатам электрографии, выявляются нарушения миоэлектрической активности желудка (бади- и тахигастрит), у 40–60 % – нарушения аккомодации [17–19].

В зависимости от клинического варианта ФД могут различаться ведущие патогенетические звенья, способствующие возникновению симптомов. Например, гиперсекреция соляной кислоты, как правило, чаще выявляется у пациентов с СБЭ и является причиной боли в эпигастральной области [16]. Нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, а также висцеральная гиперчувствительность определяют развитие ППДС. Таким образом, от клинического варианта ФД зависит выбор медикаментозного лечения пациентов.

Пациенты, у которых отмечается нарушение аккомодации, как правило, жалуются на ощущение распирания в эпигастрии и чувство раннего насыщения. Ухудшение антродуоденальной координации приводит к появлению тяжести в эпигастральной области, вздутию живота, срыгиваниям, отрыжке воздухом и изжоге. Ослабленная двигательная функция антравального отдела желудка, в том числе сопровождающаяся повышением внутрижелудочного давления, сопровождается у пациентов ощущением переполнения и тяжести в эпигастрии, изжогой, регургитацией и отрыжкой воздухом [14].

ГЭРБ принято считать заболеванием, которое развивается в результате нарушений двигательной функции верхних отделов ЖКТ, ведущих к патологическим гастроэзофагеальным рефлюксам [3]. Важная роль в возникновении рефлюксов принадлежит преходящим расслаблениям нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), во время которых вне глотка антирефлюкский барьер между желудком и пищеводом исчезает на 10–15 секунд [20]. ПРНПС считаются физиологическим механизмом отрыжки и у здоровых могут быть причиной эпизодов ГЭР в 85 % случаев [21]. У пациентов с ГЭРБ количество ПРНПС возрастает. Рефлекторному учащению ПРНПС после еды способствует повышение градиента давления между желудком и пищеводом в результате повышения внутрижелудочного давления, особенно при замедлении его моторно-эвакуаторной функции.

У пациентов с ППДС нарушение аккомодации фундального отдела желудка может способствовать ПРНПС, которые приводят к гастроэзофагеальным рефлюксам (ГЭР) [22, 23]. Это объясняет высокую частоту сочетания ФД и ГЭРБ.

Изменение опорожнения желудка у пациентов с ФД, ГЭРБ и при их сочетании было изучено S. Gonlachanvit et al. [24]. Всего в исследование были включены 83 пациента, которым проводилась сцинтиграфия, позволяющая охарактеризовать моторную функцию проксимального и дистального отделов желудка. Полученные результаты сравнивались с показателями у здоровых. Задержка опорожнения желудка наблюдалась у 56 % пациентов с ФД, 45 % – с ГЭРБ и 55 % – при сочетании этих заболеваний. Причем после приема пищи у пациентов с ГЭРБ наблюдалась задержка преимущественно в проксимальном отделе желудка по сравнению с больными только с ФД и с пациентами с ФД

и ГЭРБ. Авторами также отмечено, что именно с нарушениями моторики в проксимальном отделе связаны такие симптомы, как тошнота, раннее насыщение, рвота, вздутие живота и регургитация. Таким образом, данное исследование подчеркивает важность моторных нарушений желудка в возникновении симптомов ФД и ГЭРБ.

### Висцеральная гиперчувствительность

Висцеральная гиперчувствительность играет важную роль в патогенезе ФД. Повышенная чувствительность желудка к растяжению и нарушение обработки сигналов, поступающих из верхних отделов ЖКТ, в центральной нервной системе экспертами согласительного совещания ESNM по ФД признаны доказанными патофизиологическими механизмами заболевания [15]. Висцеральная гиперчувствительность встречается у 34–66 % больных с ФД и ассоциируется с возникновением боли в эпигастрии после еды, отрыжкой и снижением веса [25]. При сравнении со здоровыми боль у этих пациентов возникает при гораздо меньшем повышении внутрижелудочного давления.

У пациентов с НЭРБ отмечается повышенная чувствительность к растяжению пищевода баллоном, а также к соляной кислоте [26, 27]. Влияние растяжения стенок пищевода на возникновение симптомов НЭРБ происходит за счет косвенной активации болевых рецепторов и встречается в 20 % случаев [27]. M. Cicala et al. показали, что при НЭРБ у больных достоверно больше проксимальных кислых рефлюксов и более высокая чувствительность к кратковременным рефлюксам по сравнению с эрозивным эзофагитом [26]. Повышенная чувствительность к кислоте обусловлена расширением межклеточных пространств, которое происходит из-за разрушения белков плотных контактов при попадании кислоты на слизистую оболочку пищевода [28]. Результатом этого является повышение эпителиальной проницаемости и проникновение ионов водорода и различных компонентов рефлюктата в подслизистый слой пищевода, где происходит стимуляция нервных окончаний, отвечающих за развитие клинических симптомов.

### Роль воспаления и эозинофилии двенадцатиперстной кишки в патогенезе ФД и ГЭРБ

Двенадцатиперстная кишка играет важную роль в патогенезе ФД, так как является регулятором моторики гастроуденальной зоны, висцеральной гиперчувствительности и через нервные, эндокринные пути влияет на опорожнение и аккомодацию желудка [29]. Примерно у 40 % пациентов гиперчувствительность двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникающая в результате развития воспаления, приводит к нарушению расслабления фундального отдела желудка. Последнее, в свою очередь, способствует замедлению опорожнения желудка, которое может привести к ПРНПС, вызывающим патологический ГЭР [22].

Воспаление коррелирует с повышением проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с ФД, структурными и функциональными изменениями нейронов [30]. T. Liebregts et al. продемонстрировали, что тяжесть симптомов у пациентов с ФД связана с повышенным высвобождением цитокинов и более высоким уровнем Т-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки [31]. У пациентов с ФД по сравнению с контрольной группой наблюдались достоверно более высокие уровни TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10. Таким образом, у *H. pylori*-негативных больных с ФД ключевым фактором развития клинических проявлений может быть активация клеточного иммунитета с увеличением количества Т-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки, которые привлекают эозинофилы и тучные клетки в участки воспаления. Высвобождение провоспалительных медиаторов при дегрануляции этих клеток приводит к дисфункции эпителиального барьера и изменению функции нервных окончаний в верхних отделах ЖКТ [32].

При ГЭРБ также рассматривается цитокин-опосредованный механизм развития и прогрессирования заболевания. Цитокины у пациентов с ГЭРБ могут предопределять ее течение в зависимости от активности (противо- или провоспалительной). В исследовании K.B. Dunbar et al. было обнаружено увеличение количества интразиптических Т-клеток в пищеводе после прекращения приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с рефлюкс-эзофагитом [33]. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что соответствующий фенотип макрофагов (M1 или M2) детерминирует нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между гуморальным (Th2) и клеточным (Th1) звенями иммунитета. Таким образом, считается, что при развитии эрозивного эзофагита активируется Th1-иммунный ответ, а при пищеводе Барретта – Th2 [34, 35]. Макрофаги также производят активные формы кислорода, транскрипционные факторы (NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ ), фосфолипиды, определяющие иммунный ответ организма [36]. Исследование фенотипа макрофагов крови у больных ГЭРБ выявило преобладание поверхностных M1-макрофагов, которые характерны для провоспалительного Th1-иммунного ответа [37].

Связь между ФД и ГЭРБ посредством цитокин-опосредованных реакций требует дальнейшего изучения, так как может стать в дальнейшем новой мишенью для лечения пациентов с сочетанным течением этих заболеваний. А подавление воспаления в ДПК позволит улучшить нарушение аккомодации фундального отдела желудка и уменьшить патологический ГЭР [38].

Эозинофилия ДПК при ФД, которая не связана с инфекцией *H. pylori* или эозинофилией пищевода, была продемонстрирована в ряде исследований [39–42]. Повышение количества эозинофилов в ДПК более характерно для пациентов с ППДС

с жалобами на чувство раннего насыщения и встречается в 47 % случаев [43]. Также эозинофилия в ДПК была выявлена при постинфекционной ФД и у детей с ФД [44–46]. Согласно исследованию M.M. Walker et al., с диагнозом ФД было связано повышение количества эозинофилов в среднем до 49 в поле зрения при большом увеличении [40]. Факторы, способствующие развитию эозинофилии ДПК, до конца не установлены. Не исключается возможная роль повышенной проницаемости слизистой оболочки ДПК, нарушение регуляции тучных клеток, курения [47].

### Роль кислотно-пептического фактора в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии

ГЭРБ относится к кислотозависимым заболеваниям, при которых основным повреждающим фактором, вызывающим клинические симптомы, является соляная кислота [3]. Помимо соляной кислоты в рефлюкте может присутствовать дуоденальное содержимое, включающее в себя панкреатические ферменты и компоненты желчи (желчные кислоты, лизолецитин и трипсин). Лишь у 10,3 % больных выявляется желчный рефлюкс, у 39,7 % отмечается кислый с желчным компонентом, и у преобладающего большинства (50 %) – кислый [48]. Доказано, что к повышению риска развития ГЭРБ приводит значительное увеличение секреции соляной кислоты.

Количество рефлюксов, а также продолжительность экспозиции кислоты в пищеводе коррелируют со степенью повреждения слизистой оболочки пищевода. По данным суточной pH-импедансометрии количество времени с pH < 4 в пищеводе в течение суток должно быть менее 4 %.

Роль кислоты в патогенезе ФД прежде всего определяется ацидификацией ДПК, которая приводит к ингибированию расслабления желудка во время еды, замедлению его опорожнения и увеличению чувствительности желудка к растяжению. В ряде работ продемонстрирована повышенная экспозиция соляной кислоты в ДПК у пациентов с ФД, несмотря на нормальный уровень секреции соляной кислоты в желудке [49, 50].

Установлено, что у пациентов с ФД с увеличенной экспозицией соляной кислоты в ДПК отмечается более выраженные симптомы диспепсии по сравнению с больными с нормальной экспозицией [51–53]. Причем ацидификация ДПК приводит к возникновению жалоб преимущественно у больных ФД, а не здоровых.

У пациентов с СБЭ высокая секреция соляной кислоты, наряду с повышенной чувствительностью слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, способствуют возникновению боли и жжения в эпигастральной области [16]. Однако патогенетическая роль чувствительности желудка к кислоте до конца не установлена. С одной стороны, у некоторых пациентов с ФД при назначении

антисекреторной терапии отмечено уменьшение выраженности жалоб. С другой, у большинства больных с ФД уровень секреции соляной кислоты в желудке в пределах нормы.

Y.L. Xiao et al. исследовали патологический кислый ГЭР у пациентов с ФД с преобладающими симптомами боли, жжения в эпигастральной области, чувством раннего насыщения и ощущением переполнения после еды [54]. Распространенность рефлюкса среди респондентов с ФД составила 31,7 %. При этом у больных с ППДС патологический кислый ГЭР встречался в 36,6 % случаев, а у пациентов с синдромом болей в эпигастрии (СБЭ) – в 28,7 %. J. Tack et al. также продемонстрировали увеличение процента времени с  $\text{pH} < 4$  более 5 % в пищеводе у пациентов с ФД, отметив, что данные изменения более характерны для лиц с СБЭ [55].

### Диагностика функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Функциональная диспепсия является диагнозом исключения, так как диспепсические симптомы могут встречаться при различных органических заболеваниях. Согласно одному из положений Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по ФД, можно проводить лечение пациентов с диспепсией без выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при отсутствии «симптомов тревоги» [15]. Однако такой подход чреват диагностическими ошибками, так как даже у лиц молодого возраста рак желудка может протекать без «симптомов тревоги», которые появляются на поздних стадиях заболевания [56]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД проведение ЭГДС пациентам с симптомами диспепсии является обязательным [16].

Обследование пациентов с симптомами ГЭРБ должно включать в себя проведение ЭГДС (при необходимости с биопсией), которая позволяет оценить степень выраженности изменений слизистой оболочки пищевода, 24-часовую  $\text{pH}$ -импедансометрию, а в некоторых случаях – манометрию пищевода высокого разрешения [3].

Суточная  $\text{pH}$ -импедансометрия позволяет провести дифференциальный диагноз между функциональной изжогой, гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу и НЭРБ или исключить их сочетание при подтвержденной ГЭРБ. При НЭРБ у пациентов с нормальной эндоскопической картиной пищевода отмечается увеличение процента времени с  $\text{pH} < 4$  более 4,5. Для лиц с функциональной изжогой характерны нормальные показатели экспозиции кислоты в пищеводе ( $\text{pH} < 4$  – менее 4,0) и отсутствие связи между возникновением симптомов и эпизодами ГЭР. При гиперчувствительности пищевода к рефлюксу при  $\text{pH}$ -импедансометрии отмечаются нормальные показатели экспозиции кислоты в пищеводе (процент времени

с  $\text{pH} < 4$  – менее 4) и наличием связи между симптомами и эпизодами физиологических ГЭР.

### Подходы к терапии пациентов с сочетанием функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Сочетание ФД и ГЭРБ у пациента представляет сложности в выборе эффективной лекарственной терапии. Терапию больных с сочетанным течением этих заболеваний следует начинать с общих мероприятий, включающих в себя нормализацию образа жизни и питания.

На сегодняшний день основными препаратами для лечения этих заболеваний являются ингибиторы протонной помпы и прокинетики [3, 16].

ИПП продемонстрировали свою эффективность при лечении ФД, главным образом при СБЭ. Кокрейновский метаанализ, включивший 18 randomизированных контролируемых исследований (6172 пациента), показал, что ИПП достоверно лучше уменьшают общие симптомы ФД по сравнению с плацебо [57]. В недавнем метаанализе 38 исследований также было показано, что эффективность прокинетиков достоверно превышала плацебо в купировании симптомов ФД (отношение шансов – 0,81; 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ): 0,74–0,89) [58]. При этом наибольшая эффективность ИПП наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела, сочетании ФД и ГЭРБ [59].

У пациентов с ГЭРБ ИПП на сегодняшний день являются препаратами выбора как при неэрозивной, так и при эрозивной форме заболевания [3]. ИПП позволяют поддерживать более 18 часов уровень  $\text{pH} > 4$  в желудке, что способствует заживлению эрозий в пищеводе [60]. Кроме того, за счет снижения продукции соляной кислоты происходит купирование симптомов ГЭРБ. По результатам крупных систематических обзоров и метаанализов ИПП признаны самыми эффективными препаратами в терапии ГЭРБ.

Важная роль двигательных нарушений в патогенезе ФД служит основанием для назначения препаратов, влияющих на моторику – прокинетиков. Кокрейновский метаанализ, включавший в себя 24 исследования (13 178 пациентов с ФД), показал, что эффективность прокинетиков значительно превышает плацебо (57 и 47 % соответственно) [61]. Недавний метаанализ 38 исследований продемонстрировал купирование симптомов ФД при назначении препаратов данной группы (отношение шансов – 0,81; 95 % ДИ: 0,74–0,89) [58].

При ГЭРБ применение прокинетиков также патогенетически обосновано [3]. Согласно имеющимся данным эффективность прокинетиков обусловлена стимуляцией двигательной функции желудка, в результате чего уменьшается количество ПРНПС, улучшается пищеводный клиренс, восстанавливается нормальное физиологическое состояние пищевода. Метаанализ 14 исследований продемонстрировал более выраженное уменьшение

симптомов ГЭРБ при добавлении прокинетика к ИПП по сравнению с монотерапией ИПП (отношение шансов – 1,185; 95% ДИ: 1,042–1,348;  $p = 0,010$ ) [62]. Кроме того, такая комбинированная терапия оказывается эффективной у пациентов с рефрактерным течением заболевания. Отмечено, что при сочетании ГЭРБ и ФД прокинетики оказывают наибольший эффект [13].

У пациентов с ФД необходимо исключение инфекции *H. pylori* [63]. Проведение эрадикационной терапии с последующим стойким исчезновением жалоб у больных с хроническим гастритом с симптомами диспепсии позволяет исключить этих пациентов из группы ФД. При сохранении жалоб после антихеликобактерного лечения *H. pylori*-инфицированные лица рассматриваются как пациенты с ФД [64, 65].

### Эффективность акотиамида в терапии функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В 2023 г. в Российской Федерации зарегистрирован акотиамид, являющийся антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (М-рецепторов) типа 1 и 2, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ). За счет ингибирования активности АХЭ и М1- и М2-холинорецепторов происходит усиление индуцированного ацетилхолином сокращения и подвижности антравального отдела и тела желудка [66]. В результате увеличивается постприандиальная моторика антравального отдела, нормализуется аккомодация фундального отдела и ускоряется замедленное опорожнение желудка.

Также важно отметить способность акотиамида повышать уровень грелина в плазме крови [67]. Согласно современным представлениям одним из механизмов развития ФД является нарушение синтеза ацилированного грелина (активная форма молекулы) [68, 69]. У больных с ППДС и НЭРБ отмечено значительное снижение уровня данного пептидного гормона по сравнению со здоровыми и с пациентами с СБЭ [69].

У пациентов с ФД акотиамид в дозе 300 мг в сутки уменьшает выраженность симптомов заболевания: суммарный относительный риск (ОР) составил 1,29 (95% ДИ: 1,19–1,40;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 15\%$ ) по сравнению с плацебо [70]. У пациентов с ППДС суммарный относительный риск для общего уменьшения выраженности симптомов составил 1,29 (95% ДИ: 1,09–1,53;  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 0\%$ ), а для СБЭ – 0,92 (95% ДИ: 0,76–1,11;  $p = 0,39$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

Доказательная база эффективности акотиамида при ФД продолжает увеличиваться и насчитывает более 10 исследований [66, 71–80]. Имеющиеся данные демонстрируют не только значительное уменьшение выраженности симптомов ФД при приеме данного прокинетика, но и улучшение качества жизни и трудоспособности пациентов при СБЭ и ППДС. Акотиамид обладает хорошим профилем безопасности [77]. А его прием в течение одного года ассоциирован со снижением рецидивирования

ФД [75]. При эрадикационной терапии акотиамид уменьшает симптомы ФД, но не оказывает влияния на обнаружение *H. pylori* [79].

Комбинированная терапия акотиамидом и ИПП также демонстрирует высокую клиническую эффективность. Добавление данного прокинетика к эзомепразолу в дозе 300 мг в сутки пациентам, у которых монотерапия ИПП была неэффективна, приводило к уменьшению выраженности симптомов ППДС и СБЭ [81].

В настоящее время акотиамид в качестве прокинетика для лечения пациентов с ФД включен в клинические рекомендации Британского и Японского обществ гастроэнтерологов [52, 82].

Эффективность акотиамида у пациентов с ГЭРБ продемонстрирована Н. Yamashita et al. [83]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало уменьшение выраженности симптомов ГЭРБ у пациентов, которые принимали данный прокинетик в комбинации с ИПП. Через две недели 28,6 % пациентов, получающих ИПП и акотиамид в дозе 300 мг в сутки, отметили уменьшение тяжести симптомов по сравнению с 14,3 % исследуемых из группы монотерапии ИПП. Среди больных с НЭРБ данные показатели составили 29,6 и 7,1 % соответственно.

В работе К. Muta et al. было показано снижение выраженности симптомов, связанных с рефлюксом и ФД, у больных с двигательными нарушениями пищевода [78]. Кроме того, исследователи выявили, что акотиамид способен нормализовать расслабление НПС у пациентов с нарушением проходимости пищеводно-желудочного перехода, не влияя при этом на нормальную моторику пищевода.

В еще одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов с ФД, жалующихся на рефрактерную к терапии ИПП изжогу, которая была обусловлена неэрозивной формой ГЭРБ, включение в схему лечения акотиамида привело к снижению выраженности изжоги и чувства переполнения в эпигастральной области [84].

Эффективность комбинированного приема ИПП и акотиамида у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФД, симптомами, рефрактерными к монотерапии рабепразолом, была продемонстрирована Т. Takeuchi et al. [85]. Авторы отметили, что добавление данного прокинетика является альтернативой удвоенной дозе ИПП.

### Заключение

Высокая частота сочетания функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является актуальной проблемой в клинической практике. Сочетанное течение этих заболеваний у пациента затрудняет проведение дифференциального диагноза, приводит к неадекватному назначению лекарственных препаратов и обуславливает низкую эффективность терапии. На сегодняшний день препаратаами выбора

являются ингибиторы протонной помпы и прокинетики, применение которых патогенетически обосновано. Современным прокинетическим препаратом,

способным улучшать моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта с доказанной клинической эффективностью, является акотиамид.

## Литература / References

1. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
2. Lee K., Kwon C.I., Yeniova A.Ö., Koyanagi A., Jacob L., Smith L., et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):4172. DOI: 10.1038/s41598-024-54716-3
3. Ивашик В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
4. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
5. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Mangelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
6. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T., et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x
7. Haque M., Wyeth J.W., Stace N.H., Talley N.J., Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: A population-based study. *N Z Med J*. 2000;113(1110):178–81.
8. Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: One disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(3):229–34, e106. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x
9. Guillermot F., Ducrotte P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(3):243–6. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80756-0
10. Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., Yeh H.Z., Chang C.S., Ko C.W. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2014;8(2):160–4. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.160
11. Monnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., et al. Randomized clinical trial: Sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and IBS in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1279–89. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x
12. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–56. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
13. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77
14. Трухманов А.С., Ивашик Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):127–34. [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. *Terapevтический архив*. 2019;91(8):127–34. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000390
15. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
16. Ивашик В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Карташевко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartashenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
17. Tack J., Piessevaux H., Coulie B., Caenepeel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346–52. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70012-5
18. Camilleri M., Hasler W.L., Parkman H.P., Quigley E.M., Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 1998;115(3):747–62. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70155-6
19. Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2384–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01362.x
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашик В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):11–23. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High resolution manometry in clinical practice: Analysis of the motor function of the esophagus in accordance with the Chicago classification. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):11–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23
21. Ивашик В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии*,

колопроктологии. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88]

22. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305

23. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: New understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1202–13. DOI: 10.1111/nmo.12611

24. Gonlachanvit S., Maurer A.H., Fisher R.S., Parkman H.P. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(10):894–904. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00811.x

25. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121(3):526–35. DOI: 10.1053/gast.2001.27180

26. Cicala M., Emerenziani S., Caviglia R., Guarino M.P., Vavassori P., Ribolsi M., et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(6):605–13. DOI: 10.1046/j.1365-2936.2003.01702.x

27. Emerenziani S., Sifrim D., Habib F.I., Ribolsi M., Guarino M.P., Rizzi M., et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(4):443–7. DOI: 10.1136/gut.2007.130104

28. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(3):190–4. DOI: 10.1007/s11894-009-0030-6

29. Walker M.M., Talley N.J. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):12–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000740

30. Cirillo C., Bessisow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vandenberghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–15. DOI: 10.1038/ajg.2015.158

31. Liebregts T., Adam B., Bredack C., Gururatsakul M., Pilkington K.R., Brierley S.M., et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1089–98. DOI: 10.1038/ajg.2010.512

32. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Симаненков В.И. и др. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резюме Совета Экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(1):7–14. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Simanenkov V.I., et al. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: The main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(1):7–14. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14]

33. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., Huo X., Pham T.H., Cipher D.J., et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA*. 2016;315(19):2104–12. DOI: 10.1001/jama.2016.5657

34. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., Yamagami H., Shiba M., Watanabe T., et al. Rebamipide al-

ters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2654–61. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4

35. Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z. Expression of IFN- $\gamma$  and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci*. 2011;56(10):2865–70. DOI: 10.1007/s10620-011-1696-9

36. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: Impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(5):G571–81. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009

37. Параскевова А.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Лямина С.В., Калиш С.В., Пирогов С.С. и др. Корреляции изменений фенотипа макрофагов крови после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюкстата и нарушений моторики пищевода с формой гастроэзофагеальной рефлюкской болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(1):24–33. [Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Lyamina S.V., Kalish S.V., Pirogov S.S., et al. Macrophage phenotype after human refluxate exposure, esophageal dysmotility and their correlation with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(1):24–33. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-24-33]

38. Ronkainen J., Aro P., Walker M.M., Agréus L., Johansson S.E., Jones M., et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(1):24–32. DOI: 10.1111/apt.15308

39. Talley N.J., Walker M.M., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Hindley L.A., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015

40. Walker M.M., Aggarwal K.R., Shim L.S., Bassan M., Kalantar J.S., Weltman M.D., et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):474–9. DOI: 10.1111/jgh.12419

41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857

42. Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):382–91. DOI: 10.1111/apt.12846

43. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy – an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x

44. Futagami S., Shindo T., Kawagoe T., Horie A., Shimpu M., Gudis K., et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1835–42. DOI: 10.1038/ajg.2010.151

45. Friesen C.A., Sandridge L., Andre L., Roberts C.C., Abdel-Rahman S.M. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(2):143–7. DOI: 10.1177/00099228064500205

46. Friesen C.A., Andre L., Garola R., Hodge C., Roberts C. Activated duodenal mucosal eosinophils in children with dyspepsia: A pilot transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):329–33. DOI: 10.1097/00005176-200209000-00017

47. Harer K.N., Hasler W.L. Functional dyspepsia: A review of the symptoms, evaluation, and treatment options. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(2):66–74.

48. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашин В.Т. Внутрипищеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;2:4–12. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;2:4–12. (In Russ.)].

49. Lee K.J., Demarchi B., Demedts I., Sifrim D., Raeymaekers P., Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1765–73. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30822.x

50. Bratten J., Jones M.P. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):527–33. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818e37ab

51. Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):515–20. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03976.x

52. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7

53. Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(2):G278–84. DOI: 10.1152/ajpgi.00086.2003

54. Xiao Y.L., Peng S., Tao J., Wang A.J., Lin J.K., Hu P.J., et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2626–31. DOI: 10.1038/ajg.2010.351

55. Tack J., Caenepeel P., Arts J., Lee K.J., Sifrim D., Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut*. 2005;54(10):1370–6. DOI: 10.1136/gut.2004.053355

56. Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):70–5. [Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern possibilities of using acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75

57. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3

58. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Lacy B.E., Andrews C.N., et al. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233–43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6

59. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N.J. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: A systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1329–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.026

60. Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(1):68–76. [Evsyutina Yu.V. How to make the right choice of proton pump inhibitor for patients with gastroesophageal reflux disease? *Russian Journal of Gastroenterol*ogy, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):68–76. (In Russ.)].

61. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3

62. Xi L., Zhu J., Zhang H., Mukhtali M., Li Y., Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144–51. DOI: 10.1007/s10388-020-00753-6

63. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745

64. Ивашин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской 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

65. Ивашин 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

66. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the deliberation results (Acofide tablets 100 mg). URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000153467.pdf>

67. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805

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

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

70. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950

71. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Aoki H., Saito Y., Kato H. Clinical trial: Dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(6):e168–e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x

72. Matsueda K., Hongo M., Ushijima S., Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion.* 2011;84(4):261–8. DOI: 10.1159/000332404

73. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454

74. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasoundography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):e540–5, e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x

75. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kawarai Lefor A., Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest.* 2016;63(3–4):230–5. DOI: 10.2152/jmi.63.230

76. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Miura Y., Lefor A.K., et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017;26(4):345–50. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.ski

77. Tack J., Pokrotnieks J., Urbonas G., Banciu C., Yakushevich V., Bunganic I., et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome) – results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(6):e13284. DOI: 10.1111/nmo.13284

78. Muta K., Ihara E., Fukaura K., Tsuchida O., Ochiai T., Nakamura K. Effects of acotiamide on the esophageal motility function in patients with esophageal motility disorders: A pilot study. *Digestion.* 2016;94(1):9–16. DOI: 10.1159/000447010

79. Mizukami K., Katsuta M., Okamoto K., Fukuda K., Ogawa R., Kawahara Y., et al. Influence of acotiamide on <sup>13</sup>C-urea breath test for Helicobacter pylori diagnosis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;67(3):332–7. DOI: 10.3164/jcbn.20-17

80. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет.* 2023;(13):108–15. [Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter study. *Medical Council.* 2023;(13):108–15. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-253

81. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237

82. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenicos M.P., Houghton L.A., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697–723. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327737

83. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9

84. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749

85. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970

## Сведения об авторах

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

**Румянцева Диана Евгеньевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

## Information about the authors

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

Contact information: troukh@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Diana E. Rumyantseva\*** — Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Gastroenterology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Поступила: 27.04.2024 Принята: 06.07.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 27.04.2024 Accepted: 06.07.2024 Published: 31.10.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies

Alexander S. Trukhmanov, Diana E. Rumyantseva\*

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

**Aim:** to present a modern view on the combination of functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) and to evaluate the effectiveness of acotiamide in patients with FD and GERD.

**Key points.** The high frequency of the combination of FD and GERD is caused by common pathogenetic mechanisms and presents an urgent problem in clinical practice. The concurrent occurrence of these diseases alters the clinical picture, complicates differential diagnostics, and leads to inadequate prescription of drugs. Medical treatment for patients with FD and GERD includes the use of proton pump inhibitors (PPIs) and prokinetics. Currently, acotiamide is recognized as an effective drug that affects the motility of the upper gastrointestinal tract. Acotiamide is an antagonist of muscarinic M1 and M2 receptors and a reversible inhibitor of acetylcholinesterase. The clinical efficacy of this drug has been demonstrated not only in patients with FD but also in those with a combination of FD and GERD.

**Conclusion.** Administration of acotiamide is pathogenetically justified in patients with the combination of GERD and FD.

**Keywords:** functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, acotiamide

**Conflict of interest:** this publication is supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**For citation:** Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Functional Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease: From Pathogenesis to Current Treatment Strategies. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):83–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92>

## Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии

А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева\*

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

**Цель обзора:** представить современный взгляд на проблему сочетания функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и оценить эффективность применения акотиамида у пациентов с ФД и ГЭРБ.

**Основные положения.** Высокая частота сочетания ФД и ГЭРБ обусловлена общностью патогенетических механизмов и является актуальной проблемой в клинической практике. Сочетанное течение этих двух заболеваний изменяет клиническую картину, усложняет дифференциальную диагностику и ведет к неадекватному назначению лекарственных препаратов. Медикаментозное лечение пациентов с ФД и ГЭРБ включает применение ингибиторов протонной помпы и прокинетиков. В настоящее время эффективным препаратом, влияющим на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является акотиамид. Акотиамид — антагонист мускариновых M1- и M2-рецепторов и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Клиническая эффективность данного препарата продемонстрирована не только у пациентов с ФД, но и при сочетании ФД и ГЭРБ.

**Заключение.** Назначение акотиамида патогенетически обосновано у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФД.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, акотиамид

**Конфликт интересов:** публикация приготовлена при поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**Для цитирования:** Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к современным возможностям терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):83–92. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-83-92>

## Introduction

Functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) are common gastrointestinal (GI) diseases. Epidemiologic studies indicate that dyspepsia symptoms occur in 20 % of the global population [1], with the prevalence of FD being 8.4 % [2]. The global prevalence of GERD ranges from 8.8 to 33.1 % (average – 13.3 %), while in the Russian Federation it ranges from 11.3 to 23.6 % [3, 4]. GERD is a chronic recurrent disease caused by regular reflux of gastric and sometimes duodenal contents into the esophagus due to motor-evacuation disorders of the gastroesophageal organs [3]. Currently, non-erosive reflux disease (NERD), which occurs in 70 % of cases, and erosive reflux esophagitis are distinguished.

According to the Rome IV criteria, FD is defined as a complex of symptoms (feeling of fullness and bloating in the pancreatic region, early satiety, pain, and burning in the epigastric region) observed in a patient during the last three months, with a total duration of at least six months, in the absence of organic causes [5]. Depending on the predominant symptoms, there are two clinical variants of FD that can be combined: epigastric pain syndrome (EPS) and postprandial distress syndrome (PDS). In patients with EPS, the main complaints are pain and a burning sensation in the epigastric region. In PDS, patients more often complain of a feeling of fullness and bloating in the epigastric region and early satiety.

Certain common pathogenetic mechanisms form the basis for the combination of these two diseases. Clinically, the combination of FD and GERD complicates differential diagnosis and leads to low therapy effectiveness due to inappropriate prescription of medications.

The frequency of the combination of GERD and FD varies widely and may reach 70 % [6–11]. The wide range in rates and difficulties in establishing the true prevalence of the combination of these diseases can be explained by the fact that some authors assessed the frequency of the combination of GERD and dyspepsia symptoms, but not FD. Additionally, in some studies, the analysis was based only on the completion of respective questionnaires [8]. The situation is further complicated by the heterogeneity inherent in both diseases. Gastroesophageal reflux symptoms are detected not only in patients with GERD but also in patients with esophageal hypersensitivity to reflux (occurrence of heartburn/pain behind the sternum in response to physiological gastroesophageal reflux in the absence of pathological acid

exposure in the esophagus and normal endoscopic findings). Thus, FD may be combined with functional esophageal disorders with symptoms similar to those of GERD, presenting further challenges in differential diagnosis and effective therapy.

The data on the combination of FD with different forms of GERD is also contradictory. According to some authors, FD occurs in 74.3 % of patients with non-erosive GERD and in 10.5 % with erosive esophagitis [12]. Other researchers report that FD occurs with equal frequency in both non-erosive and erosive GERD. However, it should be noted that PDS is detected in such patients in 47.9 % of cases, EPS in 25.0 %, and a mixed variant in 27.1 % [10].

Clinical manifestations in patients with a combination of these diseases are more noticeable compared to patients with isolated GERD or FD [13]. Additionally, the combined pathology is more often accompanied by a lower quality of life, sleep disorders, and a high level of depression.

According to modern concepts, the pathophysiological basis for the development of the combination of FD and GERD includes impaired motility of the upper GI tract, hypersecretion of hydrochloric acid, visceral hypersensitivity, duodenal eosinophilia, and inflammation in the duodenum.

### Upper GI tract motility disorders

Motility of the upper GI tract is regulated by the interaction of nervous and humoral factors, with central processing of impulses occurring in the cerebral cortex [14]. Normal peristalsis is created by the coordinated action of excitatory and inhibitory factors, and an imbalance between these factors leads to motor impairment and changes in anthropo-duodenal coordination.

Currently, the leading mechanism of FD symptoms is gastric and duodenal motility disorders [15]. These include gastric accommodation disorder (the ability of the fundal part of the stomach to relax after a meal), impaired antroduodenal coordination, and impaired motility of the gastric antrum, resulting in delayed gastric emptying [14, 16]. According to electrogastrography, 36–66 % of patients with FD show disorders of gastric myoelectric activity (GMA, brady- or tachygastria), and 40–60 % show accommodation disorders [17–19].

Depending on the clinical variant of FD, the leading pathogenetic links contributing to symptoms may differ. For example, hypersecretion of hydrochloric acid is usually more frequently detected in patients with EPS and is the main cause of epigastric pain [16]. Gastric and duodenal motility disorders and visceral hypersensitivity determine the development of PDS. Thus, the choice of

drug treatment in patients depends on the clinical manifestations of FD.

Patients with impaired accommodation usually complain of bloating in the epigastrium and early satiety. Deterioration of antroduodenal coordination leads to a feeling of heaviness in the epigastric region, abdominal bloating, regurgitation, air burping, and heartburn. The weakened motor function of the gastric antrum, including that accompanied by increased intragastric pressure, is accompanied by a feeling of fullness, heaviness in the epigastrium, heartburn, regurgitation, and air burping [14].

GERD is considered a disease resulting from disorders of the upper GI tract motor function, leading to pathological gastroesophageal refluxes [3]. An important role in the occurrence of refluxes belongs to transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs), during which the anti-reflux barrier between the stomach and esophagus disappears for 10–15 seconds [20]. TLESRs are considered a physiological mechanism of belching and can be the cause of gastroesophageal reflux episodes in 85 % of cases in healthy individuals [21]. In patients with GERD, the number of TLESRs is increased. Elevated pressure gradient between the stomach and esophagus after a meal, especially during delayed gastric emptying, promotes increased frequency of TLESRs.

In patients with PDS, impaired gastric accommodation may contribute to TLESRs, leading to gastroesophageal reflux [22, 23]. This explains the high frequency of the combination of FD and GERD.

Changes in gastric emptying in patients with FD, GERD, and their combination were studied by S. Gonlachanvit et al. [24]. A total of 83 patients underwent gastric emptying scintigraphy (GES) to characterize the motor function of the proximal and distal parts of the stomach. The results were compared with those in healthy subjects. Delayed gastric emptying was observed in 56 % of patients with FD, 45 % with GERD, and 55 % with the combination of these diseases. After a meal, a delay in the proximal part of the stomach was predominantly diagnosed in GERD patients compared to those with FD only and those with the combination of FD and GERD. The authors also noted that symptoms such as nausea, early satiety, vomiting, abdominal bloating, and regurgitation were associated with proximal motility disorders. Thus, this study emphasizes the importance of gastric motor abnormalities in the occurrence of symptoms in FD and GERD.

### Visceral hypersensitivity

Visceral hypersensitivity plays an important role in the pathogenesis of FD. Increased

sensitivity of the stomach to distension and impaired processing of signals from the upper GI tract in the central nervous system are recognized by experts at the ESNM consensus meeting on FD as proven pathophysiological mechanisms of the disease [15]. Visceral hypersensitivity occurs in 34–66 % of patients with FD and is associated with epigastric pain after meals, belching, and weight loss [25]. Compared to healthy controls, pain in these patients occurs with a much smaller increase in intragastric pressure.

Patients with NERD are hypersensitive to esophageal balloon distension and hydrochloric acid [26, 27]. The influence of esophageal distension on the occurrence of NERD symptoms is due to indirect activation of pain receptors and occurs in 20 % of cases [27]. M. Cicala et al. showed that patients with NERD have significantly more proximal acid refluxes and higher sensitivity to short-term refluxes compared to erosive esophagitis [26]. The increased sensitivity to acid is due to the expansion of intercellular spaces that occurs when acid is applied to esophageal mucosa, leading to the breakdown of tight junction proteins [28]. This results in increased epithelial permeability and penetration of hydrogen ions and various components of refluxate into the submucosal layer of the esophagus, where it stimulates the nerve endings responsible for the development of clinical symptoms.

### Role of duodenal inflammation and eosinophilia in the pathogenesis of FD and GERD

The duodenum plays an important role in the pathogenesis of FD, as it regulates gastroduodenal motility, visceral hypersensitivity, and affects gastric emptying and accommodation through nervous and endocrine pathways [29]. In about 40 % of patients, duodenal hypersensitivity resulting from inflammation leads to impaired relaxation of the fundic gastric area, contributing to delayed gastric emptying, which may lead to TLESR causing pathological gastroesophageal reflux [22].

Inflammation correlates with increased permeability of the duodenal mucosa in patients with FD, and structural and functional neuronal changes [30]. T. Liebregts et al. demonstrated that the severity of symptoms in patients with FD is associated with increased cytokine release and higher levels of T cells in the small intestinal mucosa [31]. Significantly higher levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-10 were observed in patients with FD compared to controls. Thus, in *H. pylori*-negative patients with FD, the key factor in the development of clinical manifestations may be the activation of cellular immunity with an increase

in the number of T cells in the small intestinal mucosa, attracting eosinophils and mast cells to the sites of inflammation. The release of proinflammatory mediators during degranulation of these cells leads to dysfunction of the epithelial barrier and changes in the function of nerve endings (sensory receptors) in the upper GI tract [32].

The cytokine-mediated mechanism of disease development and progression is also considered in GERD. Cytokines in GERD patients may predetermine its course depending on their activity (anti- or pro-inflammatory). In a study by K.B. Dunbar et al., an increase in the number of intraepithelial T cells in the esophagus was found after discontinuation of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with reflux esophagitis [33]. To date, there is evidence that the appropriate phenotype of macrophages (M1 or M2) determines an impaired immune response in the form of an imbalance between humoral (Th2) and cellular (Th1) links of immunity. Thus, it is believed that in the development of erosive esophagitis, the Th1 immune response is activated and in Barrett's esophagus, the Th2 immune response is activated [34, 35]. Macrophages also produce reactive oxygen species, transcription factors (NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ ), and phospholipids that determine the body's immune response [36]. A study of blood macrophage phenotype in GERD patients revealed the predominance of surface M1 macrophages, characteristic of the proinflammatory Th1 immune response [37].

The link between FD and GERD through cytokine-mediated reactions requires further investigation, as it may become a new target for treating patients with the combination of these diseases. Suppressing inflammation in the duodenum will improve impaired accommodation of the fundic gastric tract and reduce pathological gastroesophageal reflux [38].

Duodenal eosinophilia in FD, which is not associated with *H. pylori* infection or esophageal eosinophilia, has been demonstrated in several studies [39–42]. Elevated eosinophil counts in the duodenum are more common in patients with PDS, characterized by early satiety, and occur in 47 % of cases [43]. Additionally, eosinophilia in the duodenum has been found in postinfectious FD and in children with FD [44–46]. According to M.M. Walker et al., an increase in the number of eosinophils to an average of 49 in the field of view at high magnification was associated with the diagnosis of FD [40]. The factors contributing to the development of duodenal eosinophilia have not been fully established. A possible role of increased permeability of the duodenal mucosa, mast cell dysregulation, and smoking cannot be excluded [47].

## The role of acid-peptic factor in the development of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia

GERD is an acid-dependent disease in which hydrochloric acid is the main damaging factor causing clinical symptoms [3]. In addition to hydrochloric acid, the refluxate may contain pancreatic enzymes and bile components (bile acids, lysolecithin, and trypsin). Only 10.3 % of patients show bile reflux, 39.7 % have acid reflux with bile components, and the predominant majority (50 %) have acid reflux [48]. It is proven that a significant increase in hydrochloric acid secretion leads to an increased risk of GERD development.

The number of refluxes and the duration of acid exposure in the esophagus correlate with the degree of damage to the esophageal mucosa. According to 24-hour pH-impedance testing, the time with pH < 4 in the esophagus during the day should be less than 4 %.

The role of acid in the pathogenesis of FD is primarily determined by acidification of the duodenum, which leads to inhibition of gastric relaxation during meals, delayed gastric emptying, and increased gastric sensitivity to distension. Several studies have demonstrated increased hydrochloric acid exposure in the duodenum in patients with FD, despite normal levels of hydrochloric acid secretion in the stomach [49, 50].

Patients with FD and increased hydrochloric acid exposure in the duodenum exhibit more dyspepsia symptoms compared to those with normal exposure [51–53]. Moreover, acidification of the duodenum leads to complaints primarily in FD patients, not in healthy people.

In patients with epigastric pain syndrome and excessive hydrochloric acid secretion, along with hypersensitivity of the gastric and duodenal mucosa, contribute to pain and burning sensation in the epigastric region [16]. However, the pathogenetic role of gastric acid sensitivity has not been fully established. While some FD patients report reduced severity of complaints with antisecretory therapy, most FD patients have normal levels of hydrochloric acid secretion in the stomach.

Y.L. Xiao et al. investigated pathological acidic gastroesophageal reflux in FD patients with predominant symptoms of pain, burning in the epigastric region, early satiety, and feeling of fullness after eating [54]. The prevalence of reflux among respondents with FD was 31.7 %. Pathological acidic gastroesophageal reflux occurred in 36.6 % of PDS patients and in 28.7 % of epigastric pain syndrome patients. J. Tack et al. also demonstrated an increase in the acid exposure pH < 4 more than 5% of time in the esophagus in

patients with PDS, noting that individuals with epigastric pain syndrome are more prone to these changes [55].

### Diagnosis of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease

Functional dyspepsia is a diagnosis of exclusion since dyspeptic symptoms can occur in various diseases. According to the European Society of Neurogastroenterology and Motility, it is possible to treat FD patients without performing esophagogastroduodenoscopy (EGD) in the absence of "alarm symptoms" [15]. However, this approach is fraught with diagnostic errors, as even in young adults, gastric cancer can occur without "alarm symptoms" that appear at later stages of the disease [56]. In the Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of FD, performing EGD in patients with dyspepsia symptoms is mandatory [16].

Examination of patients with GERD symptoms should include EGD (with biopsy if necessary) to assess the severity of changes in the esophageal mucosa, 24-hour pH-impedance testing, and in some cases, high-resolution esophageal manometry [3].

Daily pH-impedance testing allows for differential diagnosis between functional heartburn, esophageal hypersensitivity to reflux, and NERD, and exclusion of their combination in patients with confirmed GERD. In NERD, patients with a normal esophageal endoscopic picture have an increased percentage of time with a pH < 4 greater than 4.0. Individuals with functional heartburn are characterized by normal esophageal acid exposure (pH < 4 – less than 4.0) and no association between the onset of symptoms and episodes of gastroesophageal reflux. In esophageal hypersensitivity to reflux, pH-impedance testing is characterized by normal esophageal acid exposure (percent of time with pH < 4 – less than 4) and the presence of an association between the onset of symptoms and episodes of physiological gastroesophageal reflux.

### Approaches to medical therapy in patients with a combination of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease

Effective FD and GERD combination treatment strategies can be tricky. Therapy in this case should begin with general measures, including lifestyle and nutrition changes.

Currently, the main treatment strategy for these conditions involves proton pump inhibitors and prokinetics [3, 16].

PPIs have demonstrated their effectiveness in the treatment of FD, mainly in epigastric pain syndrome. A Cochrane meta-analysis, which included 18 randomized controlled trials (6172 patients), showed that PPIs significantly reduce the overall symptoms of FD compared to placebo [57]. In a recent meta-analysis of 38 studies, it was also shown that the effectiveness of prokinetics significantly exceeded that of placebo in alleviating FD symptoms (odds ratio – 0.81; 95 % confidence interval (95 % CI): 0.74–0.89) [58]. The highest effectiveness of PPIs was observed in overweight patients with a combination of FD and GERD [59].

In patients with GERD, PPIs are currently the drugs of choice for both non-erosive and erosive forms of the disease [3]. PPIs maintain a gastric pH > 4 for more than 18 hours, promoting the healing of esophageal erosions [60]. Additionally, by reducing hydrochloric acid production, they alleviate GERD symptoms. According to large systematic reviews and meta-analyses, PPIs are recognized as the most effective drugs in GERD therapy.

The important role of motility disorders in the pathogenesis of FD forms the basis for prescribing motility-affecting drugs – prokinetics. A Cochrane meta-analysis, which included 24 studies (13,178 patients with FD), showed that the effectiveness of prokinetics significantly exceeds that of placebo (57 and 47 %, respectively) [61]. A recent meta-analysis of 38 studies demonstrated the alleviation of FD symptoms with the prescription of drugs in this group (odds ratio – 0.81; 95 % CI: 0.74–0.89) [58].

In GERD, the use of prokinetics is also pathogenetically justified [3]. According to available data, the effectiveness of prokinetics is due to the stimulation of gastric motility, resulting in a decrease in the number of TLESRs, improved esophageal clearance, and restoration of the normal physiological state of the esophagus. A meta-analysis of 14 studies demonstrated a more pronounced reduction in GERD symptoms with the addition of a prokinetic to a PPI compared to PPI monotherapy (odds ratio – 1.185; 95 % CI: 1.042–1.348;  $p = 0.010$ ) [62]. Moreover, this combined therapy is effective in patients with refractory disease. It has been noted that in cases of combined GERD and FD, prokinetics have the greatest effect [13].

In patients with FD, *H. pylori* infection must be excluded [63]. The implementation of eradication therapy, with subsequent persistent disappearance of symptoms in patients with chronic gastritis and dyspepsia symptoms, allows excluding these patients from the FD group. If symptoms persist after anti-Helicobacter treatment,

*H. pylori*-infected individuals are considered FD patients [64, 65].

### Effectiveness of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease

In 2023, acotiamide, an antagonist of muscarinic acetylcholine receptors (M-receptors) types 1 and 2, as well as an acetylcholinesterase (AChE) inhibitor, was registered in the Russian Federation. By inhibiting AChE activity and M1 and M2 cholinergic receptors, acotiamide enhances acetylcholine-induced contraction and motility of the antral and body parts of the stomach [66]. As a result, postprandial antral motility increases, fundic accommodation normalizes, and delayed gastric emptying accelerates.

It is also important to note acotiamide's ability to increase plasma ghrelin levels [67]. According to modern concepts, one of the mechanisms of FD development is a disruption in the synthesis of acylated ghrelin (the active form of the molecule) [68, 69]. In patients with PDS and NERD, a significant reduction in the level of this peptide hormone is noted compared to healthy individuals and patients with epigastric pain syndrome [69].

In patients with FD, acotiamide at a dose of 300 mg per day reduces the severity of symptoms: the overall relative risk (OR) was 1.29 (95 % CI: 1.19–1.40;  $p < 0.00001$ ;  $I^2 = 15\%$ ) compared to placebo [70]. In patients with PDS, the overall relative risk for overall symptom reduction was 1.29 (95 % CI: 1.09–1.53;  $p = 0.003$ ;  $I^2 = 0\%$ ), and for epigastric pain syndrome – 0.92 (95 % CI: 0.76–1.11;  $p = 0.39$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

The evidence base for the effectiveness of acotiamide in FD continues to grow and includes more than 10 studies [66, 71–80]. Available data demonstrates not only a significant reduction in FD symptoms with this prokinetic, but also an improvement in the quality of life and work capacity in patients with epigastric pain syndrome and PDS. Acotiamide has a good safety profile [77]. Its use over one year is associated with a reduction in FD recurrence [75]. During eradication therapy, acotiamide reduces FD symptoms but does not affect *H. pylori* detection [79].

Combined therapy with acotiamide and PPIs also demonstrates high clinical effectiveness. Adding this prokinetic to esomeprazole at a dose of 300 mg per

day in patients for whom PPI monotherapy was ineffective led to a reduction of symptoms and severity of PDS and epigastric pain syndrome [81].

Currently, acotiamide as a prokinetic for treating FD patients is included in the clinical guidelines of the British and Japanese Gastroenterological Societies [52, 82].

The effectiveness of acotiamide in GERD patients has been demonstrated by H. Yamashita et al. [83]. This randomized double-blind placebo-controlled study showed a reduction in GERD symptoms in patients taking this prokinetic in combination with PPIs. After two weeks, 28.6 % of patients receiving PPIs and acotiamide at a dose of 300 mg per day noted a reduction in symptom severity, compared to 14.3 % in the PPI monotherapy group. Among patients with NERD, these figures were 29.6 and 7.1 %, respectively.

In a study by K. Muta et al., a reduction in symptoms associated with reflux and FD was shown in patients with esophageal motility disorders [78]. Additionally, researchers found that acotiamide can normalize lower esophageal sphincter relaxation in patients with esophagogastric junction outflow obstruction without affecting normal esophageal motility.

In another double-blind placebo-controlled study of FD patients complaining of PPI-refractory heartburn due to non-erosive GERD, including acotiamide in the treatment regimen led to a reduction in heartburn severity and a feeling of fullness in the epigastric region [84].

The effectiveness of combined PPI and acotiamide administration in patients with combined GERD and FD refractory to rabeprazole monotherapy was demonstrated by T. Takeuchi et al. [85]. The authors noted that adding this prokinetic is an alternative to a double dose of PPIs.

## Conclusion

The high frequency of the combination of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease is a relevant problem in clinical practice. The concurrent occurrence of these diseases in a patient complicates the differential diagnosis, leads to inappropriate prescription of medications, and results in low therapy effectiveness. Currently, the drugs of choice are proton pump inhibitors and prokinetics, whose use is pathogenetically

## References / Литература

1. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843
2. Lee K., Kwon C.I., Yeniova A.Ö., Koyanagi A., Jacob L., Smith L., et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):4172. DOI: 10.1038/s41598-024-54716-3
3. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратынц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
4. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
5. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malgelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
6. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T., et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x
7. Haque M., Wyeth J.W., Stace N.H., Talley N.J., Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: A population-based study. *N Z Med J*. 2000;113(1110):178–81.
8. Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: One disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(3):229–34, e106. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x
9. Guillermot F., Ducrotte P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(3):243–6. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80756-0
10. Lee S.W., Lee T.Y., Lien H.C., Yeh H.Z., Chang C.S., Ko C.W. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2014;8(2):160–4. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.160
11. Monnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., et al. Randomized clinical trial: Sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and IBS in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1279–89. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x
12. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–56. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
13. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77
14. Трухманов А.С., Ивашина Н.Ю. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):127–34. [Trukhmanov A.S., Ivashina N.Yu. The clinical significance of disorders of the motor function of the esophagus, stomach and duodenum. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(8):127–34. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000390
15. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
16. Ивашин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Карташевко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartashenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
17. Tack J., Piessevaux H., Coulie B., Caenepeel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346–52. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70012-5
18. Camilleri M., Hasler W.L., Parkman H.P., Quigley E.M., Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology*. 1998;115(3):747–62. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70155-6
19. Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2384–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01362.x
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашин В.Т. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):11–23. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. High resolution manometry in clinical practice: Analysis of the motor function of the esophagus in accordance with the Chicago classification. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):11–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-11-23
21. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88
22. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305

23. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: New understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1202–13. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2015.00811.x

24. Gonlachanvit S., Maurer A.H., Fisher R.S., Parkman H.P. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(10):894–904. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00811.x

25. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2001;121(3):526–35. DOI: 10.1053/gast.2001.27180

26. Cicala M., Emerenziani S., Caviglia R., Guarino M.P., Vavassori P., Ribolsi M., et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(6):605–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01702.x

27. Emerenziani S., Sifrim D., Habib F.I., Ribolsi M., Guarino M.P., Rizzi M., et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut.* 2008;57(4):443–7. DOI: 10.1136/gut.2007.130104

28. Orlando L.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11(3):190–4. DOI: 10.1007/s11894-009-0030-6

29. Walker M.M., Talley N.J. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(1):12–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000740

30. Cirillo C., Bessisow T., Desmet A.S., Vanheel H., Tack J., Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1205–15. DOI: 10.1038/ajg.2015.158

31. Liebregts T., Adam B., Bredack C., Gururatsakul M., Pilkington K.R., Brierley S.M., et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1089–98. DOI: 10.1038/ajg.2010.512

32. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Симаненков В.И. и др. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резюмация Совета Экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(1):7–14. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Simanenkov V.I., et al. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: The main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(1):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14

33. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., Huo X., Pham T.H., Cipher D.J., et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA.* 2016;315(19):2104–12. DOI: 10.1001/jama.2016.5657

34. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., Yamagami H., Shiba M., Watanabe T., et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2654–61. DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4

35. Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z. Expression of IFN-γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci.* 2011;56(10):2865–70. DOI: 10.1007/s10620-011-1696-9

36. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: Impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(5):G571–81. DOI: 10.1152/ajpgi.00454.2009

37. Параскевова А.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Лямина С.В., Калиш С.В., Пирогов С.С. и др. Корреляции изменений фенотипа макрофагов крови после воздействия на них гастроэзофагеального рефлюкстата и нарушений моторики пищевода с формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(1):24–33. [Paraskevova A.V., Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Lyamina S.V., Kalish S.V., Pirogov S.S., et al. Macrophage phenotype after human refluxate exposure, esophageal dysmotility and their correlation with gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(1):24–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-24-33

38. Ronkainen J., Aro P., Walker M.M., Agréus L., Johansson S.E., Jones M., et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(1):24–32. DOI: 10.1111/apt.15308

39. Talley N.J., Walker M.M., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Hindley L.A., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: An adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015

40. Walker M.M., Aggarwal K.R., Shim L.S., Bassan M., Kallantar J.S., Weltman M.D., et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):474–9. DOI: 10.1111/jgh.12419

41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857

42. Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):382–91. DOI: 10.1111/apt.12846

43. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy – an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(11):1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x

44. Futagami S., Shindo T., Kawagoe T., Horie A., Shimpu M., Gudis K., et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1835–42. DOI: 10.1038/ajg.2010.151

45. Friesen C.A., Sandridge L., Andre L., Roberts C.C., Abdel-Rahman S.M. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45(2):143–7. DOI: 10.1177/000992280604500205

46. Friesen C.A., Andre L., Garola R., Hodge C., Roberts C. Activated duodenal mucosal eosinophils in children with dyspepsia: A pilot transmission electron microscopic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):329–33. DOI: 10.1097/00005176-200209000-00017

47. Harer K.N., Hasler W.L. Functional dyspepsia: A review of the symptoms, evaluation, and treatment options. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(2):66–74.

48. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашин В.Т. Внутрипищеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;2:4–12. [Kaiybysheva V.O., Storanova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;2:4–12. (In Russ.)].

49. Lee K.J., Demarchi B., Demedts I., Sifrim D., Raeymaekers P., Tack J. A pilot study on duodenal acid

exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(9):1765–73. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30822.x

50. Bratten J., Jones M.P. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(6):527–33. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818e37ab

51. Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(3):515–20. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03976.x

52. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7

53. Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(2):G278–84. DOI: 10.1152/ajpgi.00086.2003

54. Xiao Y.L., Peng S., Tao J., Wang A.J., Lin J.K., Hu P.J., et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2626–31. DOI: 10.1038/ajg.2010.351

55. Tack J., Caenepeel P., Arts J., Lee K.J., Sifrim D., Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut.* 2005;54(10):1370–6. DOI: 10.1136/gut.2004.053355

56. Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(1):70–5. [Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern possibilities of using acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(1):70–5. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75

57. Pinto-Sanchez M.I., Yuan Y., Hassan A., Bercik P., Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011194. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3

58. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Lacy B.E., Andrews C.N., et al. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):233–43. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6

59. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N., Forman D., Talley N.J. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: A systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1329–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.026

60. Евсютина Ю.В. Как безошибочно выбрать ингибитор протонной помпы у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(1):68–76. [Evsyutina Yu.V. How to make the right choice of proton pump inhibitor for patients with gastroesophageal reflux disease? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(1):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-68-76

61. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3

62. Xi L., Zhu J., Zhang H., Muktili M., Li Y., Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus.* 2021;18(1):144–51. DOI: 10.1007/s10388-020-00753-6

63. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745

64. Ивашин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина 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

65. Ивашин 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

66. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the deliberation results (Acofide tablets 100 mg). URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000153467.pdf>

67. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805

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

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

70. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950

71. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Aoki H., Saito Y., Kato H. Clinical trial: Dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(6):e168–e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x

72. Matsueda K., Hongo M., Ushijima S., Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion.* 2011;84(4):261–8. DOI: 10.1159/000332404

73. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related

symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454

74. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasoundography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–5, e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x

75. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kawarai Lefor A., Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3–4):230–5. DOI: 10.2152/jmi.63.230

76. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Miura Y., Lefor A.K., et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017;26(4):345–50. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.ski

77. Tack J., Pokrotnieks J., Urbonas G., Banciu C., Yakushevich V., Bunganic I., et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome) – results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(6):e13284. DOI: 10.1111/nmo.13284

78. Muta K., Ihara E., Fukaura K., Tsuchida O., Ochiai T., Nakamura K. Effects of acotiamide on the esophageal motility function in patients with esophageal motility disorders: A pilot study. *Digestion*. 2016;94(1):9–16. DOI: 10.1159/000447010

79. Mizukami K., Katsuta M., Okamoto K., Fukuda K., Ogawa R., Kawahara Y., et al. Influence of acotiamide on <sup>13</sup>C-urea breath test for Helicobacter pylori diagnosis. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(3):332–7. DOI: 10.3164/jcbn.20-17

80. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;(13):108–15. [Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sabin O.A., Pahomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter study. *Medical Council*. 2023;(13):108–15. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-253

81. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237

82. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenicos M.P., Houghton L.A., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697–723. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327737

83. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9

84. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749

85. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970

## Information about the authors

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

Contact information: troukh@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Diana E. Rumyantseva\*** — Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Gastroenterology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

## Сведения об авторах

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

**Румянцева Диана Евгеньевна\*** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).  
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Submitted: 27.04.2024 Accepted: 06.07.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 27.04.2024 Принята: 06.07.2024 Опубликована: 31.10.2024

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



# Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени (клинические наблюдения)

А.А. Лавренюк<sup>1\*</sup>, А.М. Горбачева<sup>1</sup>, Е.Е. Бибик<sup>1</sup>, А.К. Еремкина<sup>1</sup>,  
 И.Н. Тихонов<sup>2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

**Цель:** представить нарушения минерального и костного обмена у пациентов с хроническими заболеваниями печени на примере клинических наблюдений.

**Основные положения.** Печень является важным звеном минерального обмена: она участвует в активации витамина D, синтезе витамина D-связывающего белка и альбумина, метаболизме паратиреоидного гормона и других процессах. В то же время данные о развитии нарушений минерального обмена, в частности гиперпаратиреоза, в этой группе пациентов весьма ограничены. При хронических заболеваниях печени достаточно часто наблюдается поражение костной ткани в виде остеопороза и остеомаляции, особенно при циррозе и холестатических заболеваниях, однако патогенез этих нарушений и их связь с минеральным обменом мало изучены. В статье представлены случаи тяжелого течения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени. У пациентки с длительным анамнезом вирусного гепатита С и циррозом печени ПГПТ дебютировал с тяжелых костных осложнений — множественных компрессионных переломов позвонков, а впоследствии и перелома шейки бедренной кости. При топической диагностике были выявлены образования четырех окколощитовидных желез, а удаление наиболее крупного образования не привело к ремиссии заболевания. Во втором описанном случае ПГПТ был диагностирован у пациентки с болями в костях и остеопорозом после ортопедической пересадки печени по поводу синдрома Бадда — Кира с формированием цирроза печени. Спустя год после первичного хирургического лечения ПГПТ отмечен рецидив заболевания, что подтвердило мультигlandулярное поражение.

**Заключение.** У пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушения минерального и костного обмена остаются серьезной и не до конца изученной проблемой. Для разработки терапевтических подходов к этой группе больных и методов профилактики развития поздних инвалидизирующих осложнений требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, хронические заболевания печени, цирроз печени, остеопороз

**Конфликт интересов:** статья опубликована в рамках выполнения гранта РНФ №24-25-00348 «Нарушения метаболизма витамина D и особенности костного ремоделирования у пациентов с циррозом печени различной этиологии».

**Для цитирования:** Лавренюк А.А., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Тихонов И.Н., Мокрышева Н.Г. Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени (клинические наблюдения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):93–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-93-101>

## Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations)

Anastasiia A. Lavreniuk<sup>1\*</sup>, Anna M. Gorbacheva<sup>1</sup>, Ekaterina E. Bibik<sup>1</sup>, Anna K. Eremkina<sup>1</sup>,  
 Igor N. Tikhonov<sup>2</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to present disorders of mineral and bone metabolism in patients with chronic liver diseases through clinical observations.

**Key points.** The liver plays an important role in mineral metabolism: metabolic activation of vitamin D, synthesis of vitamin D-binding protein and albumin, metabolism of parathyroid hormone, etc. However, data on the development of mineral metabolism disorders, particularly hyperparathyroidism, in this population are very limited. Bone diseases such as osteoporosis and osteomalacia are quite common in chronic liver disease, especially in cirrhosis and cholestatic diseases; however, the pathogenesis of these disorders and their relationship with mineral metabolism remain poorly understood. The article presents cases of severe primary hyperparathyroidism (PHPT) in patients with chronic liver disease. In one patient with a long history of viral hepatitis C and cirrhosis, PHPT manifested with severe bone complications, including multiple vertebral compression fractures and a subsequent femoral neck fracture. Imaging studies revealed lesions of all four parathyroid glands, and the removal of the largest lesion did not result in disease remission. In the second case described, PHPT was diagnosed in a patient with bone pain and osteoporosis following orthotopic liver transplantation for Budd — Chiari syndrome with cirrhosis. One year after the initial surgical treatment for PHPT, the patient experienced a recurrence of the disease, with confirmed multiglandular lesion.

**Conclusion.** In patients with chronic liver diseases, disorders of mineral and bone metabolism remain a significant yet not fully understood problem. Further studies are needed to develop therapeutic approaches for this group of patients to prevent the onset of late, disabling complications.

**Keywords:** hyperparathyroidism, chronic liver diseases, liver cirrhosis, osteoporosis

**Conflict of interest:** the article was published within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00348 "Disorders of vitamin D metabolism and bone remodeling in patients with liver cirrhosis of various origin".

**For citation:** Lavreniuk A.A., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Eremkina A.K., Tikhonov I.N., Mokrysheva N.G. Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):93–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-93-101>

Цирроз печени (ЦП) относится к социально значимым заболеваниям, ассоциированным с тяжелыми осложнениями, высоким риском инвалидизации и высокой смертностью пациентов. В структуре всех причин смертности ЦП занимает 11-е место, а в структуре заболеваемости — 15-е. Еще недавно ведущими причинами ЦП были вирусные гепатиты и алкогольный фактор. Однако в настоящее время все большую долю занимает ЦП вследствие жировой болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией (МАЖБП), которая встречается у 20–25 % населения (в ряде стран — до 37 %). Вероятно, это связано с увеличением распространенности ожирения [1]. По результатам Global Burden of Disease Study 2017, за период с 1990 до 2017 г. смертность от ЦП в России увеличилась с 9,6 до 24,3 на 100 тыс. населения [2].

Печень — один из ключевых органов, вовлеченных в поддержание минерального гомеостаза. Исследования, посвященные патологии околоцитовидных желез при хронических заболеваниях печени, весьма ограничены и в основном сфокусированы на проблемах дефицита/недостаточности витамина D и гипокальциемии, а их результаты весьма вариабельны [3]. Данные по особенностям течения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени также лимитированы и ограничиваются описанием нескольких клинических случаев. Можно предположить, что оба этих заболевания могут усугублять друг друга. С одной стороны, распространенность остеопороза среди пациентов с ЦП достигает 12–55 %, что значительно превышает популяционные показатели [4], и чаще встречается

при холестатических заболеваниях, при которых нарушено всасывание витамина D. Более того, до 40 % пациентов с хроническими заболеваниями печени переносят переломы различных локализаций [5, 6]. С другой стороны, костные нарушения также относятся к наиболее частым осложнениям ПГПТ и могут проявляться в виде прогрессирующего снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), а также патологических переломов и фиброзно-кистозного остеита. По данным Всероссийского регистра, суммарная частота патологии костной ткани среди пациентов с ПГПТ достигает 62,5 % случаев (преимущественно в сочетании с висцеральными осложнениями — 45,7 %), среди них в 41,1 % случаев диагностировались низкоэнергетические переломы различных локализаций [7].

В руководствах большинства профессиональных эндокринологических сообществ хронические заболевания печени в основном упоминаются как вторичная причина остеопороза, что не отражает весь патогенез заболевания в этом случае [8, 9]. У пациентов с сочетанным заболеванием печени и околоцитовидных желез «точек пересечения» может быть значительно больше. Они могут затрагивать и метаболизм витамина D на различных уровнях, и белковый обмен, и более тонкие механизмы регуляции костного ремоделирования. Данные литературы по этому вопросу ограничены, что делает актуальными дальнейшие научные исследования.

Мы представляем описания двух пациентов с тяжелым гиперпаратиреозом и выраженными костными нарушениями с сочетанными заболеваниями печени различной этиологии.

### Клинический случай № 1

Пациентка Л., 63 года, с длительным анамнезом вирусного гепатита С и последующим формированием ЦП, у врачей регулярно не наблюдалась, противовирусную терапию не получала.

Повышение уровня кальция крови впервые было зафиксировано в 2014 г., тогда же по данным сцинтиграфии было выявлено образование правой нижней околощитовидной железы. При проведении рентгеновских методов диагностики — денситометрии (DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) и рентгенографии — был диагностирован тяжелый остеопороз с компрессионным переломом тела L<sub>1</sub> и начальной компрессией тела L<sub>5</sub> позвонков. Несмотря на выявленные изменения, за медицинской помощью в период с 2014 по 2020 г. не обращалась. За это время пациентка перенесла низкоэнергетические переломы обеих плечевых и правой лучевой костей. Медицинская документация о перенесенных переломах пациенткой представлена не была.

В июле 2020 г. при обращении к эндокринологу был диагностирован ПГПТ: на фоне гиперкальциемии, дефицита 25-ОН витамина D и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по CKD-EPI 57–80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечалось повышение концентрации паратгормона (ПТГ). Результаты лабораторных исследований в динамике представлены в таблице 1. При DEXA выявлена отрицательная динамика МПК (табл. 2), а по данным рентгенографии диагностированы новые компрессионные переломы тел L<sub>III</sub> (29 % потери костной

массы), L<sub>II</sub> (24 %) и начальная компрессия L<sub>IV</sub> (18 %) позвонков. Несмотря на абсолютные показания к хирургическому лечению, оно было отложено ввиду выявленного варикозного расширения вен пищевода.

В 2021 г. пациентка была неоднократно госпитализирована в гастроэнтерологический стационар, где было выполнено эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода, установлен диагноз ЦП вирусной HCV этиологии, класс А (5 баллов) по Чайлду — Пью с синдромом портальной гипертензии. Противовирусная терапия по данным выписного эпикриза не назначалась. Пациентке была рекомендована терапия деносумабом для профилактики дальнейшего прогрессирования костных осложнений ПГПТ, коррекции гиперкальциемии, однако была выполнена только одна инъекция (в апреле 2021 г.).

В сентябре 2021 г. женщина была впервые госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты проведенных лабораторных исследований представлены в таблице 1. Учитывая выраженную гиперкальциемию, была инициирована терапия цинакальцетом 30 мг/сут с положительным эффектом в виде снижения уровня альбумин-корректированного кальция до 2,74 ммоль/л. Отмечалось прогрессирующее снижение МПК (табл. 2). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены кальцинаты обеих почек размерами до 4 мм. При топической диагностике визуализированы образования

**Таблица 1.** Лабораторные показатели пациентки Л. за период наблюдения

**Table 1.** Laboratory parameters of Patient L. during the observation period

Параметр / Parameter	До паратиреоидэктомии Before parathyroidectomy			После паратиреоидэктомии After parathyroidectomy	
	07.2020	03.2021	09.2021	10.2021	08.2022
ПТГ, пг/мл / PTH, pg/mL (норма / norm: 15–65)	132,02	119,9	147,6	57,99	84,37
Са общ., ммоль/л / Ca total, mmol/L (норма / norm: 2,15–2,55)	2,72	2,84	2,88	2,49	2,72
Альбумин-скорр. Са, ммоль/л / Ca adj., mmol/L (норма / norm: 2,15–2,55)	—	2,82	2,88	—	2,74
Р, ммоль/л / P, mmol/L (норма / norm: 0,74–1,52)	0,67	0,71	0,69	—	0,81
Витамин D, нг/мл / Vitamin D, ng/mL (норма / norm: > 30)	12,79	—	26	—	—
ЩФ, Ед./л / ALP, U/L (норма / norm: 40–150)	363	971,6	277	—	236
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> GFR CKD-EPI, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	80	57	69	—	73
Са сут. мочи, ммоль/сут / Daily urine Ca, mmol/day (норма / norm: 2,5–8)	—	—	6,3	—	1,7

**Примечание:** ПТГ — паратгормон; Са общ. — кальций общий; альбумин-скорр. Са — альбумин-корректированный кальций; Р — фосфор; ЩФ — щелочная фосфатаза; Са сут. мочи — кальций суточной мочи.

**Note:** PTH — parathyroid hormone; Ca total — total calcium; Ca adj. — albumin-adjusted serum calcium; P — phosphorus; ALP — alkaline phosphatase; Daily urine Ca — daily urine calcium.

**Таблица 2.** Результаты DEXA поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей пациентки Л. за период наблюдения

**Table 2.** Results of DEXA of the lumbar spine, femur and radius of Patient L. during the observation period

Отдел / Region	МПК, SD по T-критерию / BMD, SD T-score		
$L_1$	—	—	-5,2
$L_{II}$	—	—	-6,1
$L_{III}$	—	—	-5,5
$L_{IV}$	—	—	-5,6
$L_1-L_{IV}$	-4,5	-5,5	-5,6
Шейка бедра / Femur neck	-3,6	-3,8	-4,0
Бедро в целом / Femur total	-3,7	-4,0	-4,1
Лучевая кость 33 % / Radius 33 %	—	-5,3	-5,4
Лучевая кость в целом / Radius total	—	-6,5	-6,4

четырех околощитовидных желез: правой верхней ( $2,1 \times 1,1 \times 0,9$  см), правой нижней ( $0,8 \times 0,6 \times 0,4$  см), левой верхней ( $2,1 \times 0,9 \times 0,6$  см), левой нижней ( $1,2 \times 0,7 \times 0,8$  см). У пациентки отсутствовали клинические проявления синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1), поэтому, принимая во внимание ее возраст, генетическое обследование рекомендовано не было.

Проводилась оценка состояния печени вне противовирусной терапии, клинически значимых отклонений не выявлено: АСТ – 48,1 Ед./л (норма: 5–34), АЛТ – 31,8 Ед./л (норма: 0–55), билирубин общий – 13,8 мкмоль/л (норма: 3,4–20,5), белок общий – 79,4 г/л (норма: 64–83), альбумин – 37 г/л (норма: 34–48), протромбиновое время – 10,1 с (норма: 9,4–12,5), протромбин – 151 % (норма: 70–140), МНО – 0,87 (норма: 0,9–1,2), фибриноген – 3,15 г/л (норма: 2–4).

В сентябре 2021 г. проведено хирургическое лечение ПГПТ. При выделении образования правой верхней околощитовидной железы отмечено отсутствие сигнала с правого возвратного гортанного нерва при визуально подтвержденной его целостности на всем протяжении, принято решение об ограничении объема операции до селективной паратиреоидэктомии. Сывороточная концентрация ПТГ до операции составляла 115,5 пг/мл, в первые сутки после – 57,9 пг/мл, была достигнута нормокальциемия. Гистологическая картина соответствовала атипической опухоли правой верхней околощитовидной железы рTis (ВОЗ, 2017). В послеоперационном периоде была инициирована терапия колекальциферолом 1000 МЕ/сут.

В связи с нерадикальным объемом хирургического лечения у пациентки сохранялось повышение основных показателей кальций-фосфорного обмена, что соответствовало персистенции ПГПТ (табл. 1). Динамическая оценка выраженности осложнений заболевания подтвердила прогрессирующее снижение МПК (табл. 2), увеличение количества и размеров конкриментов в обеих почках. По данным топической диагностики

сохранялись образования правой нижней, левых верхней и нижней околощитовидных желез.

При выписке сформулирован клинический диагноз:

- **Основное заболевание:** Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма, рецидив после удаления атипической аденомы правой верхней околощитовидной железы. Образования правой нижней, левых верхней и нижней околощитовидных желез.

- **Сочетанное заболевание:** Цирроз печени вирусной HCV этиологии, класс А (5 баллов) по Чайлду – Пью. Портальная гипертензия: порто-системные шунты, варикозное расширение вен пищевода 1-й ст. Эндоскопическое лигирование в 2021 г. Тромбоз воротной вены.

- **Осложнения основного заболевания:** Двусторонний нефролитиаз. Конкремент дистальной трети правого мочеточника. Правосторонний уретерогидroneфроз. Тяжелый остеопороз смешанного генеза с компрессионными переломами тел L1–III позвонков, с максимальным снижением МПК в лучевой кости до -7,1 SD по T-критерию.

- **Сопутствующие заболевания:** Левосторонний многоузловой эутиреоидный зоб (общий объем щитовидной железы – 9,5 см<sup>3</sup>). Железодефицитная анемия легкой степени. Недостаточность витамина D. Множественные кисты почек. Хроническая болезнь почек С2.

Пациентке было рекомендовано повторное хирургическое лечение, однако во время очередной госпитализации у нее возник острый обструктивный пиелонефрит вследствие обтурации правого мочеточника конкриментом. В урологическом отделении после уретроцистоскопии при падении с высоты собственного роста (подскользывание) пациентка перенесла перелом шейки левой бедренной кости. Женщина была переведена в травматологический стационар. После ортопедического лечения с учетом сроков необходимой реабилитации рекомендовано возобновление антирезорбтивной терапии. К сожалению, после выписки из стационара связь с пациенткой была потеряна, впоследствии родственники сообщили о ее смерти (причины уточнить не удалось).

**Таблица 3.** Лабораторные показатели пациентки О. за период наблюдения  
**Table 3.** Laboratory parameters of Patient O. during the observation period

Параметр / Parameter	До паратиреоидэктомии Before parathyroidectomy			После паратиреоидэктомии After parathyroidectomy		
	11.2019	03.2020	03.2021	10.2021	12.2021	09.2023
ПТГ, пг/мл / PTH, pg/mL (норма / norm: 15–65)	187,9	490,2	225,3	110,8	185	190,2
Са общ., ммоль/л / Ca total, mmol/L (норма / norm: 2,15–2,55)	2,76	2,55	2,58	2,41	2,46	2,73
Альбумин-скорр. Са, ммоль/л / Ca adj., mmol/L (норма / norm: 2,15–2,55)	–	2,51	2,58	–	–	2,64
Р, ммоль/л / P, mmol/L (норма / norm: 0,74–1,52)	–	1,15	1,05	–	–	1,09
Витамин D, нг/мл / Vitamin D, ng/mL (норма / norm: > 30)	18,9	–	–	–	30	43,4
ЩФ, Ед./л / ALP, U/L (норма / norm: 40–150)	–	225	105	–	–	–
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> GFR CKD-EPI, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	–	105	97	–	–	88
Са сут. мочи, ммоль/сут / Daily urine Ca, mmol/day (норма / norm: 2,5–8)	–	1,37	4,4	–	–	3,8

**Примечание:** ПТГ — паратгормон; Са общ. — кальций общий; альбумин-скорр. Са — альбумин-скорректированный кальций; Р — фосфор; ЩФ — щелочная фосфатаза; Са сут. мочи — кальций суточной мочи.

**Note:** PTH — parathyroid hormone; Ca total — total calcium; Ca adj. — albumin-adjusted serum calcium; P — phosphorus; ALP — alkaline phosphatase; Daily urine Ca — daily urine calcium.

## Клинический случай № 2

Пациентка О., 47 лет, в 2007 г. перенесла ортопедическую трансплантацию печени по поводу синдрома Бадда — Киари с формированием цирроза печени, с тех пор получала иммуносупрессивную терапию (циклоспорин 200 мг/сут). Функция трансплантата была удовлетворительная. Обследования на предмет костных нарушений до трансплантации печени и далее до 2019 г. не проводились.

В ноябре 2019 г. при обследовании по поводу болей в костях были выявлены повышение сывороточной концентрации ПТГ, гиперкальциемия при дефиците витамина D (табл. 3).

В марте 2020 г. пациентка впервые была госпитализирована в отделение патологии околошитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Было выявлено повышение сывороточной концентрации ПТГ при нормокальциемии по альбумин-скорректированному кальцию и гипокальциурии на фоне сохранных рСКФ (табл. 3). Учитывая однократную гиперкальциемию в анамнезе на фоне вероятного приема препаратов кальция, нормокальциемию и гипокальциурию на момент госпитализации, а также дефицит витамина D, был заподозрен вторичный характер гиперпаратиреоза. С целью дифференциальной диагностики инициирована проба с альфакальцидолом 1 мкг/сут. На пятые сутки приема препарата отмечено снижение концентрации ПТГ до 316,1 пг/мл при сохранении

нормокальциемии (альбумин-скорректированный кальций — 2,54 ммоль/л), было рекомендовано продолжить пробу амбулаторно до 1 месяца, однако после выписки препарат принимала нерегулярно. В марте 2021 г. зафиксировано повышение ПТГ при умеренной гиперкальциемии и гипокальциурии (табл. 3). Рассчитано соотношение клиренса кальция и креатинина — 0,01. С учетом стойкой гипокальциурии в анамнезе при сохранный СКФ для исключения семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии выполнено секвенирование гена CASR — патогенных и вероятно патогенных вариантов, а также вариантов с неизвестной клинической значимостью не обнаружено, в связи с чем состояние расценено как ПГПТ.

При обследовании на предмет осложнений ПГПТ по данным ДЕХА был выявлен остеопороз в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и дистальном отделе лучевой кости (табл. 4). При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника компрессионные переломы тел позвонков выявлены не были. При УЗИ почек диагностирован двусторонний микронефролитиаз.

При топической диагностике (УЗИ и МСКТ с контрастным усилением) визуализировано образование левой верхней околошитовидной железы (1,8 × 1,0 × 0,6 см).

При оценке функции печени клинически значимых отклонений не выявлено: АСТ — 33 Ед./л

**Таблица 4.** Результаты DEXA поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей пациентки О. за период наблюдения

**Table 4.** Results of DEXA of the lumbar spine, femur and radius of Patient O. during the observation period

Отдел / Region	МПК, SD по T-критерию / BMD, SD T-score		
L <sub>I</sub>	-3,4	-2,3	-3,1
L <sub>II</sub>	-4,0	-2,7	-3,3
L <sub>III</sub>	-3,5	-2,2	-3,4
L <sub>IV</sub>	-3,9	-3,0	-4,0
L <sub>I</sub> –L <sub>IV</sub>	-3,7	-2,5 (+18,2 %)	-3,4 (-12,3 %)
Шейка бедра / Femur neck	-2,5	-2,0	-2,3 (-6,2 %)
Бедро в целом / Femur total	-2,3	-1,9 (+9,8 %)	-2,3
Лучевая кость 33 % / Radius 33 %	-4,3	-4,2	-3,9
Лучевая кость в целом / Radius total	-4,8	-4,6 (+2,2 %)	-4,6 (+3,7 %)

(норма: 5–34), АЛТ – 25 Ед./л (норма: 0–55), билирубин общий – 6,9 мкмоль/л (норма: 3,4–20,5), белок общий – 70 г/л (норма: 64–83), альбумин – 42 г/л (норма: 35–50).

В сентябре 2021 г. выполнено удаление левой верхней щитовидной железы. В первые сутки после операции отмечалось снижение уровня ПТГ со 157,7 до 110,8 пг/мл и нормокальциемия. Гистологическая картина соответствовала аденоме щитовидной железы. В то же время полной нормализации ПТГ в послеоперационном периоде не было.

С декабря 2022 г. возобновлен прием альфа-кальцидола 1 мкг/сут с последующей титрацией дозы, на фоне чего сохранялось повышение концентрации ПТГ при нормокальциемии. При последующем увеличении дозы альфа-кальцидола до 2 мкг/сут была зафиксирована гиперкальциемия при сохранении гиперпаратиреоза (табл. 3), что подтвердило рецидив ПГПТ. По данным DEXA (табл. 4), на тот момент отмечалась отрицательная динамика МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе левой бедренной кости. В ходе топической диагностики (УЗИ и МСКТ с контрастным усилением) было подтверждено наличие образования левой нижней щитовидной железы (1,2 × 1,0 × 0,5 см). Также по данным МСКТ паратрахеально слева, по нижнему контуру левой доли щитовидной железы визуализировалось другое образование размерами 1,0 × 0,6 × 0,5 см.

Учитывая подтвержденный рецидив первичного гиперпаратиреоза, множественное поражение щитовидных желез, относительно молодой возраст пациентки на момент манифестации заболевания нельзя было исключить наследственный генез ПГПТ. Клинических данных, характерных для МЭН1-синдрома, выявлено не было. Дополнительно рекомендовано проведение секвенирования гена *MEN1*, обследование кровных родственников – эти рекомендации не были выполнены.

В феврале 2024 г. выполнено удаление образования левой нижней щитовидной железы, при гистологическом исследовании – диффузная гиперплазия. В послеоперационном периоде отмечалось снижение ПТГ с 454 до 175,7 пг/мл и нормокальциемия.

При выписке сформулирован клинический диагноз:

- Основное заболевание:** Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма, ремиссия после удаления аденомы левых верхней и нижней щитовидных желез.

- Сочетанное заболевание:** Ортопедическая трансплантация печени по поводу цирроза печени в исходе синдрома Бадда – Киари в 2007 г.

- Осложнения основного заболевания:** Остеопороз смешанного генеза с максимальным снижением МПК в лучевой кости до -4,6 SD по T-критерию.

- Сопутствующие заболевания:** Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация. Комбинированная тромбофилия (наследственная и приобретенная: антифосфолипидный синдром с циркуляцией волчаночного антикоагулянта). Железодефицитная анемия легкой степени. Преждевременная недостаточность яичников. Вторичная аменорея. Климактерический синдром легкой степени выраженности. Кисты обеих почек. Хроническая болезнь почек С2.

## Обсуждение

Нами проанализировано два случая тяжелого ПГПТ: у пациентки с ЦП и у пациентки после трансплантации печени.

Особенностью представленных клинических случаев является выраженное снижение МПК во всех отделах, а также наличие множественных низкоэнергетических переломов у первой пациентки. Для патологии костной ткани при ПГПТ характерно снижение МПК преимущественно

в кортикальном слое кости [10]; таким образом, при DEXA наиболее выраженные изменения, как правило, наблюдаются в дистальном отделе лучевой кости. В представленных клинических случаях отмечалось выраженное и относительно равномерное снижение МПК по всех исследованных отделах (включая позвоночник с преобладанием трабекулярного компартмента). У пациентов с ЦП отмечается более низкие значения МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с шейкой бедренной кости [11, 12], т.е. предполагается отличие в поражении кортикальной и трабекулярной костной ткани. В большинстве исследований, посвященных остеопорозу у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе ЦП, значения МПК изучены в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости, данные о состоянии МПК в дистальном отделе лучевой кости ограничены. Имеющиеся же данные демонстрируют отсутствие значимого снижения МПК в лучевой кости у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ЦП [13].

Процессы, лежащие в основе развития остеопороза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, сложны и до конца не изучены. Предполагаемыми механизмами могут быть снижение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1, фибронектина, половых гормонов и глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие снижения синтетической функции печени. Под влиянием гормонов, участвующих в костном метаболизме, печень в норме вырабатывает различные цитокины (например, IL6 в ответ на действие ПТГ). Спектр и концентрации цитокинов, большинство из которых могут влиять на костный метаболизм, меняются при хронических заболеваниях печени, особенно при хронических вирусных гепатитах [5]. У пациентов с МАЖБП также чаще встречается нарушение костного метаболизма, где ключевыми патогенетическими факторами являются инсулинерезистентность и системное воспаление в рамках метаболического синдрома [14]. Нарушение равновесия в системе RANKL-RANK-OPG, которая является ключевым регулятором костного гомеостаза, также рассматривается как один из механизмов развития остеопороза при хронических заболеваниях печени [15].

Серьезной проблемой является прогрессирующее снижение МПК вследствие высокого костного метаболизма вскоре после трансплантации печени [16], а также на фоне применения иммуносупрессивной терапии, особенно глюкокортикоидов. С учетом высокой частоты остеопороза у пациентов с хроническими заболеваниями печени не исключено, что для поддержания оптимального костного обмена в таких случаях требуются отличные от среднепопуляционных концентрации ПТГ, кальция, фосфора и различных метаболитов витамина D в крови. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения. Во втором описанном нами случае пациентка не обследовалась на предмет костной

патологии ни до, ни после трансплантации печени вплоть до 2019 г., поэтому оценить давность данных изменений, а также вклад тех или иных факторов не представляется возможным.

Также обращает на себя внимание множественное поражение околощитовидных желез. Первый клинический случай примечателен развитием объемных образований четырех околощитовидных желез у женщины с длительным анамнезом хронического вирусного гепатита С и персистенцией гиперпаратиреоза после селективного удаления наиболее крупного из образований (оказавшегося атипическойadenомой). У второй пациентки рецидив гиперпаратиреоза спустя год после хирургического лечения также свидетельствовал о множественном поражении околощитовидных желез. Полигlandулярное поражение околощитовидных желез наводит на мысль о наследственном характере заболевания. Пациенткам было проведено клиническое обследование на предмет МЭН1-синдрома, во втором случае с учетом относительно молодого возраста манифестации и множественного поражения рекомендовано секвенирование гена *MEN1*, однако ввиду разных причин оно проведено не было. Тем не менее отсутствие клинических и лабораторных признаков других компонентов МЭН1-синдрома, неотягощенный семейный анамнез больше указывают на спорадический характер заболевания.

Множественное поражение околощитовидных желез часто наблюдается у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом с длительным анамнезом хронической болезни почек, развитие гиперпаратиреоза в этом случае во многом связано с нарушением заключительного этапа активации витамина D. В то же время печень также играет важную роль в его активации и метаболизме: гидроксилирование и образование 25-гидроксивитамина D, синтез белков-переносчиков, таких как альбумин и витамин D-связывающий белок. Таким образом, можно предположить сочетание первичного и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Роль витамина D в регуляции оси «ПТГ – кальций» у пациентов с хроническими заболеваниями печени не до конца ясна, проведенные исследования имеют противоречивые результаты. Многие из них демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D среди пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно с ЦП, у которых была отмечена обратная связь между уровнем витамина D и тяжестью заболевания по шкале Чайлда – Пью [17]. К предполагаемым механизмам, ведущим к снижению концентраций 25-ОН витамина D у данной группы пациентов, относят снижение воздействия экзогенных источников витамина D (солнечный свет, пища), кишечную мальабсорбцию пищевого витамина D, снижение эндогенной продукции витамина D-связывающего белка и альбумина печенью,

нарушение гидроксилирования колекальциферола в печени [3].

Учитывая эти данные, можно ожидать развития гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Тем не менее в исследовании K. Narayanasamy et al. с участием 236 пациентов с хроническими заболеваниями печени медиана концентрации 25-ОН витамина D составила 23 нг/мл (норма: 15–35), альбумин-скорректированного кальция – 1,9 ммоль/л (норма: 1,5–2,1), а ПТГ – 21 пг/мл (норма: 13–31), что не согласуется с классическими представлениями о патогенезе вторичного гиперпаратиреоза [18]. A. Miroliaee et al. получили сопоставимые результаты: распространенность вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с дефицитом 25-ОН витамина D при хронических заболеваниях печени составила всего 6,7 % [19]. Еще в нескольких исследованиях были получены сходные результаты [17, 20]. Ввиду низкой частоты вторичного гиперпаратиреоза структурные изменения околоситовидных желез в представленных исследованиях не оценивались.

Причинами относительно низкой частоты гиперпаратиреоза (в том числе на фоне гипокальциемии) в описанных исследованиях могут являться методологические ошибки (относительно небольшой объем выборки, использование

средних величин (а не медиан) при сравнении групп), аналитические погрешности (например, ложные значения альбумин-скорректированного кальция при выраженной гипоальбуминемии), нарушения синтеза ПТГ, альбумина, витамина D-связывающего белка при нарушении белково-синтетической функции печени, изменение времени жизни молекулы ПТГ в кровотоке в условиях хронических заболеваний печени и др. [20]. Также, вероятно, изменения, аналогичные вторичному гиперпаратиреозу при хронической болезни почек, развиваются лишь на поздних стадиях хронических заболеваний печени. Многим пациентам, таким образом, могут провести трансплантацию печени еще до развития этих изменений. Тем не менее эти предположения требуют верификации в дальнейших исследованиях.

## Заключение

У пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушения минерального и костного обмена остаются серьезной, но не до конца изученной проблемой. Для разработки терапевтических подходов к этой группе больных и методов профилактики развития поздних инвалидизирующих осложнений требуются дальнейшие исследования.

## Литература / References

1. Cheemera S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365–70. DOI: 10.1002/cld.1061
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
3. Stokes C.S., Volmer D.A., Grünhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338–52. DOI: 10.1111/liv.12106
4. Patel N., Muñoz S.J. Bone disease in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2015;6(4):96–9. DOI: 10.1002/cld.498
5. Nakchbandi I.A. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9427–38. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9427
6. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
7. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Elsimova A.R., Kovaleva E.V., Miliutina A.P., Bibik E.E., et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. DOI: 10.3389/fendo.2023.1203437
8. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society\* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–622. DOI: 10.1210/jc.2019-00221
9. Arceo-Mendoza R.M., Camacho P.M. Postmenopausal osteoporosis: Latest guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(2):167–78. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.03.009
10. Marcocci C., Cianferotti L., Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2012;4(5):357–68. DOI: 10.1177/1759720X12441869
11. Muhsen I.N., AlFreih O., Abaalkhail F., Alkhenezan A., Khan M., Eldali A., et al. Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(6):342–7. DOI: 10.4103/sjg.SJG\_74\_18
12. Turkeli M., Dursun H., Albayrak F., Okçu N., Uyanik M.H., Uyanik A., et al. Effects of cirrhosis on bone mineral density and bone metabolism. *Eurasian J Med*. 2008;40(1):18–24.
13. Yurci A., Kalkan A.O., Ozbakir O., Karaman A., Torun E., Kula M., et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1206–12. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834cd6f6
14. Musio A., Perazza F., Leoni L., Stefanini B., Dajti E., Menozzi R., et al. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An underappreciated clinical problem in chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7517. DOI: 10.3390/ijms24087517
15. Jeong H.M., Kim D.J. Bone diseases in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4270. DOI: 10.3390/ijms20174270
16. Li X.Y., Lew C.C.H., Kek P.C. Bone mineral density following liver transplantation: A 10-year trend analysis. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):169. DOI: 10.1007/s11657-021-01037-x
17. Fisher L., Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):513–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.015
18. Narayanasamy K., Karthick R., Koodal Raj A. High prevalent hypovitaminosis D is associated with dysregulation of calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis in patients with chronic liver diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(1):15–20. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00018

19. Miroliaee A., Nasiri-Toosi M., Khalilzadeh O., Es-teghamati A., Abdollahi A., Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol Int*. 2010;4(3):634–40. DOI: 10.1007/s12072-010-9194-2

20. Corey R.L., Whitaker M.D., Crowell M.D., Keddis M.T., Agel B., Balan V., et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(5):579–84. DOI: 10.1111/ctr.12351

### Сведения об авторах

**Лавренюк Анастасия Андреевна\*** — врач-эндокринолог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация:

lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru;  
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>

**Горбачева Анна Максимовна** — врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

**Бибик Екатерина Евгеньевна** — врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

**Еремкина Анна Константиновна** — врач-эндокринолог, заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: eremkina.anna@endocrincentr.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

**Тихонов Игорь Николаевич** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии 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: tikhonov\_i\_n@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Наталья Георгиевна Мокрышева** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>

### Information about the authors

**Anastasia A. Lavreniuk\*** — Endocrinologist, Postgraduate, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>

**Anna M. Gorbacheva** — Endocrinologist at the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

**Ekaterina E. Bibik** — Endocrinologist at the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

**Anna K. Eremkina** — Endocrinologist, Head of the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: eremkina.anna@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

**Igor N. Tikhonov** — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Hepatology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tikhonov\_i\_n@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Natalia G. Mokrysheva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>

Поступила: 28.02.2024 Принята: 21.05.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 28.02.2024 Accepted: 21.05.2024 Published: 31.10.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations)

Anastasiia A. Lavreniuk<sup>1\*</sup>, Anna M. Gorbacheva<sup>1</sup>, Ekaterina E. Bibik<sup>1</sup>, Anna K. Eremkina<sup>1</sup>, Igor N. Tikhonov<sup>2</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to present disorders of mineral and bone metabolism in patients with chronic liver diseases through clinical observations.

**Key points.** The liver plays an important role in mineral metabolism: metabolic activation of vitamin D, synthesis of vitamin D-binding protein and albumin, metabolism of parathyroid hormone, etc. However, data on the development of mineral metabolism disorders, particularly hyperparathyroidism, in this population are very limited. Bone diseases such as osteoporosis and osteomalacia are quite common in chronic liver disease, especially in cirrhosis and cholestatic diseases; however, the pathogenesis of these disorders and their relationship with mineral metabolism remain poorly understood. The article presents cases of severe primary hyperparathyroidism (PHPT) in patients with chronic liver disease. In one patient with a long history of viral hepatitis C and cirrhosis, PHPT manifested with severe bone complications, including multiple vertebral compression fractures and a subsequent femoral neck fracture. Imaging studies revealed lesions of all four parathyroid glands, and the removal of the largest lesion did not result in disease remission. In the second case described, PHPT was diagnosed in a patient with bone pain and osteoporosis following orthotopic liver transplantation for Budd — Chiari syndrome with cirrhosis. One year after the initial surgical treatment for PHPT, the patient experienced a recurrence of the disease, with confirmed multiglandular lesion.

**Conclusion.** In patients with chronic liver diseases, disorders of mineral and bone metabolism remain a significant yet not fully understood problem. Further studies are needed to develop therapeutic approaches for this group of patients to prevent the onset of late, disabling complications.

**Keywords:** hyperparathyroidism, chronic liver diseases, liver cirrhosis, osteoporosis

**Conflict of interest:** the article was published within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00348 "Disorders of vitamin D metabolism and bone remodeling in patients with liver cirrhosis of various origin".

**For citation:** Lavreniuk A.A., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Eremkina A.K., Tikhonov I.N., Mokrysheva N.G. Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):93–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-93-101>

## Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени (клинические наблюдения)

А.А. Лавренюк<sup>1\*</sup>, А.М. Горбачева<sup>1</sup>, Е.Е. Бибик<sup>1</sup>, А.К. Еремкина<sup>1</sup>, И.Н. Тихонов<sup>2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

**Цель:** представить нарушения минерального и костного обмена у пациентов с хроническими заболеваниями печени на примере клинических наблюдений.

**Основные положения.** Печень является важным звеном минерального обмена: она участвует в активации витамина D, синтезе витамина D-связывающего белка и альбумина, метаболизме паратиреоидного гормона и других процессах. В то же время данные о развитии нарушений минерального обмена, в частности гиперпаратиреоза, в этой группе пациентов весьма ограничены. При хронических заболеваниях печени достаточно часто наблюдается поражение костной ткани в виде остеопороза и остеомаляции, особенно при циррозе и холестатических заболеваниях, однако патогенез этих нарушений и их связь с минеральным обменом мало изучены. В статье представлены случаи тяжелого течения первичного гиперпаратиреоза (ППТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени. У пациентки с длительным анамнезом вирусного гепатита С

и циррозом печени ПГПТ дебютировал с тяжелых костных осложнений — множественных компрессионных переломов позвонков, а впоследствии и перелома шейки бедренной кости. При топической диагностике были выявлены образования четырех окколощитовидных желез, а удаление наиболее крупного образования не привело к ремиссии заболевания. Во втором описанном случае ПГПТ был диагностирован у пациентки с болями в костях и остеопорозом после ортопедической пересадки печени по поводу синдрома Бадда — Кипари с формированием цирроза печени. Спустя год после первичного хирургического лечения ПГПТ отмечен рецидив заболевания, что подтвердило мультигlandулярное поражение.

**Заключение.** У пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушения минерального и костного обмена остаются серьезной и не до конца изученной проблемой. Для разработки терапевтических подходов к этой группе больных и методов профилактики развития поздних инвалидизирующих осложнений требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, хронические заболевания печени, цирроз печени, остеопороз

**Конфликт интересов:** статья опубликована в рамках выполнения гранта РНФ №24-25-00348 «Нарушения метаболизма витамина D и особенности костного ремоделирования у пациентов с циррозом печени различной этиологии».

**Для цитирования:** Лавренюк А.А., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Тихонов И.Н., Мокрышева Н.Г. Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени (клинические наблюдения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):93–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-93-101>

Liver cirrhosis is a socially significant disease associated with severe complications, a high risk of disability, and elevated patient mortality. In the structure of all causes of death, liver cirrhosis ranks 11th, and in the structure of morbidity — 15th. Until recently, the leading causes of liver cirrhosis were viral hepatitis and alcohol consumption. However, an increasing proportion of liver cirrhosis cases are now attributed to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), affecting 20–25 % of the population (up to 37 % in some countries). This trend is likely related to the increasing prevalence of obesity [1]. According to the results of the Global Burden of Disease Study 2017, mortality from liver cirrhosis in Russia increased from 9.6 to 24.3 per 100,000 population from 1990 to 2017 [2].

The liver is one of the key organs involved in maintaining mineral homeostasis. Studies on parathyroid gland disease associated with chronic liver disease are limited, primarily focusing on vitamin D deficiency or insufficiency and hypocalcemia, yielding highly variable results [3]. Data on the course of primary hyperparathyroidism (PHPT) in patients with chronic liver disease are limited, primarily restricted to descriptions of a few clinical cases. It is possible that both diseases exacerbate one another. On one hand, osteoporosis prevalence in patients with liver cirrhosis ranges from 12 to 55 %, which is significantly higher than in the general population [4], and is more common in cholestatic liver diseases, where vitamin D absorption is impaired. In addition, up to 40 % of patients with chronic liver disease suffer from fractures [5, 6]. On the other hand, bone

disorders are among the most common complications of PHPT and can manifest as a progressive decrease in bone mineral density (BMD), along with pathological fractures and cystic fibrous osteitis. According to a Russian Registry, the total incidence of bone complications in patients with PHPT reaches 62.5 % (primarily in combination with visceral complications — 45.7 %), of which low-energy fractures at various sites were diagnosed in 41.1 % of cases [7].

Most endocrine society guidelines primarily identify chronic liver disease as a secondary cause of osteoporosis, which does not fully capture the condition's pathogenesis [8, 9]. In patients with coexisting liver disease and parathyroid gland disorders, there may be additional “points of intersection”. These may include vitamin D metabolism at various stages, protein metabolism, and more subtle mechanisms regulating bone remodeling. However, data on this topic are lacking, indicating a need for further scientific research.

This article presents several patients with severe hyperparathyroidism and significant bone disorders associated with various underlying liver diseases.

### Clinical Case 1

Patient L., a 63-year-old female with a long history of viral hepatitis C and liver cirrhosis, had not been regularly monitored by doctors and had not received antiviral therapy.

Elevated blood calcium level was first noted in 2014, at the same time as scintigraphy data revealed right inferior parathyroid gland. She was diagnosed with severe osteoporosis (confirmed by

DEXA and X-ray), a compression fracture of L<sub>I</sub>, and compression of L<sub>V</sub>. Despite these findings, she did not seek medical care between 2014 and 2020. During this time, she sustained low-energy fractures of both the humerus and right radius. The medical documentation regarding the patient's previous fractures was not provided.

In July 2020, primary hyperparathyroidism (PHPT) was diagnosed, characterized by hypercalcemia, 25-OH vitamin D deficiency, and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 57–80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI formula), along with an increase in parathyroid hormone (PTH) levels. The results of laboratory studies during the observation period are presented in Table 1. DEXA showed a negative trend in bone mineral density (BMD, Table 2), while X-ray revealed new compression fractures of L<sub>III</sub> (29 % bone mass loss), L<sub>II</sub> (24 %), and compression of L<sub>IV</sub> (18 %) vertebrae. Despite the absolute indication for surgical treatment, it was postponed due to identified esophageal varices.

In 2021, the patient was repeatedly admitted to a gastroenterology clinic, where endoscopic ligation of esophageal varices was performed. She was diagnosed with hepatitis C-related liver cirrhosis, classified as Child – Pugh Class A (5 points) with portal hypertension. No antiviral therapy was prescribed according to the discharge summary. During her treatment in the gastroenterology clinic, denosumab was prescribed to

prevent further progression of bone complications related to PHPT and to correct hypercalcemia. However, only one injection was administered (in April 2021).

In September 2021, the patient was admitted to the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of mineral metabolism at the National Medical Research Center for Endocrinology. The results of the laboratory tests are presented in Table 1. Given the marked hypercalcemia, cinacalcet 30 mg/day was initiated, resulting in a reduction of the albumin-adjusted calcium level to 2.74 mmol/L. A progressive decrease in BMD was observed (Table 2). Computed tomography revealed bilateral kidney stones up to 4 mm in size. Imaging methods identified four parathyroid glands: right superior (2.1 × 1.1 × 0.9 cm), right inferior (0.8 × 0.6 × 0.4 cm), left superior (2.1 × 0.9 × 0.6 cm), and left inferior (1.2 × 0.7 × 0.8 cm). The patient did not have any clinical signs of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1); therefore, considering her age, genetic screening was not recommended.

The liver examination revealed no clinically significant abnormalities: AST – 48.1 U/L (norm: 5–34), ALT – 31.8 U/L (norm: 0–55), total bilirubin – 13.8 μmol/L (norm: 3.4–20.5), total protein – 79.4 g/L (norm: 64–83), albumin – 37 g/L (norm: 34–48), prothrombin time 10.1 sec (norm: 9.4–12.5), prothrombin – 151 %

**Table 1.** Laboratory parameters of Patient L. during the observation period

**Таблица 1.** Лабораторные показатели пациентки Л. за период наблюдения

Parameter / Параметр	Before parathyroidectomy До паратиреоидэктомии			After parathyroidectomy После паратиреоидэктомии	
	07.2020	03.2021	09.2021	10.2021	08.2022
PTH, pg/mL / ПТГ, пг/мл (norm / норма: 15–65)	132.02	119.9	147.6	57.99	84.37
Ca total, mmol/L / Са общ., ммоль/л (norm / норма: 2,15–2,55)	2.72	2.84	2.88	2.49	2.72
Ca adj., mmol/L / Альбумин-скорр. Са, ммоль/л (norm / норма: 2,15–2,55)	–	2.82	2.88	–	2.74
P, mmol/L / Р, ммоль/л (norm / норма: 0,74–1,52)	0.67	0.71	0.69	–	0.81
Vitamin D, ng/mL / Витамин D, нг/мл (norm / норма: > 30)	12.79	–	26	–	–
ALP, U/L / ІЦФ, Ед./л (norm / норма: 40–150)	363	971.6	277	–	236
GFR CKD-EPI, mL/min/1,73 m <sup>2</sup> pCKФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	80	57	69	–	73
Daily urine Ca, mmol/day / Са сут. мочи, ммоль/сут (norm / норма: 2,5–8)	–	–	6.3	–	1.7

**Note:** PTH – parathyroid hormone; Ca total – total calcium; Ca adj. – albumin-adjusted serum calcium; P – phosphorus; ALP – alkaline phosphatase; Daily urine Ca – daily urine calcium.

**Примечание:** ПТГ – паратгормон; Са общ. – кальций общий; альбумин-скорр. Са – альбумин-скорректированный кальций; Р – фосфор; ІЦФ – щелочная фосфатаза; Са сут. мочи – кальций суточной мочи.

**Table 2.** Results of DEXA of the lumbar spine, femur and radius of Patient L. during the observation period

**Таблица 2.** Результаты DEXA поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей пациентки Л. за период наблюдения

Region / Отдел	BMD, SD T-score / МПК, SD по T-критерию		
$L_1$	—	—	-5.2
$L_{II}$	—	—	-6.1
$L_{III}$	—	—	-5.5
$L_{IV}$	—	—	-5.6
$L_1-L_{IV}$	-4.5	-5.5	-5.6
Femur neck / Шейка бедра	-3.6	-3.8	-4.0
Femur total / Бедро в целом	-3.7	-4.0	-4.1
Radius 33 % / Лучевая кость 33 %	—	-5.3	-5.4
Radius total / Лучевая кость в целом	—	-6.5	-6.4

(norm: 70–140), INR — 0.87 (norm: 0.9–1.2), fibrinogen — 3.15 g/L (norm: 2–4).

Surgery was performed in September 2021. During the isolation of the right superior parathyroid gland, the absence of signal from the right recurrent laryngeal nerve was noted, while visual confirmation of its integrity was maintained; thus, selective parathyroidectomy was performed. Postoperatively, serum PTH concentration decreased from 115.5 to 57.9 pg/mL resulting in normocalcemia. Histological examination reported an atypical tumor of the right superior parathyroid gland (pTis, WHO 2017). Postoperatively, colecalciferol was initiated at a dosage of 1000 IU/day.

Due to the non-radical surgical treatment, the patient had persistence of PHPT (Table 1). A dynamic evaluation of the disease complications severity confirmed the progressive decrease in BMD (Table 2) and an increase in both number and size of renal stones. Imaging studies indicated that the right inferior and left superior and inferior parathyroid glands persisted.

The clinical diagnosis at the discharge:

- **Primary disease:** Primary hyperparathyroidism, symptomatic form, the relapse after removal of an atypical adenoma of the right superior parathyroid gland. Right inferior, left superior and inferior parathyroid lesions.

- **Background disease:** Liver cirrhosis of HCV etiology, Child — Pugh Class A (5 points). Portal hypertension: portosystemic shunts, esophageal varices 1. Endoscopic ligation in 2021. Portal vein thrombosis.

- **Complications of underlying disease:** Bilateral nephrolithiasis. Severe osteoporosis of mixed etiology with compression fractures of the LI–III vertebrae, with a maximum decrease in BMD in the radius up to -7.1 SD (T score).

- **Associated diseases:** Left-sided multinodular euthyroid goiter (total thyroid volume — 9.5 cm<sup>3</sup>). Mild iron deficiency anemia. Vitamin D

insufficiency. Multiple renal cysts. Chronic kidney disease C2.

Repeated surgical treatment was recommended. However, the patient developed acute obstructive pyelonephritis during her next hospitalization due to right ureter obstruction. After undergoing urethrocystoscopy in the urology department, the patient suffered a low-energy fracture of the left femur. She was then transferred to the trauma department. Following orthopedic treatment and considering the necessary rehabilitation time, it was recommended that she resume antiresorptive therapy. Unfortunately, after her discharge from the hospital, communication with the patient was lost, and her relatives later reported her death (the cause could not be clarified).

## Clinical Case 2

Patient O., 47-years-old female, underwent orthotopic liver transplantation in 2007 due to Budd — Chiari syndrome, which resulted in the development of cirrhosis. Since the transplant, she has been on immunosuppressive therapy (cyclosporine 200 mg/day), and graft function has remained satisfactory. Data on her BMD were unavailable prior to the liver transplantation and continued until 2019.

In November 2019, an examination for bone pain revealed elevated serum PTH concentration, hypercalcemia, and vitamin D deficiency (Table 3).

In March 2020, the patient was first admitted to the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of mineral metabolism at the National Medical Research Center for Endocrinology. An increase in serum PTH concentration with normal calcium levels and hypocalciumuria was found, against a background of preserved renal function (Table 3). Secondary hyperparathyroidism was suspected. To assist with differential diagnosis, alfalcacitol 1 µg/day was initiated. On the fifth day of administration,

**Table 3.** Laboratory parameters of Patient O. during the observation period  
**Таблица 3.** Лабораторные показатели пациентки О. за период наблюдения

Parameter / Параметр	Before parathyroidectomy До паратиреоидэктомии			After parathyroidectomy После паратиреоидэктомии		
	11.2019	03.2020	03.2021	10.2021	12.2021	09.2023
PTH, pg/mL / ПТГ, нг/мл (norm / норма: 15–65)	187.9	490.2	225.3	110.8	185	190.2
Ca total, mmol/L / Са общ., ммоль/л (norm / норма: 2,15–2,55)	2.76	2.55	2.58	2.41	2.46	2.73
Ca adj., mmol/L / Альбумин-скорр. Са, ммоль/л (norm / норма: 2,15–2,55)	—	2.51	2.58	—	—	2.64
P, mmol/L / Р, ммоль/л (norm / норма: 0,74–1,52)	—	1.15	1.05	—	—	1.09
Vitamin D, ng/mL / Витамин D, нг/мл (norm / норма: > 30)	18.9	—	—	—	30	43.4
ALP, U/L / ІЦФ, Ед./л (norm / норма: 40–150)	—	225	105	—	—	—
GFR CKD-EPI, mL/min/1,73 m <sup>2</sup> pCKD по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	—	105	97	—	—	88
Daily urine Ca, mmol/day / Са сут. мочи, ммоль/сут (norm / норма: 2,5–8)	—	1.37	4.4	—	—	3.8

**Note:** PTH – parathyroid hormone; Ca total – total calcium; Ca adj. – albumin-adjusted serum calcium; P – phosphorus; ALP – alkaline phosphatase; Daily urine Ca – daily urine calcium.

**Примечание:** ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – кальций общий; альбумин-скорр. Са – альбумин-скорректированный кальций; Р – фосфор; ІЦФ – щелочная фосфатаза; Са сут. мочи – кальций суточной мочи.

a decrease in PTH concentration to 316.1 pg/mL was noted, while maintaining normocalcemia (albumin-corrected calcium – 2.54 mmol/L). It was recommended that the test be continued for up to one month; however, after discharge, the patient took the medication irregularly. In March 2021, elevated PTH levels, moderate hypercalcemia, and hypocalciuria were observed (Table 3). The calculated calcium/creatinine clearance ratio was 0.01. Taking into account persistent hypocalciuria with preserved eGFR, *CASR* gene sequencing was performed to exclude familial hypocalciuric hypercalcemia – no pathogenic, likely pathogenic, or variants of unknown clinical significance were identified, thus the condition was diagnosed as PHPT.

DEXA scan revealed osteoporosis in the lumbar spine, femoral neck, and distal radius (Table 4). X-ray of the thoracic and lumbar spine showed no signs of vertebral compression fractures, and renal ultrasound indicated bilateral micronephrolithiasis.

Imaging studies (ultrasound and contrast-enhanced computed tomography) revealed a left superior parathyroid neoplasm (1.8 × 1.0 × 0.6 cm).

Liver function tests showed no clinically significant abnormalities: AST – 33 U/L (norm: 5–34), ALT – 25 U/L (norm: 0–55), total bilirubin – 6.9 μmol/L (norm: 3.4–20.5), total protein – 70 g/L (norm: 64–83), albumin – 42 g/L (norm: 35–50).

In September 2021, the left superior parathyroid gland was surgically removed. On the first postoperative day, PTH levels decreased from 157.7 to 110.8 pg/mL, and normocalcemia was observed. Histological examination confirmed the presence of the parathyroid adenoma. However, complete normalization of PTH levels was not achieved in the postoperative period.

In December 2022, alfalcacidol 1 μg/day was resumed, followed by dose titration, against which the increase in PTH concentration with normocalcemia persisted. The subsequent increase in alfalcacidol dose to 2 μg/day was associated with hypercalcemia with preserved hyperparathyroidism (Table 3), confirming the relapse of PHPT. DEXA data (Table 4) showed negative BMD dynamics in the lumbar spine and in the proximal part of the left femur. Imaging methods (ultrasound and contrast-enhanced computed tomography) confirmed the presence of a left inferior parathyroid mass (1.2 × 1.0 × 0.5 cm). In addition, according to the computed tomography data, another mass 1.0 × 0.6 × 0.5 cm was visualised paratracheally along the inferior contour of the left thyroid lobe.

Given the confirmed recurrence of PHPT, multiple parathyroid glands neoplasms, and the relatively young age of the patient at the time of disease manifestation, a hereditary origin of PHPT was suspected. No clinical data characteristic of MEN1

**Table 4.** Results of DEXA of the lumbar spine, femur and radius of Patient O. during the observation period

**Таблица 4.** Результаты DEXA поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей пациентки О. за период наблюдения

Region / Отдел	BMD, SD T-score / МПК, SD по T-критерию		
L <sub>I</sub>	-3.4	-2.3	-3.1
L <sub>II</sub>	-4.0	-2.7	-3.3
L <sub>III</sub>	-3.5	-2.2	-3.4
L <sub>IV</sub>	-3.9	-3.0	-4.0
L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	-3.7	-2.5 (+18.2 %)	-3.4 (-12.3 %)
Femur neck / Шейка бедра	-2.5	-2.0	-2.3 (-6.2 %)
Femur total / Бедро в целом	-2.3	-1.9 (+9.8 %)	-2.3
Radius 33 % / Лучевая кость 33 %	-4.3	-4.2	-3.9
Radius total / Лучевая кость в целом	-4.8	-4.6 (+2.2 %)	-4.6 (+3.7 %)

syndrome were found. In addition, sequencing of the *MEN1* gene and examination of blood relatives were recommended — these recommendations were not followed.

In February 2024, a left inferior parathyroid neoplasm was surgically removed; histological examination showed diffuse hyperplasia. Postoperatively, PTH decreased from 454 to 175.7 pg/mL and normocalcemia was observed.

The clinical diagnosis at the discharge:

- **Primary disease:** Primary hyperparathyroidism, symptomatic form, remission following the removal of left superior and inferior parathyroid gland adenomas.

- **Background disease:** Orthotopic liver transplantation for cirrhosis secondary to Budd – Chiari syndrome in 2007.

- **Complications of primary disease:** Osteoporosis of mixed etiology with maximal decrease in BMD in radius up to -4.6 SD (T score).

- **Associated diseases:** Primary hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis, medically compensated. Combined thrombophilia (hereditary and acquired: antiphospholipid syndrome with circulating lupus anticoagulant). Mild iron deficiency anemia. Premature ovarian failure. Secondary amenorrhea. Mild climacteric syndrome. Cysts of both kidneys. Chronic kidney disease C2.

## Discussion

We analysed two cases of severe PHPT: one patient with liver cirrhosis and another who underwent liver transplantation. A notable feature of these cases is the significant decrease in BMD across all examined sites, as well as the presence of multiple low-energy fractures in the first patient.

Bone disease in PHPT is characterised by a decrease in BMD, predominantly affecting cortical

bone [10]. Consequently, the most pronounced changes observed on DEXA scans are usually in the distal radius. However, in the cases presented, we observed a pronounced and relatively uniform decrease in BMD in all examined sites, including the spine, which primarily comprises trabecular bone. We believe this may be due to the combined effects of PHPT and liver disease.

Patients with liver cirrhosis have lower BMD values in the lumbar spine compared to those in the femoral neck [11, 12], suggesting a differential impact on cortical and trabecular bone lesions. Most studies investigating osteoporosis in patients with chronic liver disease, including liver cirrhosis, focused on BMD in the lumbar spine and proximal femur, while data regarding BMD in the distal radius remain limited. Available data suggest no significant decrease in BMD in the radius among patients with chronic liver disease and liver cirrhosis [13].

The mechanisms underlying the development of osteoporosis in patients with chronic liver disease are complex and not fully understood. Proposed factors include reduced levels of insulin-like growth factor-1, fibronectin, sex hormones and sex hormone-binding globulin, all of which arise from impaired synthetic liver function. Under the influence of hormones involved in bone metabolism, the liver normally produces various cytokines (e.g., IL6 in response to the action of PTH). The spectrum and concentrations of these cytokines are altered in chronic liver disease, particularly in cases of chronic viral hepatitis [5]. Furthermore, patients with metabolic syndrome and conditions like MASLD are more likely to have impaired bone metabolism, where insulin resistance and systemic inflammation play significant pathogenetic roles [14]. An imbalance in the RANKL-RANK-OPG system, a critical regulator of bone homeostasis, has also been implicated

in the development of osteoporosis in patients with chronic liver disease [15].

A significant concern is the progressive decrease in BMD due to high bone turnover observed soon after liver transplantation [16], especially in the context of immunosuppressive therapy, including glucocorticoids. Given the high incidence of osteoporosis in chronic liver disease patients, it is possible that maintaining optimal bone metabolism in these individuals requires different blood concentrations of PTH, calcium, phosphorus, and various vitamin D metabolites compared to the general population. This hypothesis necessitates further investigation. In the second case described, the patient did not undergo evaluation for bone pathology before or after liver transplantation until 2019, which hinders our ability to assess the age of these changes or the influence of specific factors.

The multiple lesions of the parathyroid glands observed in our patients are noteworthy. The first clinical case is remarkable for the development of lesions of all four parathyroid glands in a woman with a long history of chronic viral hepatitis C. Notably, hyperparathyroidism persisted even after the selective removal of the largest lesion, which was identified as an atypical adenoma. In the second patient, the recurrence of hyperparathyroidism one year after the surgery also suggested the presence of multiple lesions of the parathyroid glands. Such polyglandular lesions may indicate a hereditary basis for the condition. Although the patients were clinically assessed for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome, the recommendation for *MEN1* gene sequencing in the second case — due to the relatively young age of onset and the multiple lesions — was not followed for various reasons. However, the absence of clinical and laboratory signs indicative of other components of MEN1 syndrome, along with a lack of family history, supports the notion of a sporadic nature of the disease.

Multiple lesions in the parathyroid glands are also frequently observed in patients with secondary hyperparathyroidism who have a long history of chronic kidney disease (CKD); in such cases, the development of hyperparathyroidism is largely attributed to the disruption of the final step of vitamin D activation. The liver plays a significant role in vitamin D metabolism, facilitating hydroxylation to form 25-hydroxyvitamin D (the primary circulating form) and synthesizing carrier proteins like albumin and vitamin D-binding protein. Therefore, a combination of primary and secondary hyperparathyroidism can be expected in patients with chronic liver disease.

The role of vitamin D in the regulation of the “PTH — calcium” axis in patients with chronic liver disease remains poorly understood, and studies thus far have yielded conflicting results. Many studies

indicate a high prevalence of vitamin D deficiency among patients with chronic liver disease, particularly liver cirrhosis, where an inverse relationship between vitamin D levels and disease severity, as measured by the Child — Pugh scale, has been reported [17]. Potential mechanisms for reduced 25-OH vitamin D concentrations in this population include decreased exposure to exogenous vitamin D sources (sunlight, diet), intestinal malabsorption of dietary vitamin D, decreased endogenous production of vitamin D-binding protein and albumin, and impaired hydroxylation of colecalciferol in the liver [3].

Given these observations, hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism would be expected in patients with chronic liver disease. However, a study by K. Narayanasamy et al. involving 236 patients found that the median 25-OH vitamin D concentration was 23 ng/mL (norm: 15–35), albumin-adjusted calcium was 1.9 mmol/L (norm: 1.5–2.1), and PTH was 21 pg/mL (norm: 13–31), findings which are inconsistent with the classical understanding of secondary hyperparathyroidism pathogenesis [18]. Similarly, A. Miroliaee et al. reported a low prevalence of secondary hyperparathyroidism (6.7 %) among patients with 25-OH vitamin D deficiency in chronic liver disease [19]. Other studies have echoed these findings [17, 20]. Due to the low incidence of secondary hyperparathyroidism, structural changes of the parathyroid glands were not evaluated in the presented studies.

The relatively low incidence of hyperparathyroidism (including hypocalcemia) reported in these studies may stem from methodological limitations, such as small sample sizes and the use of means (rather than medians) in group comparisons. Analytical errors could also play a role, alongside disturbances in the synthesis of PTH, albumin, and vitamin D-binding protein due to impaired liver function. Furthermore, alterations in the half-life of the PTH molecule in the bloodstream during chronic liver disease may contribute to these outcomes [20]. It is also plausible that changes akin to secondary hyperparathyroidism seen in CKD may not manifest until the later stages of chronic liver disease, resulting in many patients undergoing liver transplantation before these changes develop. Nevertheless, these hypotheses warrant further investigation.

## Conclusion

Abnormalities of mineral and bone metabolism present a significant yet poorly understood challenge in patients with chronic liver disease. Further studies are essential to develop targeted therapeutic approaches for this patients' population and to prevent the onset of late, disabling complications.

## Литература / References

1. Cheemera S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365–70. DOI: 10.1002/cld.1061
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
3. Stokes C.S., Volmer D.A., Grünhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338–52. DOI: 10.1111/liv.12106
4. Patel N., Muñoz S.J. Bone disease in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2015;6(4):96–9. DOI: 10.1002/cld.498
5. Nakchbandi I.A. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9427–38. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9427
6. Compston J.E., Mcclung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
7. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Elsimova A.R., Kovaleva E.V., Miliutina A.P., Bibik E.E., et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. DOI: 10.3389/fendo.2023.1203437
8. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society\* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–622. DOI: 10.1210/jc.2019-00221
9. Arceo-Mendoza R.M., Camacho P.M. Postmenopausal osteoporosis: Latest guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(2):167–78. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.03.009
10. Marcocci C., Cianferotti L., Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2012;4(5):357–68. DOI: 10.1177/1759720X12441869
11. Muhsen I.N., AlFreih O., Abaalkhail F., Alkhenezan A., Khan M., Eldali A., et al. Bone mineral densi-ty loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(6):342–7. DOI: 10.4103/sjg.SJG\_74\_18
12. Turkeli M., Dursun H., Albayrak F., Okçu N., Uyanık M.H., Uyanık A., et al. Effects of cirrhosis on bone mineral density and bone metabolism. *Eurasian J Med*. 2008;40(1):18–24.
13. Yurci A., Kalkan A.O., Ozbakir O., Karaman A., Torun E., Kula M., et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1206–12. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834cd6f6
14. Musio A., Peraiza F., Leoni L., Stefanini B., Dajti E., Menozzi R., et al. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An underappreciated clinical problem in chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7517. DOI: 10.3390/ijms24087517
15. Jeong H.M., Kim D.J. Bone diseases in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4270. DOI: 10.3390/ijms20174270
16. Li X.Y., Lew C.C.H., Kek P.C. Bone mineral density following liver transplantation: A 10-year trend analysis. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):169. DOI: 10.1007/s11657-021-01037-x
17. Fisher L., Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):513–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.015
18. Narayanasamy K., Karthick R., Koodal Raj A. High prevalent hypovitaminosis D is associated with dysregulation of calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis in patients with chronic liver diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(1):15–20. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00018
19. Miroliae A., Nasiri-Toosi M., Khalilzadeh O., Esteghamati A., Abdollahi A., Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol Int*. 2010;4(3):634–40. DOI: 10.1007/s12072-010-9194-2
20. Corey R.L., Whitaker M.D., Crowell M.D., Keddis M.T., Aqel B., Balan V., et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(5):579–84. DOI: 10.1111/ctr.12351

## Information about the authors

**Anastasiia A. Lavreniuk\*** — Endocrinologist, Postgraduate, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>

**Anna M. Gorbacheva** — Endocrinologist at the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

**Ekaterina E. Bibik** — Endocrinologist at the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru; 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

## Сведения об авторах

**Лавренюк Анастасия Андреевна\*** — врач-эндокринолог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация:  
lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru;

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>

**Горбачева Анна Максимовна** — врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

**Бибик Екатерина Евгеньевна** — врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Anna K. Eremkina** — Endocrinologist, Head of the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: [eremkina.anna@endocrincentr.ru](mailto:eremkina.anna@endocrincentr.ru); 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

**Еремкина Анна Константиновна** — врач-эндокринолог, заведующая отделением патологии щитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [eremkina.anna@endocrincentr.ru](mailto:eremkina.anna@endocrincentr.ru); 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

**Igor N. Tikhonov** — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Hepatology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: [tikhonov\\_i\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:tikhonov_i_n@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Тихонов Игорь Николаевич** — ассистент кафедры пропаедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропаедевтики 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: [tikhonov\\_i\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:tikhonov_i_n@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

**Natalia G. Mokrysheva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Endocrinology. Contact information: [mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru); 117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>

**Наталья Георгиевна Мокрышева** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: [mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru); 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>

Submitted: 28.02.2024 Accepted: 21.05.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 28.02.2024 Принята: 21.05.2024 Опубликована: 31.10.2024



# Сложности диагностики внутрипеченочного холангiolитиаза у пациента 39 лет

А.К. Гусева<sup>1\*</sup>, О.Н. Сергеева<sup>2</sup>, Т.П. Некрасова<sup>1</sup>, О.Т. Имаралиев<sup>2</sup>, А.В. Охлобыстин<sup>1</sup>, Е.Н. Широкова<sup>1</sup>, А.С. Островская<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1</sup>, А.С. Черенда<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель:** продемонстрировать сложности диагностики и лечения пациента с тяжелым внутрипеченочным холангiolитиазом.

**Основные положения.** Первичный склерозирующий холангит — хроническое прогрессирующее заболевание печени, которое характеризуется деструктивным воспалением и фиброзом в желчных протоках, что может привести к билиарным стриктурам, вторичному билиарному циррозу, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Холангiolитиаз встречается более чем в половине случаев при первичном склерозирующем холангите и может быть как осложнением, так и причиной вторичного склерозирующего холангита, поддерживая воспаление в протоках и способствуя образованию конкрементов. Известны генетические мутации, способствующие развитию желчных камней у молодых пациентов, в том числе холелитиаза, ассоциированного с низким содержанием фосфолипидов. Несмотря на широкий спектр современных методов лучевой и эндоскопической диагностики, по-прежнему возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики заболеваний желчных протоков. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 39 лет с первичным склерозирующим холангитом, дислипидемией и множественными холангiolитами в желчном пузыре, внутри- и внепеченочных желчных протоках.

**Заключение.** Представленное клиническое наблюдение показывает трудности в оценке патогенеза, выборе диагностической и лечебной тактики у пациентов с тяжелым внутрипеченочным холангiolитиазом, который может имитировать новообразование печени. Сочетание неинвазивных и эндоскопических методов — магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной холангипанкреатографии, эндоскопической ретроградной холангипанкреатографии и холангiosкопии — оказывается наиболее эффективным как с диагностической, так и с лечебной точки зрения.

**Ключевые слова:** первичный склерозирующий холангит, холелитиаз, холангит

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

**Для цитирования:** Гусева А.К., Сергеева О.Н., Некрасова Т.П., Имаралиев О.Т., Охлобыстин А.В., Широкова Е.Н., Островская А.С., Жаркова М.С., Черенда А.С., Ивашкин В.Т. Сложности диагностики внутрипеченочного холангiolитиаза у пациента 39 лет. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):102–110. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-102-110>

## Challenges in Diagnosing Intrahepatic Cholangiolithiasis in a 39-Year-Old Patient

Anna K. Guseva<sup>1\*</sup>, Olga N. Sergeeva<sup>2</sup>, Tatiyana P. Nekrasova<sup>1</sup>, Olatiddin T. Imaraliev<sup>2</sup>, Alexey V. Okhlobystin<sup>1</sup>, Elena N. Shirokova<sup>1</sup>, Anna S. Ostrovskaya<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Aleksandra S. Cherenda<sup>1</sup>, Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to highlight the challenges of diagnosing and treating a patient with severe intrahepatic cholangiolithiasis.

**Key points.** Primary sclerosing cholangitis is a chronic progressive liver disease characterized by destructive inflammation and fibrosis in the bile ducts, leading to biliary strictures, secondary biliary cirrhosis, portal hypertension and liver failure. Cholangiolithiasis occurs in more than half of cases of primary sclerosing cholangitis and can be both a complication and a cause of secondary sclerosing cholangitis, maintaining inflammation in the ducts and facilitating stone formation. Genetic mutations are known to contribute to the development of gallstones in young patients, including low phospholipid-associated cholelithiasis. Despite the wide range of modern methods of radiological and endoscopic diagnostics, there are still difficulties in differential diagnostics of bile duct diseases. This article presents a clinical case of a 39-year-old male patient with primary sclerosing cholangitis, dyslipidemia and multiple cholangioliths in the gallbladder, intra- and extrahepatic bile ducts.

**Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the difficulties in assessing pathogenesis, choosing diagnostic and therapeutic approaches in patients with severe intrahepatic lithiasis that may mimic hepatic neoplasm. Combination of non-invasive and endoscopic methods, such as magnetic resonance imaging, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and cholangioscopy, appears to be the most effective both diagnostically and therapeutically.

**Keywords:** primary sclerosing cholangitis, cholelithiasis, cholangitis

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

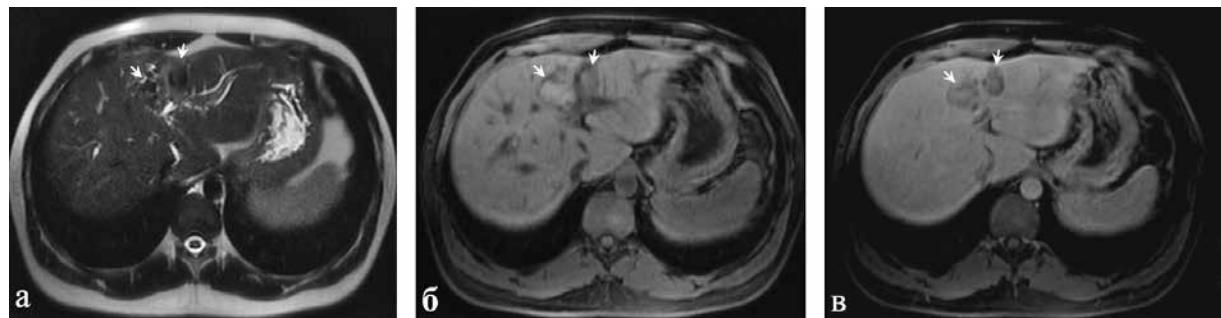
**For citation:** Guseva A.K., Sergeeva O.N., Nekrasova T.P., Imaraliev O.T., Okhlobystin A.V., Shirokova E.N., Ostrovskaya A.S., Zharkova M.S., Cherenda A.S., Ivashkin V.T. Challenges in Diagnosing Intrahepatic Cholangiolithiasis in a 39-year-old Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):102–110. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-102-110>

### Клинический случай

Пациент И., 39 лет, госпитализирован в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко для верификации диагноза. Активных жалоб не предъявлял. Один год назад у пациента возникла картина механической желтухи (общий билирубин — 172,8 мкмоль/л, норма — до 21 мкмоль/л), которая сопровождалась повышением активности трансаминаз (аспарагин-аминотрансфераза — 585 Ед/л, норма — 10–40 Ед/л; аланин-аминотрансфераза — 491 Ед/л, норма — 10–40 Ед/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено расширение внутрипеченочных желчных протоков до 4 мм, единичные мелкие конкременты желчного пузыря, наличие сладжа и расширение общего желчного протока до 9–10 мм. Состояние было расценено как стенозирующий папиллит, проведена папиллотомия и удаление конкрементов общего желчного протока с рекомендацией выполнения холецистэктомии

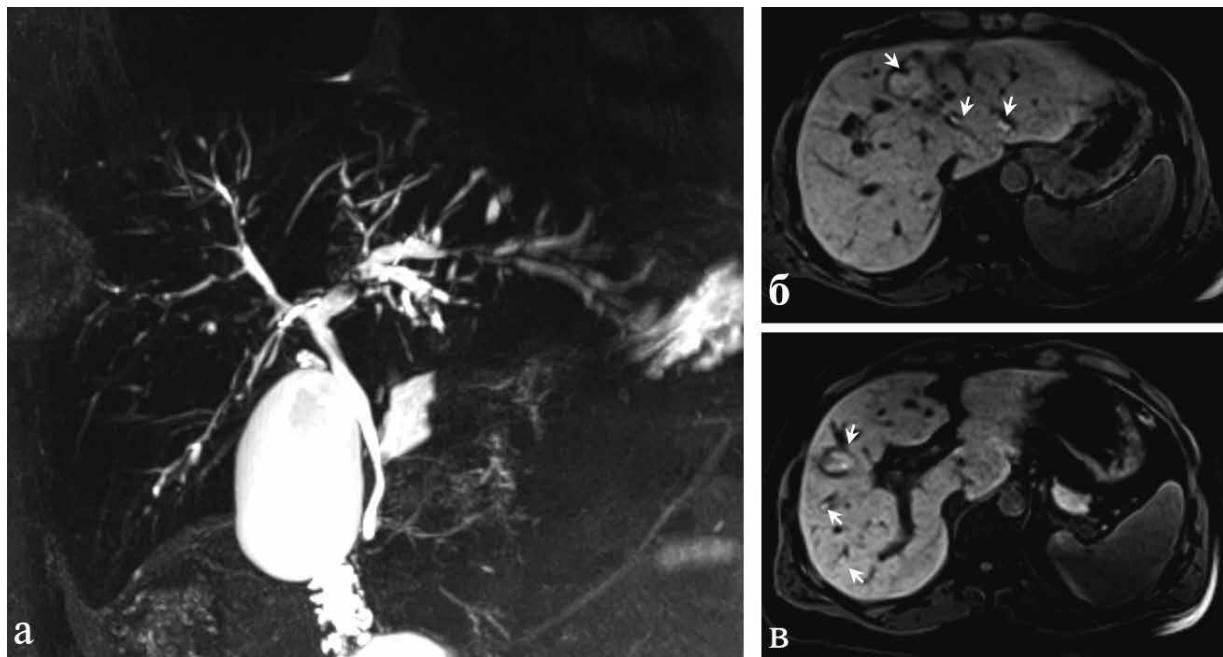
после стихания воспаления. В процессе дообследования перед хирургическим вмешательством пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 1), при которой в паренхиме печени были выявлены немногочисленные Т2-гипо- (рис. 1а), Т1-гиперинтенсивные (рис. 1б) очаговые образования с максимальным размером до  $3,2 \times 2,4$  см, слабо накапливающие магнитно-резонансное контрастное средство преимущественно по периферии (рис. 1в), и было высказано предположение о возможном неопластическом характере очагов (метастазы с геморрагическими участками).

Пациент был направлен в онкологическое лечебное учреждение, где после проведения МРТ брюшной полости (рис. 2, 3) трактовка характера поражения печени и желчных протоков была изменена. При МРТ в обеих долях печени отмечалось умеренное неравномерное фокальное четкообразное расширение внутрипеченочных желчных протоков (рис. 2а), которые были заполнены неоднородным содержимым с наличием Т1-гиперинтенсивных



**Рисунок 1.** МРТ брюшной полости в аксиальной проекции от 22.11.2022 г. В паренхиме печени на границе III–IV сегментов определяются Т2-гипо- (а — Т2-взвешенное изображение в последовательности HASTE), Т1-гиперинтенсивные (б — нативное Т1-взвешенное VIBE-изображение) очаговые образования (стрелки), слабо накапливающие магнитно-резонансное контрастное средство, преимущественно по периферии (в — пост-контрастное Т1-взвешенное VIBE-изображение в портальную фазу)

**Figure 1.** MRI of the abdominal cavity in axial projection from November 22, 2022. In the liver parenchyma at the border of III–IV segments, T2-hypo- (a — T2-weighted image in the HASTE sequence), T1-hyperintense (b — native T1-weighted VIBE image) focal lesions (arrows) are determined, weakly accumulating magnetic resonance contrast agent, mainly along the periphery (c — post-contrast T1-weighted VIBE image in the portal phase)



**Рисунок 2.** МРТ брюшной полости от 07.12.2022 г. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (а) внутрипеченочные желчные протоки в обеих долях печени умеренно неравномерно фокально четкообразно расширены, имеют множественные разноуровневые дефекты заполнения просвета, которым на нативных Т1-взвешенных VIBE-изображениях соответствуют Т1-гиперинтенсивные (б, в – нативные Т1-взвешенные VIBE-изображения, аксиальная проекция) включения (стрелки) – сгустки муцина или пигментные холангиолиты

**Figure 2.** MRI of the abdominal cavity from December 7, 2022. Magnetic resonance cholangiopancreatography (a) shows that the intrahepatic bile ducts in both lobes of the liver are moderately unevenly focally lenticularly dilated, have multiple multilevel defects in filling the lumen, which on native T1-weighted VIBE images correspond to T1-hyperintense (б, в – native T1-weighted VIBE images, axial projection) inclusions (arrows) – mucin clots or pigmentary cholangiolites

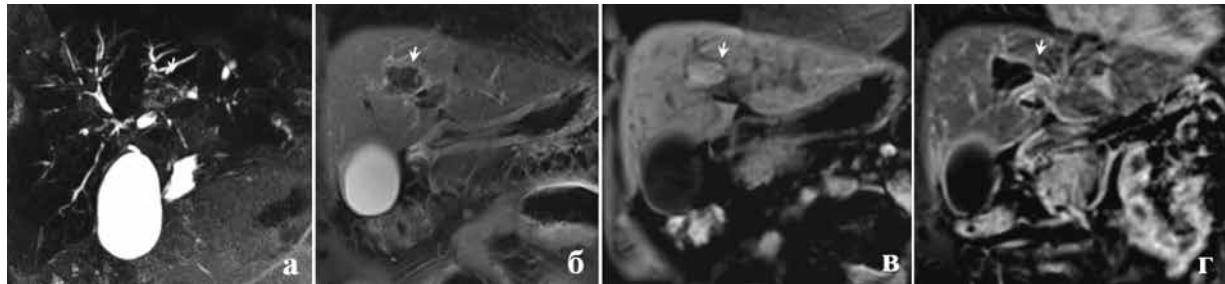
включений (рис. 2б–в), соответствующим густому муцину или пигментным холангиолитам.

При этом стало очевидно, что описанные при первом исследовании очаговые образования представляют собой супрастенотические баллонообразные расширения желчных протоков, субтотально заполненные пигментными холангиолитами на фоне минимального объема жидкой желчи (рис. 3).

Однако данные МРТ не позволяли достоверно исключить неоплазию в доминантных структурах, в связи с чем потребовалось дообследование – исследование опухолевых маркеров и пероральная транспапиллярная холангиоскопия с биопсией. Уровни онкомаркеров были в пределах референсных значений. При эндоскопической ретроградной холангиографии (рис. 4а) была выявлена классическая картина склерозирующего холангита – четкообразная деформация внутри- и внепеченочных желчных протоков; конкрименты были рентген-негативными. При холангиоскопии на фоне слизистой с признаками воспаления и склероза (рис. 4в) были выявлены множественные пигментные конкрименты (рис. 4б, в, д), наиболее крупные

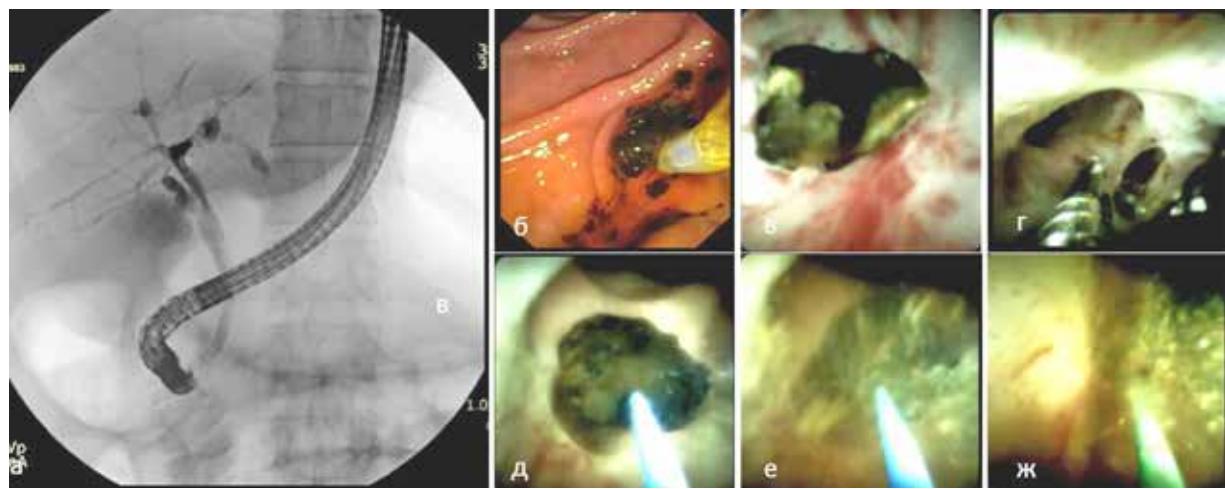
из которых подверглись литотрипсии с помощью тулиевого лазера (рис. 4д, е, ж). Была проведена щеточная и щипцевая биопсия с участков измененной слизистой (рис. 4г).

Результаты цитологического исследования слизистой желчных протоков соответствовали пролиферации эпителия с воспалительной инфильтрацией. Гистологически обнаружены признаки полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации слизистой с гиперплазией перибилиарных желез, опухолевого роста выявлено не было. Пациенту были назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 1000 мг в сутки. При МРТ, выполненной год спустя, сохраняются признаки склерозирующего холангита (передование структур и фокальных расширений желчных протоков), однако отмечается уменьшение размеров наиболее крупного кистозного расширения желчного протока IV сегмента, уменьшение количества и размеров холангиолитов в его полости, заполнение его желчью (рис. 5). Признаки хронического панкреатита (размеры поджелудочной железы «головка/тело/хвост» – 3,7/2,8/3,8 см соответственно), а также



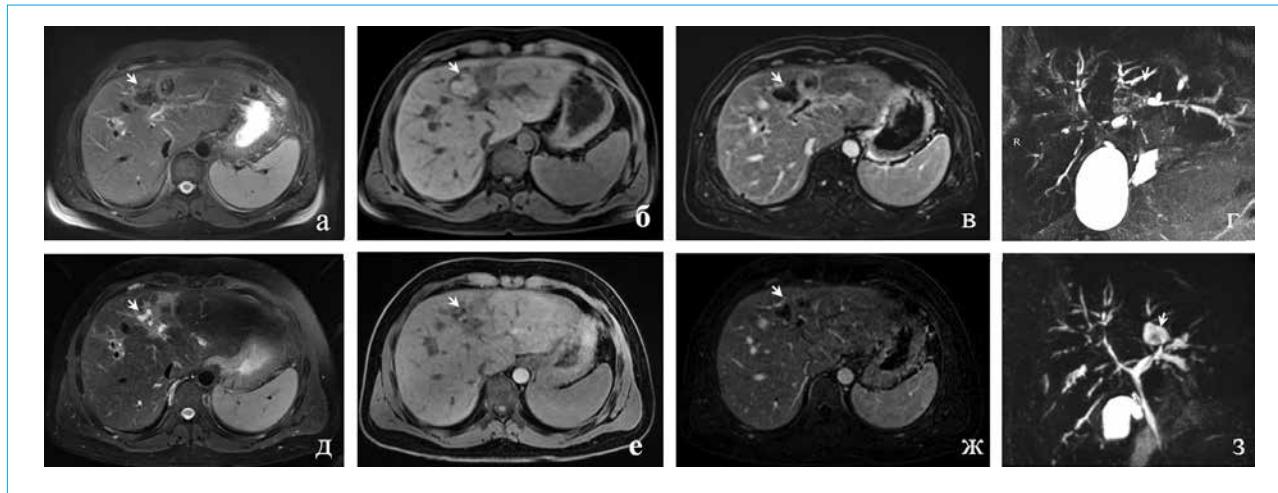
**Рисунок 3.** МРТ брюшной полости от 07.12.2022. Данные магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (а) и субтракционных постконтрастных T1-взвешенных VIBE-изображений (г) свидетельствуют в пользу того, что T2-гипо- (б), T1-гиперинтенсивное (в) очаговое образование в IV сегменте печени (стрелки) представляет собой супрастенотическое баллонообразное расширение желчного протока в IV сегменте, заполненное холангiolитами (а) и накапливающее магнитно-резонансное контрастное средство только стенками (г): а — магнитно-резонансная холангиопанкреатография (реконструкция протока в IV сегменте); б — режим T2 с давлением жира, метод BLADE, коронарная проекция; в — нативное T1-взвешенное VIBE-изображение, коронарная проекция; г — субтракционное постконтрастное T1-взвешенное VIBE-изображение в отсроченную фазу, коронарная проекция

**Figure 3.** Abdominal MRI from December 7, 2022. Magnetic resonance cholangiopancreatography (a) and subtraction post-contrast T1-weighted VIBE images (r) data indicate that the T2-hypo- (б), T1-hyperintense (в) focal formation in the IV liver segment (arrows) is a suprastenotic balloon-shaped dilation of the bile duct in the IV liver segment filled with cholangioliths (a) and accumulating magnetic resonance contrast agent only by its walls (г): а — magnetic resonance cholangiopancreatography (IV segment duct reconstruction); б — T2 mode with fat suppression, BLADE method, coronary projection; в — native T1-weighted VIBE image, coronary projection; г — subtraction post-contrast T1-weighted VIBE image in the delayed phase, coronary projection



**Рисунок 4.** Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, пероральная транспапиллярная холангиоскопия с биопсией, литотрипсией и литоэкстракцией: а — ретроградная холангиограмма, при которой визуализируются желчные протоки с наличием множественных расширений и сужений, конкременты рентген-негативные; б — выделение желчи с пигментной взвесью в просвет двенадцатиперстной кишки при канюляции холедоха; в — пигментные конкременты на фоне измененной слизистой; г — щипцовая биопсия стенки протока, д–ж — этапы литотрипсии с помощью тулиевого лазера: д — подведение кварцевого оптического волокна к конкременту, е — начало воздействия, ж — взвесь из фрагментов конкремента после воздействия

**Figure 4.** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, oral transpapillary cholangioscopy with biopsy, lithotripsy and lithoextraction: a — retrograde cholangiogram, which visualizes the bile ducts with multiple dilations and constrictions, X-ray negative stones; б — the release of bile with a pigment suspension into the lumen of the duodenum during cannulation of the common bile duct; в — pigment stones against the background of altered mucosa; г — forceps biopsy of the duct wall, д–ж — stages of lithotripsy using a thulium laser: д — introduction of a quartz optical fiber to the stone, е — onset of the exposure, ж — sludge of stone fragments after the exposure



**Рисунок 5.** Динамика внутрипеченочного холанголитиаза по данным МРТ. Баллоннообразно расширенный проток IV сегмента (стрелки) уменьшился в размерах, стенки его в меньшей степени накапливают магнитно-резонансное контрастное средство, в просвете остались единичные пигментные конкременты, он заполнен преимущественно жидкой желчью: а–г – 07.12.2022, д–з – 14.12.2023; а, д – Т2-взвешенные изображения с подавлением жира, метод BLADE, аксиальная проекция; б, е – нативные Т1-взвешенные VIBE-изображения, аксиальная проекция; в, ж – субтракционные постконтрастные Т1-взвешенные VIBE-изображения в портальную фазу, аксиальная проекция; г, з – магнитно-резонансная холангиопанкреатография (реконструкция протока IV сегмента)

**Figure 5.** Dynamics of intrahepatic cholangiolithiasis according to MRI data. Over time, the balloon-like dilated duct of the IV segment (arrows) decreased in size, its walls accumulate the magnetic resonance contrast agent to a lesser extent, single pigment stones remained in the lumen, it is filled mainly with liquid bile: а–г – December 7, 2022, д–з – December 14, 2023; а, д – T2-weighted images with fat suppression, BLADE method, axial projection; б, е – native T1-weighted VIBE images, axial projection; в, ж – subtraction post-contrast T1-weighted VIBE images in the portal phase, axial projection; г, з – magnetic resonance cholangiopancreatography (reconstruction of the duct in the IV segment)

регионарной лимфаденопатии за год не претерпели существенной динамики.

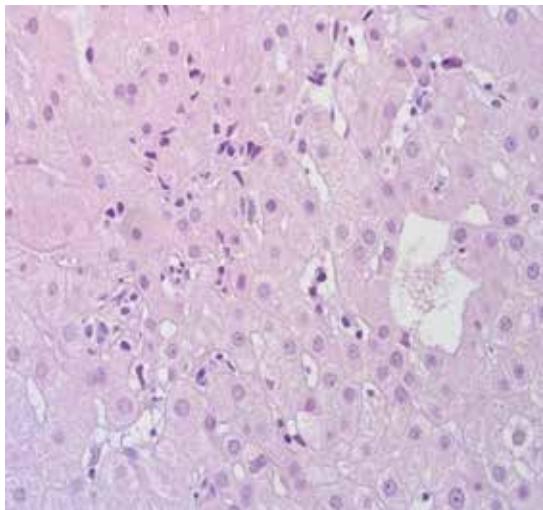
Изменения липидограммы соответствовали гиперлипидемии IIb фенотипа по Фредриксону: холестерин – 9,7 ммоль/л (норма – < 5,2 ммоль/л), триглицериды – 2,39 ммоль/л (норма – < 1,7 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности – 2,15 ммоль/л (норма – > 1,2 ммоль/л), холестерин липопротеинов низкой плотности – 6,25 ммоль/л (норма – < 3,0 ммоль/л), холестерин липопротеинов очень низкой плотности – 1,09 ммоль/л (норма – 0,19–0,77 ммоль/л).

Изменения были подозрительны в отношении первичного склерозирующего холангита, осложненного пигментным холанголитиазом. Нормальные уровни IgG4 в сыворотке при двукратном определении делали маловероятным предположение о IgG4-ассоциированном склерозирующем холангите.

Пункционная биопсия печени показала многочисленные зияющие билиарные розетки гепатоцитов (рис. 6). Портальные тракты умеренно расширены, вытянуты, слабо инфильтрированы лимфо-макрофагальными элементами с примесью единичных лейкоцитов. Выявлены признаки холангопатии: неравномерное сужение просветов желчных протоков, умеренный полиморфизм,

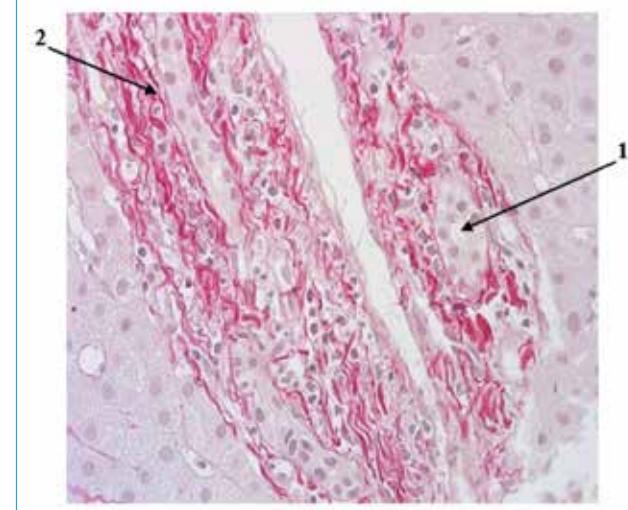
отек, неравномерное распределение и десквамация билиарного эпителия, слабый периудуктальный склероз (рис. 7), и очаговой пролиферации мелких желчных протоков по периферии трактов. В стенах отдельных междольковых желчных протоков очаговая лимфоидно-клеточная инфильтрация с примесью единичных лейкоцитов. На территории 6 портальных трактов (из 11, 55 %) желчные протоки не определялись.

Панель аутоиммунных показателей не выявила признаков серопозитивного первичного билиарного холангита или аутоиммунного гепатита. На основании проведенных исследований пациенту был установлен диагноз: *сочетанные заболевания*: первичный склерозирующий холангит с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков; *желчнокаменная болезнь*: сладж желчного пузыря, внутрипеченочный смешанный холанголитиаз. Проведена эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография, эндоскопическая папиллосфинк-теротомия с литоэкстракцией в сентябре 2022 г. и литотрипсией в марте 2023 г. Суточная доза урсодезоксихолевой кислоты увеличена до 1250 мг (13 мг/кг/сут.). Рекомендовано проведение лабораторно-инструментальной оценки динамики через 3 месяца.



**Рисунок 6.** Неравномерно расширенная, зияющая билиарная розетка гепатоцитов; окраска: гематоксилин и эозин,  $\times 200$

**Figure 6.** Unevenly dilated, gaping biliary rosette of hepatocytes; hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$



**Рисунок 7.** Холангопатия (1) и перидуктальный склероз (2); окраска: пикросириус,  $\times 200$

**Figure 7.** Cholangiopathy (1) and periductal sclerosis (2); picrosirius staining,  $\times 200$

## Обсуждение

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике первичного склерозирующего холангита (0,86 и 0,94 соответственно) [1], тем не менее не всегда удается достичь надежной визуализации желчных протоков [2]. Поэтому в противоречивых клинических случаях, особенно при подозрении на неоплазию, рекомендуется выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [2], которая также дает возможность получения цитологического и гистологического материала [3]. С другой стороны, эндоскопические вмешательства на желчных протоках требуют выполнения папилло-сфинктеротомии и, соответственно, повышают риск восходящей инфекции, которая является важным фактором формирования так называемых коричневых пигментных камней в протоковой системе.

Холанголитиаз встречается у 51–56 % больных первичным склерозирующим холангитом [4, 5], особенно после установки стентов, наружных дренажей, наложения хирургических анастомозов. В ходе исследования, проведенного B. Jubran et al. [6], было обнаружено, что сопутствующее наличие конкрементов в желчном пузыре и общем желчном протоке было значительно выше у пациентов с внутрипеченочными конкрементами (45 % vs. 19 %;  $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе с внутрипеченочными конкрементами отмечено большее количество случаев восходящего холангита (50 % vs. 20 %;  $p < 0,001$ ), холангокарциномы (8,75 %

vs. 4 %;  $p = 0,1$ ), а также пациенты данной группы чаще нуждались в проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (50 % vs. 35 %;  $p = 0,020$ ) и трансплантации (26,3 % vs. 12,2 %;  $p < 0,001$ ).

Холанголитиаз может быть как осложнением первичного склерозирующего холангита, так и являться причиной вторичного склерозирующего холангита, что создает сложности в установлении диагноза [7]. Кроме того, существуют генетические факторы, способствующие образованию конкрементов желчных протоков. Например, холелитиаз, ассоциированный с низким содержанием фосфолипидов (low phospholipid-associated cholelithiasis, LPAC), обусловлен мутацией гена ABCB4, расположенного на 7-й хромосоме, в 21-м локусе, кодирующего белок MDR3, который является переносчиком фосфатидилхолина из гепатоцита в желчный каналец на уровне билиарного полюса гепатоцита [8, 9]. Заболевание проявляется в возрасте моложе 40 лет, характерно наличие внутрипеченочных гиперэхогенных очагов, сладжа или микролитиаза, появление рецидива билиарных симптомов (желтуха, желчная колика, холангит, острый панкреатит) после холецистэктомии [8, 9]. Подозрение на LPAC возникает при наличии по крайней мере двух вышеуказанных признаков у пациентов с холестериновыми камнями в желчном пузыре. Характерными симптомами в дебюте являются холелитиаз и желчная колика. Лечение LPAC включает в себя применение урсодезоксихолевой кислоты и холестирамина. Следует осуществлять

дифференциальную диагностику с первичным склерозирующим холангитом и болезнью Кароли.

## Заключение

Особенность данного наблюдения — наличие у пациента помимо множественных холангiolитов в желчном пузыре, внутрипеченочных протоках и общем желчном протоке крупных супрастенотических баллонообразных расширений внутрипеченочных желчных протоков, субтотально заполненных Т1-гиперинтенсивными пигментными холангiolитами и лишенных жидкой желчи, которые в совокупности с интенсивно накапливающей магнитно-резонансное контрастное средство

воспаленной перифокальной паренхимой симулировали новообразования печени с кровоизлиянием. Также у пациента отмечается тяжелый пигментный внутрипеченочный холангiolитаз без клинической картины холангита на фоне исчезновения камней желчного пузыря. У пациента предположительно имеются как холестериновые камни на фоне дислипидемии, так и пигментные камни в связи с первичным склерозирующим холангитом и вторичным холангитом после хирургических вмешательств на желчных протоках. На данный момент сложно однозначно определить причины формирования камней у данного пациента, для исключения LPAC планируется проведение генетического тестирования.

## Литература / References

1. *Dave M., Elmunzer B.J., Dwamena B.A., Higgins P.D.* Primary sclerosing cholangitis: Meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256(2):387–96. DOI: 10.1148/radiol.10091953
2. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver.* Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017;66(6):1265–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.013
3. *European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761–806. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.011
4. *Gluck M., Cantone N.R., Brandabur J.J., Patterson D.J., Bredfeldt J.E., Kozarek R.A.* A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(9):1032–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181646713
5. *Awadallah N.S., Chen Y.K., Piraka C., Antillon M.R., Shah R.J.* Is there a role for cholangioscopy in patients with primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):284–91. DOI: 10.1111/j.1523-0241.2006.00383.x
6. *Jubran B., Ismail M., Stein M., Little D.H., Hansen B., Gulamhusein A., et al.* A210 Hepatolithiasis is a frequent and prognostic finding in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(Suppl 1):97–8. DOI: 10.1093/jcag/gwab049.209
7. *Angulo P., Maor-Kendler Y., Lindor K.D.* Small-duct primary sclerosing cholangitis: A long-term follow-up study. *Hepatology*. 2002;35(6):1494–500. DOI: 10.1053/jhep.2002.33202
8. *Goubault P., Brunel T., Rode A., Bancel B., Mohkam K., Mabrut J.Y.* Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: A synthetic review. *J Visc Surg*. 2019;156(4):319–28. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2019.02.006
9. *Stätermayer A.F., Halilbasic E., Wrba F., Ferenci P., Trauner M.* Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol*. 2020;73(3):651–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.036

## Сведения об авторах

**Гусева Анна Константиновна\*** — аспирант 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: [ufimtseva\\_a\\_k@student.sechenov.ru](mailto:ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

**Сергеева Ольга Николаевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [7s\\_olga@mail.ru](mailto:7s_olga@mail.ru); 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

## Information about the authors

**Anna K. Guseva\*** — Postgraduate of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: [ufimtseva\\_a\\_k@student.sechenov.ru](mailto:ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

**Olga N. Sergeeva** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
Contact information: [7s\\_olga@mail.ru](mailto:7s_olga@mail.ru); 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Некрасова Татьяна Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: petrovna257@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Имаралиев Оятиддин Турсунович** — врач-эндоскопист эндоскопического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: o.imaraliev@ronc.ru;  
115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>

**Охлобыстин Алексей Викторович** — 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: okhlobystin\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

**Широкова Елена Николаевна** — 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: elshirokova@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

**Островская Анна Сергеевна** — врач отделения 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: ostrovskaya\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

**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\_maria\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Черенда Александра Сергеевна** — ординатор 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: s.cherenda@mail.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

**Tatiyana P. Nekrasova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: petrovna257@yandex.ru;  
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Oyatiddin T. Imaraliev** — Endoscopy Physician of the Endoscopy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
Contact information: o.imaraliev@ronc.ru;  
115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>

**Alexey V. Okhlobystin** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: okhlobystin\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

**Elena N. Shirokova** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: elshirokova@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

**Anna S. Ostrovskaya** — Physician of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: ostrovskaya\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, 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>

**Aleksandra S. Cherenda** — Intern at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: s.cherenda@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

**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>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics 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: 27.01.2024 Принята: 02.04.2024 Опубликована: 31.10.2024  
Submitted: 27.01.2024 Accepted: 02.04.2024 Published: 31.10.2024



# Challenges in Diagnosing Intrahepatic Cholangiolithiasis in a 39-Year-Old Patient

Anna K. Guseva<sup>1\*</sup>, Olga N. Sergeeva<sup>2</sup>, Tatiyana P. Nekrasova<sup>1</sup>, Oiatiddin T. Imaraliev<sup>2</sup>, Alexey V. Okhlobystin<sup>1</sup>, Elena N. Shirokova<sup>1</sup>, Anna S. Ostrovskaya<sup>1</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Aleksandra S. Cherenda<sup>1</sup>, Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Aim:** to highlight the challenges of diagnosing and treating a patient with severe intrahepatic cholangiolithiasis.

**Key points.** Primary sclerosing cholangitis is a chronic progressive liver disease characterized by destructive inflammation and fibrosis in the bile ducts, leading to biliary strictures, secondary biliary cirrhosis, portal hypertension and liver failure. Cholangiolithiasis occurs in more than half of cases of primary sclerosing cholangitis and can be both a complication and a cause of secondary sclerosing cholangitis, maintaining inflammation in the ducts and facilitating stone formation. Genetic mutations are known to contribute to the development of gallstones in young patients, including low phospholipid-associated cholelithiasis. Despite the wide range of modern methods of radiological and endoscopic diagnostics, there are still difficulties in differential diagnostics of bile duct diseases. This article presents a clinical case of a 39-year-old male patient with primary sclerosing cholangitis, dyslipidemia and multiple cholangioliths in the gallbladder, intra- and extrahepatic bile ducts.

**Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the difficulties in assessing pathogenesis, choosing diagnostic and therapeutic approaches in patients with severe intrahepatic lithiasis that may mimic hepatic neoplasm. Combination of non-invasive and endoscopic methods, such as magnetic resonance imaging, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and cholangioscopy, appears to be the most effective both diagnostically and therapeutically.

**Keywords:** primary sclerosing cholangitis, cholelithiasis, cholangitis

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

**For citation:** Guseva A.K., Sergeeva O.N., Nekrasova T.P., Imaraliev O.T., Okhlobystin A.V., Shirokova E.N., Ostrovskaya A.S., Zharkova M.S., Cherenda A.S., Ivashkin V.T. Challenges in Diagnosing Intrahepatic Cholangiolithiasis in a 39-year-old Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):102–110. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-102-110>

## Сложности диагностики внутрипеченочного холанголитиаза у пациента 39 лет

А.К. Гусева<sup>1\*</sup>, О.Н. Сергеева<sup>2</sup>, Т.П. Некрасова<sup>1</sup>, О.Т. Имаралиев<sup>2</sup>, А.В. Охлобыстин<sup>1</sup>, Е.Н. Широкова<sup>1</sup>, А.С. Островская<sup>1</sup>, М.С. Жаркова<sup>1</sup>, А.С. Черенда<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

**Цель:** продемонстрировать сложности диагностики и лечения пациента с тяжелым внутрипеченочным холанголитиазом.

**Основные положения.** Первичный склерозирующий холангит — хроническое прогрессирующее заболевание печени, которое характеризуется деструктивным воспалением и фиброзом в желчных протоках, что может привести к билиарным стриктурам, вторичному билиарному циррозу, порталной гипертензии и печеночной недостаточности. Холанголитиаз встречается более чем в половине случаев при первичном склерозирующем холангите и может быть как осложнением, так и причиной вторичного склерозирующего холангита, поддерживая воспаление в протоках и способствуя образованию конкрементов. Известны генетические мутации, способствующие развитию желчных камней у молодых пациентов, в том числе холелитиаза, ассоциированного с низким содержанием фосфолипидов. Несмотря на широкий спектр современных методов лучевой и эндоскопической диагностики, по-прежнему возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики заболеваний желчных протоков. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 39 лет с первичным склерозирующим холангитом, дислипидемией и множественными холанголитами в желчном пузыре, внутри- и внепеченочных желчных протоках.

**Заключение.** Представленное клиническое наблюдение показывает трудности в оценке патогенеза, выборе диагностической и лечебной тактики у пациентов с тяжелым внутрипеченочнымolithiasis, который может имитировать новообразование печени. Сочетание неинвазивных и эндоскопических методов — магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и холангиоскопии — оказывается наиболее эффективным как с диагностической, так и с лечебной точки зрения.

**Ключевые слова:** первичный склерозирующий холангит, холелитиаз, холангит

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

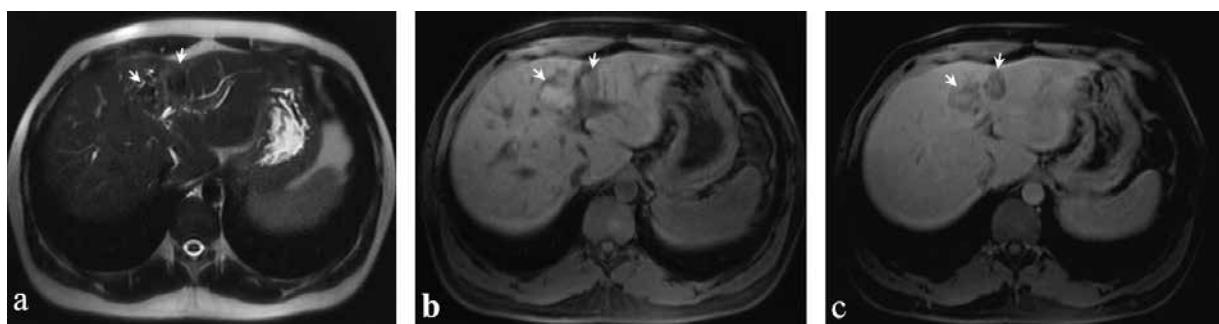
**Для цитирования:** Гусева А.К., Сергеева О.Н., Некрасова Т.П., Имаралиев О.Т., Охлобыстин А.В., Широкова Е.Н., Островская А.С., Жаркова М.С., Черенда А.С., Ивашин В.Т. Сложности диагностики внутрипеченочного холангiolитиаза у пациента 39 лет. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):102–110. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-102-110>

### Case Report

Patient I., asymptomatic 39-year-old male, was admitted to the Department of Hepatology at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology for verification of diagnosis. A year prior, the patient experienced symptoms of obstructive jaundice (total bilirubin — 172.8 μmol/L, norm — up to 21 μmol/L), accompanied by increased aminotransferase activity (aspartate aminotransferase — 585 U/L, norm — 10–40 U/L; alanine aminotransferase — 491 U/L, norm — 10–40 U/L). Abdominal ultrasonography revealed dilation of the intrahepatic bile ducts up to 4 mm, several small stones and sludge in the gallbladder along with dilation of the common bile duct to 9–10 mm. The condition was diagnosed

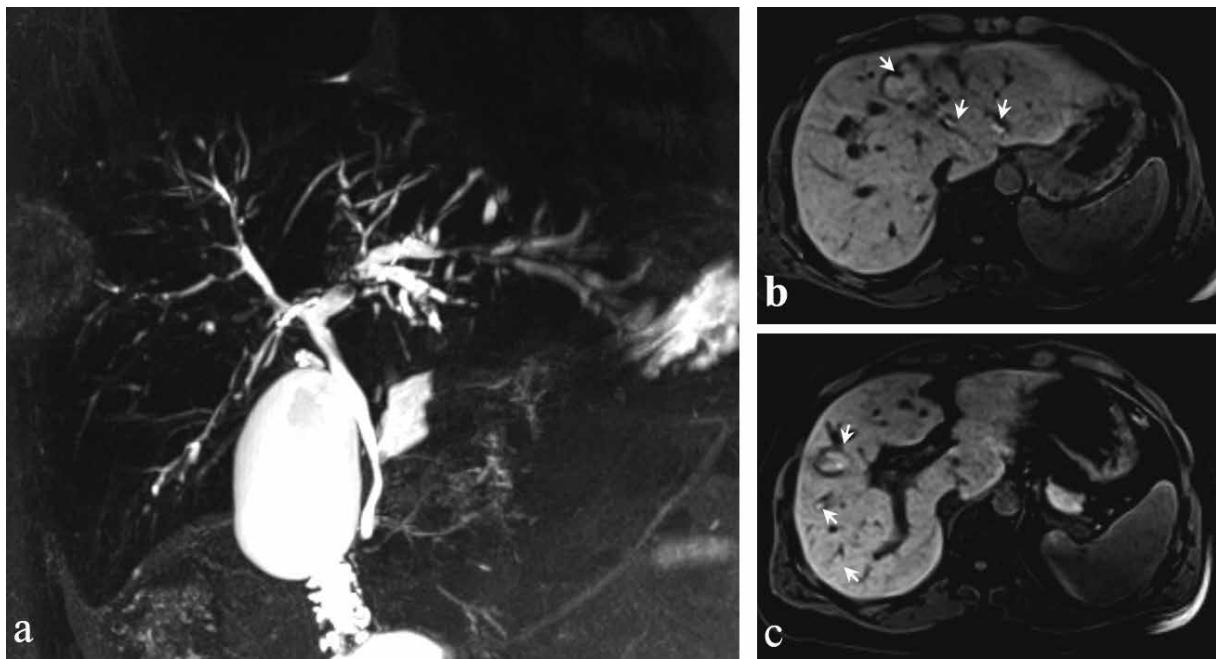
as stenosing papillitis. A papillotomy and extraction of the common bile duct stones were performed with a recommendation for cholecystectomy after resolution of inflammation. During pre-procedural diagnostic work-up, the patient underwent magnetic resonance imaging (MRI) (Fig. 1), which revealed several T2-hypo- (Fig. 1a) and T1-hyperintense (Fig. 1b) focal liver lesions, with a maximum size of 3.2 × 2.4 cm showing weak peripheral contrast enhancement (Fig. 1c), suspected for malignancy (presumably focal hemorrhagic metastases).

The patient was referred to an oncology center where, following additional MRI scans of the abdominal cavity (Fig. 2, 3), the interpretation of the liver and bile duct lesions was revised. MRI revealed unevenly distributed beaded dilations of the intrahepatic bile



**Figure 1.** MRI of the abdominal cavity in axial projection from November 22, 2022. In the liver parenchyma at the border of III–IV segments, T2-hypo- (a — T2-weighted image in the HASTE sequence), T1-hyperintense (b — native T1-weighted VIBE image) focal lesions (arrows) are determined, weakly accumulating magnetic resonance contrast agent, mainly along the periphery (c — post-contrast T1-weighted VIBE image in the portal phase)

**Рисунок 1.** МРТ брюшной полости в аксиальной проекции от 22.11.2022 г. В паренхиме печени на границе III–IV сегментов определяются T2-гипо- (а — T2-взвешенное изображение в последовательности HASTE), T1-гиперинтенсивные (б — нативное T1-взвешенное VIBE-изображение) очаговые образования (стрелки), слабо накапливающие магнитно-резонансное контрастное средство, преимущественно по периферии (с — постконтрастное T1-взвешенное VIBE-изображение в портальную фазу)



**Figure 2.** MRI of the abdominal cavity from December 7, 2022. Magnetic resonance cholangiopancreatography (a) shows that the intrahepatic bile ducts in both lobes of the liver are moderately unevenly focally lenticularly dilated, have multiple multilevel defects in filling the lumen, which on native T1-weighted VIBE images correspond to T1-hyperintense (b, c – native T1-weighted VIBE images, axial projection) inclusions (arrows) – mucin clots or pigmented cholangioliths

**Рисунок 2.** МРТ брюшной полости от 07.12.2022 г. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (а) внутрипеченочные желчные протоки в обеих долях печени умеренно неравномерно фокально четкообразно расширены, имеют множественные разноуровневые дефекты заполнения просвета, которым на нативных T1-взвешенных VIBE-изображениях соответствуют T1-гиперинтенсивные (б, с – нативные T1-взвешенные VIBE-изображения, аксиальная проекция) включения (стрелки) – сгустки муцина или пигментные холангiolиты

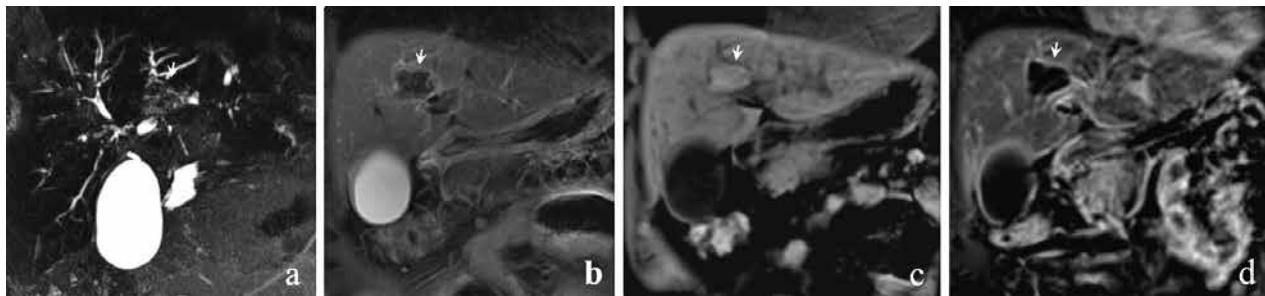
ducts in both liver lobes (Fig. 2a) filled with heterogeneous contents with T1 hyperintense inclusions (Fig. 2b, c), consistent with thick mucin or pigment stones.

It was apparent that the focal lesions previously identified in the initial imaging represented suprastenotic, balloon-like dilations of the bile ducts, which were subtotally filled with pigment stones with minimal liquid bile content (Fig. 3).

However, MRI did not provide enough evidence to exclude tumor in the dominant biliary strictures. Therefore, additional work-up, including tumor marker testing and percutaneous transpapillary cholangioscopy with biopsy, was required. Tumor markers were normal. Endoscopic retrograde cholangiography (Fig. 4a) revealed a typical presentation of sclerosing cholangitis – a well-defined beaded deformation of intra- and extrahepatic bile ducts; the stones were X-ray negative.

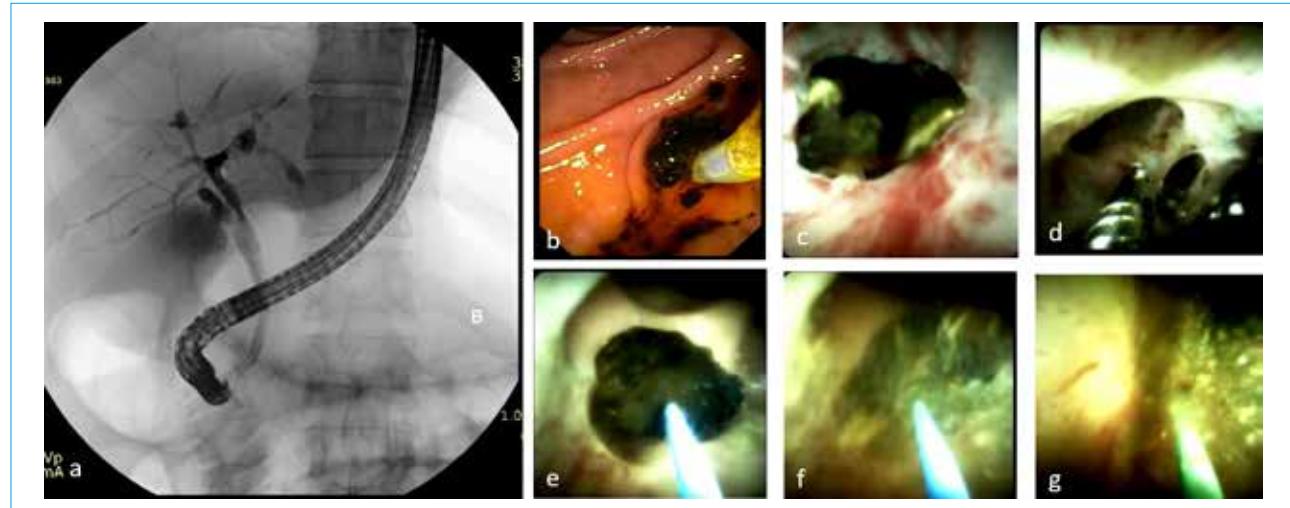
Cholangioscopy revealed multiple pigment stones (Fig. 4b, c, d) on the background of mucosa with signs of inflammation and sclerosis (Fig. 4c), and the largest one underwent lithotripsy by thulium fiber laser (Fig. 4d, e). Brushing and forceps biopsy of the altered mucosal areas were taken (Fig. 4g).

Brushing of the biliary mucosa showed epithelial proliferation with inflammatory infiltration. Pathologist findings consistent with mucosal polymorphonuclear inflammatory infiltration, hyperplasia of peribiliary glands with no evidence of malignancy were identified. The patient was prescribed ursodeoxycholic acid at a dose of 1000 mg per day. Subsequent MRI follow-up revealed signs of sclerosing cholangitis, gradual decrease in the size and number of stones, reduction in cystic dilation of segment IV ducts (Fig. 5), features of chronic pancreatitis (with the head, body, and tail of the pancreas measuring



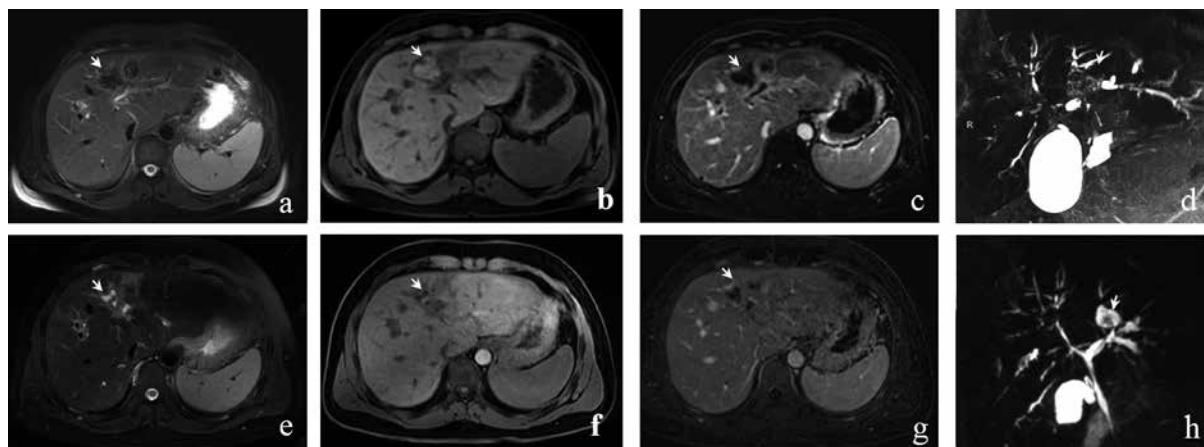
**Figure 3.** Abdominal MRI from December 7, 2022. Magnetic resonance cholangiopancreatography (a) and subtraction post-contrast T1-weighted VIBE images (d) data indicate that the T2-hypo- (b), T1-hyperintense (c) focal formation in the IV liver segment (arrows) is a suprastenotic balloon-shaped dilation of the bile duct in the IV liver segment filled with cholangioliths (a) and accumulating magnetic resonance contrast agent only by its walls (d): a — magnetic resonance cholangiopancreatography (IV segment duct reconstruction); b — T2 mode with fat suppression, BLADE method, coronary projection; c — native T1-weighted VIBE image, coronary projection; d — subtraction post-contrast T1-weighted VIBE image in the delayed phase, coronary projection

**Рисунок 3.** МРТ брюшной полости от 07.12.2022. Данные магнитно-резонансной холангипанкреатографии (а) и субтракционных постконтрастных T1-взвешенных VIBE-изображений (д) свидетельствуют в пользу того, что T2-гипо- (б), T1-гиперинтенсивное (с) очаговое образование в IV сегменте печени (стрелки) представляет собой супрастенотическое баллонообразное расширение желчного протока в IV сегменте, заполненное холангiolитами (а) и накапливающее магнитно-резонансное контрастное средство только стенками (г): а — магнитно-резонансная холангипанкреатография (реконструкция протока в IV сегменте); б — режим T2 с давлением жира, метод BLADE, коронарная проекция; с — нативное T1-взвешенное VIBE-изображение, коронарная проекция; д — субтракционное постконтрастное T1-взвешенное VIBE-изображение в отсроченную фазу, коронарная проекция



**Figure 4.** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, oral transpapillary cholangioscopy with biopsy, lithotripsy and lithoextraction: a — retrograde cholangiogram, which visualizes the bile ducts with multiple dilations and constrictions, X-ray negative stones; b — the release of bile with a pigment suspension into the lumen of the duodenum during cannulation of the common bile duct; c — pigment stones against the background of altered mucosa; d — forceps biopsy of the duct wall, e—g — stages of lithotripsy using a thulium laser: e — introduction of a quartz optical fiber to the stone, f — onset of the exposure, g — sludge of stone fragments after the exposure

**Рисунок 4.** Эндоскопическая ретроградная холангипанкреатография, пероральная транспапиллярная холангиоскопия с биопсией, литотрипсией и литоэкстракцией: а — ретроградная холангиограмма, при которой визуализируются желчные протоки с наличием множественных расширений и сужений, конкременты рентгено-негативные; б — выделение желчи с пигментной взвесью в просвет двенадцатиперстной кишки при канюляции холедоха; в — пигментные конкременты на фоне измененной слизистой; д — щипцовая биопсия стенки протока, е—г — этапы литотрипсии с помощью тулиевого лазера: е — подведение кварцевого оптического волокна к конкременту, ф — начало воздействия, г — взвесь из фрагментов конкремента после воздействия



**Figure 5.** Dynamics of intrahepatic cholangiolithiasis according to MRI data. Over time, the balloon-like dilated duct of the IV segment (arrows) decreased in size, its walls accumulate the magnetic resonance contrast agent to a lesser extent, single pigment stones remained in the lumen, it is filled mainly with liquid bile: a–d – December 7, 2022, e–h – December 14, 2023; a, e – T2-weighted images with fat suppression, BLADE method, axial projection; b, f – native T1-weighted VIBE images, axial projection; c, g – subtraction post-contrast T1-weighted VIBE images in the portal phase, axial projection; d, h – magnetic resonance cholangiopancreatography (reconstruction of the duct in the IV segment)

**Рисунок 5.** Динамика внутрипеченочного холангiolитиаза по данным МРТ. Баллоннообразно расширенный проток IV сегмента (стрелки) уменьшился в размерах, стенки его в меньшей степени накапливают магнитно-резонансное контрастное средство, в просвете остались единичные пигментные конкременты, он заполнен преимущественно жидкой желчью: а–д – 07.12.2022, е–х – 14.12.2023; а, е – Т2-взвешенные изображения с подавлением жира, метод BLADE, аксиальная проекция; б, ф – нативные Т1-взвешенные VIBE-изображения, аксиальная проекция; с, г – субтракционные постконтрастные Т1-взвешенные VIBE-изображения в портальную фазу, аксиальная проекция; д, х – магнитно-резонансная холангипанкреатография (реконструкция протока IV сегмента)

3.7 cm, 2.8 cm, and 3.8 cm, respectively), as well as regional lymphadenopathy with no significant dynamics.

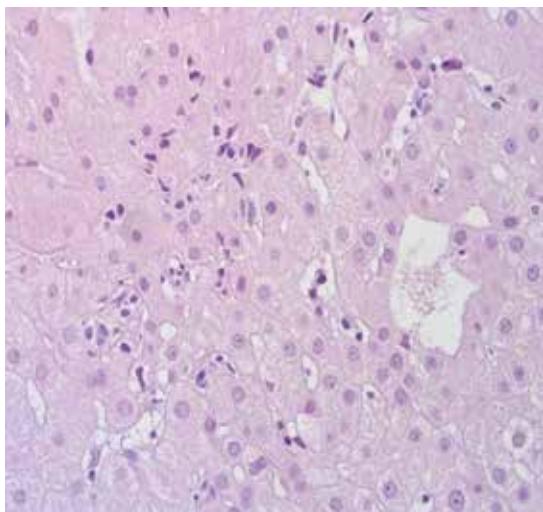
The cholesterol level was 9.7 mmol/L (norm – < 5.2 mmol/L), triglycerides were 2.39 mmol/L (norm – < 1.7 mmol/L), HDL cholesterol was 2.15 mmol/L (norm – > 1.2 mmol/L), LDL cholesterol was 6.25 mmol/L (norm – < 3.0 mmol/L), and VLDL cholesterol was 1.09 mmol/L (norm – 0.19–0.77 mmol/L).

These changes were indicative of primary sclerosing cholangitis complicated by pigment stones. Normal serum IgG4 levels measured twice made IgG4-related sclerosing cholangitis unlikely.

Percutaneous liver biopsy revealed numerous gaping biliary rosettes of hepatocytes (Fig. 6). The portal tracts were moderately dilated and elongated, with mild infiltration by lympho-macrophage elements and a few leukocytes. There were signs of cholangiolopathy: irregular narrowing of the bile ducts lumen, moderate polymorphism, edema, irregular distribution and desquamation

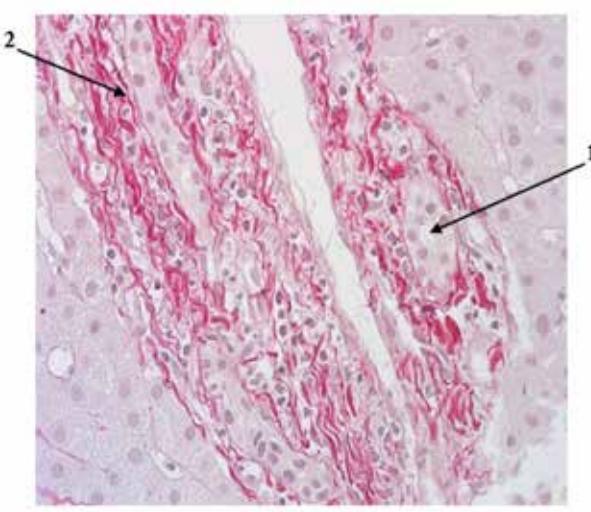
of biliary epithelium, mild periductal sclerosis (Fig. 7), focal proliferation of small bile ducts at the periphery of the tracts. In the walls of some interlobular bile ducts there were areas of lymphoid cell infiltration with a few leukocytes. In the area of 6 portal tracts (out of 11, 55 %) bile ducts were not identified.

The autoimmune markers panel did not reveal any signs of seropositive primary biliary cholangitis or autoimmune hepatitis. Based on the studies conducted, the patient was diagnosed with concurrent diseases: primary sclerosing cholangitis with intrahepatic and extrahepatic bile duct involvement; cholelithiasis: biliary sludge and intrahepatic mixed cholangiolithiasis. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy with lithoextraction were performed in September 2022 and lithotripsy in March 2023. The daily dose of ursodeoxycholic acid was increased to 1250 mg (13 mg/kg/day). A laboratory and instrumental evaluation of dynamics is recommended in three months.



**Figure 6.** Unevenly dilated, gaping biliary rosette of hepatocytes; hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

**Рисунок 6.** Неравномерно расширенная, зияющая билиарная розетка гепатоцитов; окраска: гематоксилин и эозин,  $\times 200$



**Figure 7.** Cholangiopathy (1) and periductal sclerosis (2); picrosirius staining,  $\times 200$

**Рисунок 7.** Холангопатия (1) и периодуктальный склероз (2); окраска: пикросириус,  $\times 200$

## Discussion

Magnetic resonance cholangiopancreatography demonstrates high sensitivity (0.86) and specificity (0.94) in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis [1]. However, reliable visualization of bile ducts is not always achievable [2]. In controversial clinical cases, especially when neoplasia is suspected, endoscopic retrograde cholangiopancreatography is recommended [2], which also allows cytologic and histologic specimens to be taken [3]. On the other hand, endoscopic interventions on the bile ducts require sphincterotomy, which subsequently increases the risk of ascending infections, which are a significant factor in the formation of brown pigment stones in the bile ducts.

Cholangiolithiasis occurs in 51–56 % of patients with primary sclerosing cholangitis [4, 5], particularly following the placement of stents, external drainages, and surgical anastomoses. A study by B. Jubran et al. [6] found that the rate of stone detection in the gallbladder and common bile duct was significantly higher among patients with intrahepatic stones (45 % vs. 19 %;  $p < 0.001$ ). Additionally, in the group with intrahepatic stones, there were more cases of ascending cholangitis (50 % vs. 20 %;  $p < 0.001$ ), cholangiocarcinoma (8.75 % vs. 4 %;  $p = 0.1$ ),

and a higher need for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (50 % vs. 35 %;  $p = 0.020$ ) and transplantation (26.3 % vs. 12.2 %;  $p < 0.001$ ).

Cholangiolithiasis can be a complication of primary sclerosing cholangitis or a cause of secondary sclerosing cholangitis, complicating diagnosis [7]. In addition, there are genetic factors facilitating bile duct stone formation. For example, low phospholipid-associated cholelithiasis (LPAC) is due to mutations in the ABCB4 gene located on chromosome 7, locus 21, which encodes the MDR3 protein, a transporter of phosphatidylcholine from hepatocytes into the bile duct at the biliary pole of hepatocytes [8, 9]. The disease manifests before the age of 40, typically presenting with intrahepatic hyperechoic foci, sludge, or micro-lithiasis, and recurrence of biliary symptoms (jaundice, biliary colic, cholangitis, acute pancreatitis) after cholecystectomy [8, 9]. Suspicion of LPAC arises with at least two of the aforementioned signs in patients with cholesterol stones in the gallbladder. Typical initial symptoms include cholelithiasis and biliary colic. Treatment for LPAC involves the use of ursodeoxycholic acid and cholestyramine. Differential diagnosis with primary sclerosing cholangitis and Caroli's disease should be conducted.

## Conclusion

The distinctive feature of this case is the presence along with multiple stones in the gallbladder, intrahepatic ducts and common bile duct of large suprastenotic intrahepatic bile ducts balloon dilatations lacking liquid bile, subtotally filled by T1-hyperinsive pigment stones and surrounded by intensively enhanced perifocal liver parenchyma, thus mimicking hemorrhagic hepatic neoplasm. In addition, severe pigmented intrahepatic

cholangiolithiasis is noted in the absence of a clinical picture of cholangitis, amidst the disappearance of gallstones. Probably, the patient has both cholesterol stones due to dyslipidemia and pigmented stones associated with primary sclerosing cholangitis and secondary cholangitis after surgical interventions on bile ducts. Currently, it is challenging to definitively determine the causes of stone formation in this patient; genetic testing is planned to exclude LPAC.

## References / Литература

1. *Dave M., Elmunzer B.J., Dwamena B.A., Higgins P.D.* Primary sclerosing cholangitis: Meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256(2):387–96. DOI: 10.1148/radiol.10091953
2. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver.* Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017;66(6):1265–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.013
3. *European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761–806. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.011
4. *Gluck M., Cantone N.R., Brandabur J.J., Patterson D.J., Bredfeldt J.E., Kozarek R.A.* A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(9):1032–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181646713
5. *Awadallah N.S., Chen Y.K., Piraka C., Antillon M.R., Shah R.J.* Is there a role for cholangioscopy in patients with primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):284–91. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00383.x
6. *Jubran B., Ismail M., Stein M., Little D.H., Hansen B., Gulamhusein A., et al.* A210 Hepatolithiasis is a frequent and prognostic finding in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(Suppl 1):97–8. DOI: 10.1093/jcag/gwab049.209
7. *Angulo P., Maor-Kendler Y., Lindor K.D.* Small-duct primary sclerosing cholangitis: A long-term follow-up study. *Hepatology*. 2002;35(6):1494–500. DOI: 10.1053/jhep.2002.33202
8. *Goubault P., Brunel T., Rode A., Bancel B., Mohkam K., Mabrut J.Y.* Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC) syndrome: A synthetic review. *J Visc Surg*. 2019;156(4):319–28. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2019.02.006
9. *Stättermayer A.F., Halilbasic E., Wrba F., Ferenci P., Trauner M.* Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol*. 2020;73(3):651–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.036

## Information about the authors

**Anna K. Guseva\*** — Postgraduate of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ufimtseva\_a\_k@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

**Olga N. Sergeeva** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Contact information: 7s\_olga@mail.ru; 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

## Сведения об авторах

**Гусева Анна Константиновна\*** — аспирант 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: ufimtseva\_a\_k@student.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

**Сергеева Ольга Николаевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 7s\_olga@mail.ru; 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Tatiyana P. Nekrasova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: petrovna257@yandex.ru;  
 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 4.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Oiatiddin T. Imaraliev** — Endoscopy Physician of the Endoscopy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
 Contact information: o.imaraliev@ronc.ru;  
 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>

**Alexey V. Okhlobystin** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: okhlobystin\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

**Elena N. Shirokova** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: elshirokova@yandex.ru;  
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

**Anna S. Ostrovskaya** — Physician of the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: ostrovskaya\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, 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>

**Aleksandra S. Cherenda** — Intern at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
 Contact information: s.cherenda@mail.ru;  
 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

**Некрасова Татьяна Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: petrovna257@yandex.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

**Имаралиев Оятиддин Турсунович** — врач-эндоскопист эндоскопического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
 Контактная информация: o.imaraliev@ronc.ru;  
 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>

**Охлобыстин Алексей Викторович** — 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: okhlobystin\_a\_v@staff.sechenov.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

**Широкова Елена Николаевна** — 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: elshirokova@yandex.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

**Островская Анна Сергеевна** — врач отделения 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: ostrovskaya\_a\_s@staff.sechenov.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

**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\_maria\_s@staff.sechenov.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

**Черенда Александра Сергеевна** — ординатор 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: s.cherenda@mail.ru;  
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics 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>

**Ивашин 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: 27.01.2024 Accepted: 02.04.2024 Published: 31.10.2024  
Поступила: 27.01.2024 Принята: 02.04.2024 Опубликована: 31.10.2024



# Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека)

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, О.М. Драпкина<sup>3</sup>, М.А. Ливзан<sup>4</sup>,  
 А.И. Мартынов<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, А.В. Параксевова<sup>1\*</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, О.П. Алексеева<sup>5</sup>,  
 С.А. Алексеенко<sup>6</sup>, А.Ю. Барановский<sup>7</sup>, О.В. Зайратъянц<sup>2</sup>, О.Ю. Зольникова<sup>1</sup>,  
 О.Б. Дронова<sup>8</sup>, И.Л. Кляритская<sup>9</sup>, Н.В. Корочанская<sup>10</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>11</sup>, С.Н. Маммаев<sup>12</sup>,  
 М.Ф. Осипенко<sup>13</sup>, С.С. Пирогов<sup>14</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, Д.Е. Румянцева<sup>1</sup>, Р.Г. Сайфутдинов<sup>15</sup>,  
 О.А. Сторонова<sup>1</sup>, Ю.П. Успенский<sup>16,17</sup>, И.Б. Хлынов<sup>18</sup>, В.В. Цуканов<sup>19</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

<sup>5</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>11</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>14</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>15</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>16</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>17</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>18</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>19</sup> ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

**Цель.** Настоящие рекомендации разработаны для практикующих врачей с целью их ознакомления с современными методами диагностики, особенностями ведения и фармакотерапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Основные положения.** ГЭРБ является наиболее частой причиной посещения пациентами поликлиник. Выделяют пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. Жалобы пациентов на изжогу и регургитацию остаются наиболее чувствительными и специфичными клиническими проявлениями ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных, инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса при рН-метрии и/или рН-импедансометрии). Пациентам с подозрением на ГЭРБ и отсутствием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода или наличием эрозивного эзофагита степени А по Лос-Анджелесской классификации по данным эзофагогастроуденоскопии рекомендовано проведение суточной рН-метрии на фоне отмены ингибиторов протонной помпы для исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ. Пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ без классических симптомов (изжога, регургитация) рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии с отменой терапии ингибиторами протонной помпы. При решении вопроса о хирургическом лечении всем пациентам необходимо проведение манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии. К осложнениям ГЭРБ относят кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта и adenокарциному пищевода. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы, калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики. Ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора при лечении и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и имеющегося эрозивного эзофагита. Комбинированная терапия ребамипидом с ингибиторами протонной помпы повышает эффективность купирования симптомов ГЭРБ, а также сокращает частоту рецидивов.

**Заключение.** Настоящие клинические рекомендации позволяют улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, вне-пищеводные проявления, пищевод Барретта, манометрия пищевода высокого разрешения, суточная рН-импедансометрия

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

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Лапина Т.Л., Параскевова А.В., Андреев Д.Н., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зайратянц О.В., Зольникова О.Ю., Дронова О.Б., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Маммаев С.Н., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Сайфутдинов Р.Г., Сторонова О.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>

## Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research)

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Alexander S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>3</sup>, Maria A. Livzan<sup>4</sup>, Anatoliy I. Martynov<sup>2</sup>, Tatiana L. Lapina<sup>1</sup>, Anna V. Paraskevova<sup>1\*</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>2</sup>, Olga P. Alexeeva<sup>5</sup>, Sergei A. Alekseenko<sup>6</sup>, Andrey Yu. Baranovsky<sup>7</sup>, Oleg V. Zayratyants<sup>2</sup>, Oxana Yu. Zolnikova<sup>1</sup>, Olga B. Dronova<sup>8</sup>, Irina L. Klaritskaia<sup>9</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>10</sup>, Yury A. Kucheryavy<sup>11</sup>, Diana E. Rumyantseva<sup>1</sup>, Suleiman N. Mammaev<sup>12</sup>, Marina F. Osipenko<sup>13</sup>, Sergey S. Pirogov<sup>14</sup>, Elena A. Poluektova<sup>1</sup>, Rafik G. Sayfutdinov<sup>15</sup>, Olga A. Storonova<sup>1</sup>, Yury P. Uspenskiy<sup>16,17</sup>, Igor B. Khlynov<sup>18</sup>, Vladislav V. Tsukanov<sup>19</sup>, Arkadiy A. Sheptulin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>6</sup> Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>7</sup> Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

<sup>9</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>10</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>11</sup> Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation

<sup>12</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

<sup>13</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>14</sup> Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen – Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

<sup>15</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>16</sup> First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>17</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>18</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>19</sup> Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Division "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North", Krasnoyarsk, Russian Federation

**Aim.** These recommendations are developed for practitioners in order to familiarize them with modern diagnostic methods, management features and pharmacotherapy of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

**General provisions.** GERD is the most common reason for patients to visit clinics. There are esophageal and extraesophageal manifestations of GERD. Patients' complaints of heartburn and regurgitation remain the most sensitive and specific clinical manifestations of GERD. The diagnosis of GERD is established on the basis of anamnestic data, instrumental examination (detection of reflux esophagitis during upper gastrointestinal endoscopy, detection of pathological gastroesophageal reflux with 24-hour pH-metry or/and 24-hour pH-impedance monitoring). Patients with suspected GERD and the absence of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the esophagus or the presence of erosive esophagitis of Grade A according to Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease are recommended to conduct 24-hour pH-metry on PPI off to exclude or confirm the diagnosis of GERD. Patients with extraesophageal manifestations of GERD without classic symptoms (heartburn, regurgitation) are recommended to undergo 24-hour pH-impedance monitoring with discontinuation of proton pump inhibitor therapy. When deciding on surgical treatment, all patients need to perform high-resolution esophageal manometry and 24-hour pH-impedance monitoring. Complications of GERD include bleeding, strictures, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The main groups of medications used in the treatment of GERD are proton pump inhibitors (PPIs), potassium-competitive acid blockers (P-CABs), alginates, antacids, and prokinetics. PPIs are the drugs of choice in the treatment of both symptoms of gastroesophageal reflux disease and existing erosive esophagitis. Combination therapy Rebamipide with PPIs increases the effectiveness of relief of GERD symptoms, as well as reduces the frequency of relapses.

**Conclusion.** These clinical recommendations will improve the quality of medical care for patients with GERD.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, extraesophageal manifestations, Barrett's esophagus, high-resolution esophageal manometry, 24-hour pH-impedance monitoring

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Lapina T.L., Paraskevova A.V., Andreev D.N., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zayratyants O.V., Zolnikova O.Yu., Dronova O.B., Klaritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Kucheryavy Yu.A., Rumyantseva D.E., Mammaev S.N., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Saifutdinov R.G., Storanova O.A., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>

## 1. Краткая информация о заболевании или состоянии (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищеводно-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Состав гастроэзофагеального рефлюкта может быть,

как желудочным, так и смешанным, включая дуоденальное содержимое. В результате патологического воздействия гастроэзофагеального рефлюкта на слизистую оболочку пищевода формируются клинические симптомы, а при длительном воздействии в многослойном плоском эпителии могут развиваться воспалительные, дистрофические, эрозивно-язвенные и метапластические изменения [1, 2].

Одним из грозных осложнений ГЭРБ является замещение многослойного плоского эпителия пищевода метаплизированным цилиндрическим эпителием кишечного типа (пищевод Барретта). Пищевод Барретта (ПБ) является фактором риска развития adenокарциномы пищевода (АКП).

## 1.2. Этиология и патогенез заболевания

В основе патогенеза ГЭРБ лежит нарушение функции пищеводно-желудочного перехода в сочетании с нарушением клиренса пищевода. Целостность слизистой оболочки пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии (частые и/или длительные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР)) и способностью слизистой оболочки противодействовать патологическому ГЭР [1].

На развитие ГЭРБ влияют наличие преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) и нарушение опорожнения желудка [9]. ПРНПС – это эпизоды кратковременного расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) вне акта глотка. Несмотря на то что они носят физиологический характер, увеличение количества ПРНПС в постприандиальном периоде ведет к появлению патологического ГЭР у пациентов с ГЭРБ [10].

Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) является важным патогенетическим фактором развития ГЭРБ [1, 3]. Пищеводно-желудочный переход формирует антирефлюксовый барьер, представленный гладкой мускулатурой НПС и окруженный косыми мышцами желудка. ГПОД представляет собой проксимальное смещение пищеводно-желудочного перехода, увеличивающее несостоительность антирефлюксового барьера и количества ГЭР. Кроме того, у пациентов с ГПОД чаще определяются нарушения пищеводного клиренса, увеличение количества и продолжительности ПРНПС [11].

Пищеводный клиренс защищает слизистую оболочку пищевода от патологического воздействия ГЭР. Выделяют объемный и химический пищеводный клиренс. Объемный клиренс определяется как очищение слизистой оболочки от рефлюктата во время перистальтики пищевода, а химический обусловлен нейтрализующим действием бикарбонатов слюны [12].

Замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и нарушение его опорожнения ведут к растяжению стенок желудка и увеличению внутрижелудочного давления, что, в свою очередь, провоцирует ПРНПС и увеличивает количество патологических ГЭР [11].

Патологический ГЭР вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих развитию эзофагита и его клинических проявлений [1, 3]. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом отмечается увеличение экспрессии интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-8, интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) [4]. Пациенты с высоким уровнем ИЛ-8 имеют более «яркую» клиническую и эндоскопическую картину ГЭРБ [5].

Важным компонентом в патогенезе развития ГЭРБ является нарушение строения и функционирования слизисто-эпителиального барьера пищевода, представленного преэпителиальным, эпителиальным и постэпителиальным уровнями [6]. Нарушение целостности эпителия слизистой

оболочки пищевода и изменение ее барьерной функции приводят к воздействию ГЭР на субэпителиальном уровне, что ведет к висцеральной гиперчувствительности [6, 8].

У пациентов с ГЭРБ следует также обратить внимание на характер межклеточных соединений в слизистой оболочке эпителия пищевода. В исследовании, проведенном N.A. Tobey et al., было продемонстрировано, что размер межклеточных пространств в биоптатах слизистой пищевода был значительно больше у пациентов с жалобами на изжогу, чем в группе здоровых добровольцев [7].

Систематический анализ факторов риска развития ГЭРБ показал, что симптомы заболевания чаще встречаются у лиц старше 50 лет, курящих, в анамнезе у которых есть прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и/или аспирина. При анализе 30 исследований было выявлено, что распространенность ГЭРБ увеличивалась среди курящих лиц (ОШ – 19,6; 95%-ный ДИ (95% ДИ): 14,9–24,7), по сравнению с некурящими (ОШ – 15,9; 95% ДИ: 13,1–19,0). Анализ 10 исследований продемонстрировал, что среди пациентов, принимавших НПВС и/или аспирин, распространенность симптомов ГЭРБ была значительно выше (ОШ – 25,5; 95% ДИ: 18,4–33,3 vs. ОШ – 19,6; 95% ДИ: 14,5–25,1), чем у пациентов, которые эти лекарственные препараты не принимали (ОШ – 1,44; 95% ДИ: 1,10–1,88) [13].

Еще одним важным фактором риска развития ГЭРБ является ожирение. При избыточной массе тела повышается внутрибрюшное давление и нарушается опорожнение желудка, что ведет к снижению давления покоя НПС, увеличению количества ПРНПС и частым патологическим ГЭР [13, 14]. Многие исследования демонстрируют влияние ожирения на тяжесть течения ГЭРБ. Систематический обзор и метаанализ 40 работ показал связь между абдоминальным ожирением и эрозивным эзофагитом, ПБ и АКП. Так, пациенты с абдоминальным ожирением имели более высокий риск развития эрозивного эзофагита (ОШ – 1,87; 95% ДИ: 1,51–2,31), ПБ (ОШ – 1,98; 95% ДИ: 1,52–2,31) и АКП (ОШ – 2,51; 95% ДИ: 1,54–4,06) по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела [15]. Последний метаанализ наглядно показал, что самая низкая распространенность ГЭРБ выявлена у лиц с ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> (ОШ – 6,64; 95% ДИ: 3,40–110,82), тогда как самая высокая распространенность регистрировалась у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup> (ОШ – 2,63; 95% ДИ: 17,33–128,41) [16]. Говоря об образе жизни пациентов с ожирением и ГЭРБ, следует отметить, что в данной группе пациентов на развитие патологического ГЭР влияет поздний ужин (< 3 часов до сна) и еда в горизонтальном положении [17].

## 1.3. Эпидемиология

ГЭРБ является наиболее частой причиной посещения пациентами поликлиник. Согласно

последнему метаанализу, обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98 % (95% ДИ: 12,47–15,56) [16]. Симптомы ГЭРБ снижают качество жизни и могут требовать изменения образа жизни, пожизненного приема лекарств, а также хирургического вмешательства [18].

В России опубликовано несколько крупных исследований по анализу распространенности ГЭРБ [19–21]. В крупном исследовании по распространенности изжоги («Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА)», опубликованном в 2008 г., было опрошено 15 208 человек с конечным анализом данных 14 521 респондента. Исследование проводилось в таких крупных городах России, как Екатеринбург, Тюмень, Краснодар, Самара, Пермь, Казань, Москва, Нижний Новгород, Кемерово, Новосибирск, Красноярск. Полученные результаты показали, что 2/3 анкетируемых испытывали изжогу часто и постоянно, 22,7 % опрошенных испытывали изжогу более двух раз в неделю [19].

В еще одном исследовании, проводимом с 2006 по 2007 гг. с использованием опросника, созданного на основе опросника клиники Мэйо, было выявлено, что среди 7828 опрошенных 47,5 % респондентов когда-либо испытывали изжогу. Данное исследование проводилось в 6 городах России: Казани, Кемерове, Красноярске, Рязани, Санкт-Петербурге, Саранске. По результатам этого исследования распространенность ГЭРБ среди населения составила 13,3 % [20].

Совсем недавно, в 2022 г., были опубликованы результаты многоцентрового исследования по распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России. Исследование проводилось с 2015 по 2017 г. в Москве, Казани, Омске, Новосибирске, Ростове-на-Дону, Рязани, Твери и Челябинске. Анкетирование прошли 7216 человек, проанализировано было 6132 анкеты пациентов в возрасте от 18 до 90 лет. Распространенность ГЭРБ среди пациентов поликлиник составила 34,2 % [21].

Результаты проведенных крупных эпидемиологических исследований демонстрируют рост распространенности ГЭРБ среди населения России. Как уже ранее было отмечено, одним из грозных осложнений ГЭРБ является ПБ, который, в свою очередь, является фактором риска развития АКП. Согласно недавнему метаанализу L.H. Eusebi et al. (2021 г.), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2 % (95% ДИ: 5,4–9,3), тогда как эндоскопические признаки ПБ выявляются у 12,0 % больных (95% ДИ: 5,5–20,3) [22]. Риск развития АКП у пациентов с ПБ без дисплазии эпителия составляет около 0,2–0,5 % в год, при наличии дисплазии низкой степени ежегодный риск увеличивается до 0,7 %,

а у пациентов с дисплазией высокой степени риск развития неоплазии составляет около 7 % в год [23]. В России заболеваемость раком пищевода в 2010 г. составляла 5,2 на 100 000 населения, а в 2020 г. – 5,4 на 100 000 населения [24]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 0,96 %, рост заболеваемости за 10 лет – 10,18 % [25].

#### 1.4. Кодирование по МКБ-10

K21 – Гастроэзофагеальный рефлюкс  
K21.0 – Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом  
K21.9 – Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита  
K22.1 – Язва пищевода  
K22.7 – Пищевод Барретта

#### 1.5. Классификация

Согласно Монреальской классификации выделяют ГЭРБ с пищеводными и внепищеводными проявлениями [26].

К пищеводным проявлениям ГЭРБ в первую очередь относят такие симптомы, как изжога и регургитация. Пациентов могут также беспокоить боль в эпигастрии, нарушение сна [26]. Клиническая картина ГЭРБ неспецифична, и необходимо проводить дифференциальный диагноз с такими заболеваниями, как ахалазия кардии, эозинофильный эзофагит, гиперчувствительность к рефлюксу, функциональные расстройства, парезофагеальная грыжа, а также сердечными и легочными заболеваниями [27].

Жалобы пациентов на изжогу и регургитацию остаются наиболее чувствительными (30–76 %) и специфичными (62–96 %) клиническими проявлениями ГЭРБ [28].

Наиболее изнурительна ночная изжога, так как она вызывает нарушения сна, что может приводить к дневной усталости, снижению выполнения повседневных задач, плохому настроению и ухудшению качества жизни пациентов с ГЭРБ [29–31]. До 75 % пациентов с ночной изжогой отмечают ее негативное влияние на качество сна [30].

Среди основных симптомов ГЭРБ можно выделить также отрыжку, которая встречается у 52 % больных, дисфагию и одинофагию, выявляемые у 19 % пациентов [32].

Некардиальная боль в грудной клетке является еще одним симптомом ГЭРБ. Патологический ГЭР может вызывать приступы боли за грудиной, по ходу пищевода, имитирующую коронарную боль, без сопутствующей изжоги или регургитации. Некардиальная боль в грудной клетке хоть и может купироваться приемом нитратов, но при проведении дифференциального диагноза следует обратить внимание на то, что она не связана с физической нагрузкой и обусловлена нарушениями перистальтики пищевода (неэффективная перистальтика пищевода, эзофагоспазм). Также на некардиальную боль оказывает влияние снижение давления покоя

нижнего пищеводного сфинктера, что способствует частым патологическим ГЭР [26, 32, 33].

*К внепищеводным проявлениям ГЭРБ*, согласно Монреальской классификации, относят две группы симптомов, среди которых симптомы, достаточно убедительно связанные с ГЭРБ: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии твердых тканей зубов, и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается: фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит [26, 32]. При этом внепищеводные проявления ГЭРБ редко протекают изолированно, без основных жалоб, характерных для ГЭРБ [26].

Для постановки диагноза ГЭРБ эти симптомы имеют низкую чувствительность и специфичность. Использование в качестве основного метода диагностики ГЭРБ с внепищеводными проявлениями только положительного ответа на антисекреторную терапию может привести к несвоевременной диагностике других возможных причин данных жалоб, а именно заболеваний гортани и легких [3].

Недавно опубликованный метаанализ, обобщивший результаты 28 исследований с участием 4379 человек (2309 чел. – пациенты с ГЭРБ, 2070 чел. – группа контроля), показал, что обобщенная частота эрозий твердых тканей зубов у пациентов с ГЭРБ составила 51,524 % (95% ДИ: 39,742–63,221), а в группе контроля – 21,351 % (95% ДИ: 9,234–36,807) [34]. Лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ представляет собой сложную задачу. Даже при наличии подтвержденной ГЭРБ трудно проследить причинно-следственную связь ГЭРБ с внепищеводными симптомами, особенно при отсутствии ответа на антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы [35]. Результаты метаанализа, опубликованного в 2016 г., продемонстрировали, что у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР), принимавшими ИПП и получавшими плацебо, статистически значимой разницы выявлено не было (ОШ – 1,22; 95% ДИ: 0,93–1,58;  $p = 0,149$ ) [36].

Першение в горле, осиплость голоса, сухой кашель могут быть результатом ЛФР [32]. ЛФР представляет собой ретроградный заброс желудочного содержимого в глотку и гортань, вызывающий разнообразные симптомы [36]. Механизм развития ЛФР при ГЭРБ заключается в стимуляции желудочным содержимым афферентных путей блуждающего нерва и непосредственным действием на слизистую гортани ГЭР. По сравнению со слизистой оболочкой пищевода слизистые оболочки гортани и глотки менее устойчивы к действию патологического рефлюкта [36–38].

#### *Осложнения ГЭРБ*

К осложнениям ГЭРБ относят кровотечения, стриктуры, ПБ и АКП [26, 32]. ГЭРБ, осложненная кровотечением, встречается редко и наблюдается преимущественно у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом [39].

Стриктуры пищевода развиваются в результате тяжелого течения ГЭРБ, когда воспаление в слизистой оболочке пищевода приводит к сужению его просвета, что затрудняет прохождение пищи. Основной жалобой пациентов со стриктурой пищевода является дисфагия. В ведении пациентов со стриктурой в дополнение к антисекреторной терапии необходимо проведение эндоскопической дилатации [26].

Риск развития ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 10–15 %. К факторам риска развития ПБ относят длительно текущую ГЭРБ, мужской пол, ожирение и возраст старше 50 лет [23]. В крупном систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2020 г., было продемонстрировано, что около 12 % пациентов с adenокарциномой пищевода ранее в анамнезе имели установленный диагноз ПБ [40].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### **Критерии установления диагноза ГЭРБ**

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы, выявление ГЭРБ прежде);
- 2) инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического желудочно-пищеводного рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансметрии).

#### **2.1. Жалобы и анамнез**

- Всем пациентам с симптомами ГЭРБ необходимо разработать план обследования и определить тактику ведения [41].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарии: изжога и регургитация являются основными характерными симптомами ГЭРБ. Традиционно изжога являлась основным симптомом, оцениваемым в клинических испытаниях, проводимых у пациентов с ГЭРБ [42, 43]. Изжога является типичным симптомом ГЭРБ с высокой чувствительностью и специфичностью [41]. Так, для анализа эпидемиологии ГЭРБ в крупных систематических обзорах и метаанализах в качестве основного симптома ГЭРБ авторы часто рассматривают жалобы на изжогу и регургитацию [44, 45].*

#### **2.2. Инструментальная диагностика**

- Пациентам с симптомами ГЭРБ для подтверждения диагноза при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** при проведении ЭГДС и выявлении эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода используется Лос-Анджелесская классификация, согласно которой выделяют четыре степени эрозивного эзофагита: A–D степени [46].

Степень A – один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером до 5 мм, расположенный на вершине складки.

Степень B – один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки размером более 5 мм, расположенный на вершине складки.

Степень C – один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки, распространяющийся на слизистую оболочку между двумя или более складками с вовлечением менее 75 % окружности пищевода.

Степень D – один (или более) участок поврежденной слизистой оболочки с вовлечением более 75 % окружности пищевода.

Кроме этого, при эндоскопическом исследовании можно диагностировать ПБ с его оценкой по Пражской классификации при наличии морфологического подтверждения [41, 47].

Оценить замыкальную функцию кардии при эзофагогастродуоденоскопии достаточно сложно, так как рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсулфляцию воздуха кардия открывается [32].

К изменениям, однозначно устанавливающим наличие у пациента ГЭРБ по результатам эзофагогастродуоденоскопии, относят эзофагиты степени С и D по Лос-Анджелесской классификации, ПБ, структуры пищевода [48]. Только у 30 % пациентов с изжогой, не получавших ранее терапию, выявляется эрозивный эзофагит. Среди пациентов с изжогой, получавших антисекреторную терапию, эрозивный эзофагит диагностируется менее чем в 10 % случаев [49]. Эрозивный эзофагит степени A по Лос-Анджелесской классификации может обнаруживаться у 5–7,5 % здоровых добровольцев [1, 50–52]. Согласно данным Лионского консенсуса наличие эзофагита степени A у пациентов без клинических проявлений не является достаточным для установления диагноза эрозивной ГЭРБ [1, 3, 53].

Эрозивный эзофагит степени В по Лос-Анджелесской классификации, при наличии типичных клинических симптомов, является диагностическим критерием ГЭРБ. Эрозивный эзофагит степени D по Лос-Анджелесской классификации является манифестацией тяжелой ГЭРБ [32, 41].

При сохранении жалоб эзофагогастродуоденоскопию целесообразно повторить через 2–4 недели после отмены антисекреторной терапии для уточнения диагноза и проведения дифференциального диагноза с эозинофильным эзофагитом.

В свою очередь, эозинофильный эзофагит – это диагноз, требующий морфологического подтверждения. В биоптатах слизистой оболочки пищевода при окраске гематоксилином и эозином при большом увеличении ( $\times 400$ ) микроскопа определяется более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа [54].

• Пациентам с подозрением на ГЭРБ и отсутствием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода или наличием эрозивного эзофагита степени A по Лос-Анджелесской классификации рекомендовано проведение суточной рН-метрии на фоне отмены ингибиторов протонной помпы для исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Внутрипищеводная суточная рН-метрия – метод диагностики, направленный на выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Основным показателем суточной рН-метрии является общее время с  $pH < 4,0$  единиц в пищеводе. Согласно Лионскому консенсусу общее время с  $pH < 4,0$  единиц в пищеводе менее 4 % – норма, 4–6 % – сомнительно в установлении диагноза ГЭРБ, более 6 % характерно для ГЭРБ [53].

Проведение суточной рН-импедансометрии пищевода является более информативным методом диагностики ГЭРБ, позволяющим диагностировать и слабокислые, и слабощелочные рефлюксы в пищеводе, а не только кислые [55]. Согласно Лионскому консенсусу количество рефлюксов менее 40 по данным суточной рН-импедансометрии является физиологическим, 40–80 ГЭР – неубедительным для установления диагноза ГЭРБ, а более 80 рефлюксов является патологическим и характерным для ГЭРБ. Также рН-импедансометрия позволяет выявить патологическую отрыжку и руминацию, которые необходимо дифференцировать с патологическим ГЭР [53].

Такие дополнительные параметры импедансометрии, как средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пост-рефлюксной глоток индуцированной перистальтической волны (ПГПВ), позволяют оценить клиренс пищевода, снижение резистентности его слизистой оболочки и эффективность перистальтики, тем самым повышая диагностическую ценность импедансометрии в установлении диагноза ГЭРБ [32, 48].

СНБИ – параметр, отражающий средний уровень базального импеданса слизистой оболочки пищевода. Уровень СНБИ коррелирует с воспалительными изменениями в пищеводе. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что этот показатель ниже у пациентов с эрозивным эзофагитом по сравнению

с пациентами с неэрозивным рефлюкс эзофагитом [56, 57].

Индекс ПГПВ – еще один параметр импедансометрии для оценки химического пищеводного клиренса и эффективности двигательной функции пищевода. Может также рассматриваться как дополнительный критерий дифференциального диагноза между эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ [56].

Взаимосвязь между симптомами и гастроэзофагеальным рефлюксом можно оценить с помощью индекса симптома и вероятности ассоциации симптома. Чтобы рассчитать индекс симптома, вычисляется отношение общего количества ГЭР, связанных с жалобами, к общему количеству жалоб в течение всего периода наблюдения. Индекс симптома более 50 % и вероятность ассоциации симптома более 95 % считаются положительными [3].

• Пациентам с ГЭРБ, с сохраняющимися на фоне терапии ингибиторами протонной помпы жалобами на изжогу, регургитацию и/или некардиальную боль в груди, рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии на фоне терапии ингибиторами протонной помпы для исключения рефрактерной ГЭРБ.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

Комментарии: за последние три десятилетия роль суточной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ, в том числе рефрактерной, усилилась [58]. Суточная рН-импедансометрия у пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями ГЭРБ рекомендована на фоне антисекреторной терапии. С целью диагностики возможной гиперчувствительности к рефлюксу необходимо проведение суточной рН-импедансометрии, которая является «золотым стандартом» обследования пациентов с рефрактерной ГЭРБ [59]. Механизм развития гиперчувствительности пищевода до конца не ясен. Одним из возможных механизмов является воздействие гастроэзофагеального рефлюкта на нервные окончания слизистой оболочки пищевода [7, 60].

Причинами рефрактерности к терапии ингибиторами протонной помпы, кроме гиперчувствительности пищевода, могут быть сохраняющийся патологический ГЭР или другие заболевания (ахалазия кардии, внепищеводные проявления ГЭРБ, функциональная изжога, болезни сердца) [61].

При выявлении по данным суточной рН-импедансометрии уровня общего времени с рН < 4,0 единиц в пищеводе больше 6 % времени исследования на фоне антисекреторной терапии можно сделать вывод о неэффективности проводимой антисекреторной терапии.

При выявлении по данным суточной рН-импедансометрии общего времени с рН < 4,0

единиц в пищеводе менее 4 % времени исследования; физиологического количества рефлюксов (менее 40) можно предположить функциональное расстройство пищевода [35].

• Пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ без классических симптомов (изжога, регургитация) рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии с отменой терапии ингибиторами протонной помпы.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Комментарии: для исследования внепищеводных проявлений суточная рН-импедансометрия проводится с отменой антисекреторной терапии [32]. Индекс симптома > 50 %, вероятность ассоциации симптомов > 95 % и высокий уровень времени с рН < 4,0 единиц в пищеводе увеличивают достоверность диагноза ГЭРБ [62]. Ранние исследования рН ротоглотки были многообещающими и демонстрировали связь с ЛФР. Однако в последующем результаты суточной рН-импедансометрии показали, что снижение рН в ротоглотке может быть связано не только с ЛФР [63, 64]. Для диагностики ЛФР рекомендуется применение современных комбинированных рН-импедансометрических зондов с расположением как минимум одного рН-датчика и одного импедансного канала на 1 см выше ВПС [65, 66].

• При решении вопроса о хирургическом лечении всем пациентам необходимо проведение манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии. Манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия являются «золотым стандартом» обследования пациентов с ГЭРБ при решении вопроса о хирургическом лечении.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

Комментарии: перед проведением антирефлюксной операции рекомендовано проведение манометрии пищевода высокого разрешения для оценки сократительного резерва пищевода и исключения ахалазии кардии [32]. Манометрия пищевода высокого разрешения – это метод диагностики, направленный на исследование двигательной функции пищевода, оценку давления покоя верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров [67]. Низкое давление покоя нижнего пищеводного сфинктера и неэффективная перистальтика пищевода часто сопровождают тяжелые формы ГЭРБ. Кроме того, манометрия пищевода высокого разрешения позволяет оценить уровень нижнего пищеводного сфинктера для последующего установления зонда для проведения суточной рН-импедансометрии [3].

Современная манометрия пищевода высокого разрешения позволяет определить резерв сократительной способности грудного отдела пищевода, с помощью которого можно спрогнозировать вероятность возникновения осложнений

в постоперационном периоде после фундопликации [67]. Проведение теста быстрых глотков позволяет спрогнозировать появление в первую очередь дисфагии, которая является наиболее частым осложнением у пациентов в постоперационном периоде после антирефлюксного хирургического вмешательства [68]. Дисфагия является потенциальным осложнением антирефлюксной хирургии [69].

Манометрия пищевода высокого разрешения рекомендована пациентам с некардиальной болью в грудной клетке и пациентам, не отвечающим на терапию ингибиторами протонной помпы, для уточнения диагноза [3].

Выполнение манометрии пищевода высокого разрешения в предоперационном периоде позволяет исключить наличие таких заболеваний, как первичные нарушения перистальтики пищевода: ахалазия кардии или диффузный эзофагоспазм, а также определить уровень, на который необходима будущая последующая установка зонд для проведения суточной рН-импедансометрии [70]. Пациентам с доказанным гиперконтрактимальным пищеводом, ГЭРБ с нормальной функцией пищеводно-желудочного перехода хирургическое лечение не показано [1].

- Рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария не следует использовать в качестве непосредственной диагностики ГЭРБ [1, 3]. Выявление патологического рефлюкса путем рентгенологического исследования пищевода с бариевой взвесью является менее чувствительным и специфичным по сравнению с рН-импедансометрией [3]. Однако данное исследование необходимо для выявления ГПОД и определения ее типа.

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### 3.1. Консервативное лечение

Большинство пациентов с нетяжелой формой ГЭРБ отмечают положительную динамику регресса и контроля симптомов при оптимизации образа жизни и питания, нормализации веса, использовании фармакотерапии, особенно ингибиторов протонной помпы. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы, калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики [71].

- Изменение образа жизни пациентов с ГЭРБ включает следующие рекомендации: снижение массы тела для пациентов с избыточным весом, сон с приподнятым изголовьем кровати у пациентов с ночными симптомами, отказ от курения и употребления алкоголя, избегание позднего ужина, уменьшение в рационе продуктов, потенциально

усугубляющих патологический рефлюкс (кофе, шоколад, газированные напитки, острые и кислые продукты, цитрусовые, продукты с высоким содержанием жира).

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: неправильные пищевые привычки, переедание иочные «перекусы» влияют на развитие ГЭРБ. Анализ 50 статей, касающихся диеты и образа жизни пациентов с ГЭРБ, продемонстрировал положительную корреляционную связь между рефлюкс-эзофагитом и чрезмерным потреблением кофе и чая. Анализ данных 60 718 пациентов, среди которых было 38 104 мужчины и 22 614 женщин, среди которых у 1438 был подтвержден диагноз рефлюкс-эзофагита, показал, что злоупотребление жирной едой, курение и употребление алкоголя положительно коррелируют с развитием рефлюкс-эзофагита. В то время как соблюдение вегетарианской диеты, наличие в рационе фруктов и овощей отрицательно коррелировало с риском развития ГЭРБ [72].

В систематическом обзоре 2017 г. было продемонстрировано, что симптомы ГЭРБ чаще встречаются у пациентов в возрасте старше 50 лет с ожирением [13].

Первым шагом в лечении ГЭРБ является модификация образа жизни с рекомендациями по питанию, такими как увеличение потребления клетчатки и снижение содержания жира в пище [73].

Общая рекомендация для пациентов – избегать продуктов и напитков, которые, по их опыту, вызывают симптомы ГЭРБ [73].

В недавнем проспективном когортном исследовании M. Singh *et al.* показали, что лица с избыточным весом, прошедшие структурированную программу снижения веса в сочетании с повышенной физической активностью, не только потеряли вес, но и продемонстрировали уменьшение тяжести ГЭРБ [74].

Результаты метаанализа, опубликованного в 2019 г., показали, что не было существенной связи между потреблением чая и риском развития ГЭРБ [75].

Существует множество исследований, посвященных риску развития ГЭРБ и употреблению кофе. Однако результаты метаанализа, опубликованного в 2014 г., продемонстрировали отсутствие влияния кофе на давление нижнего пищеводного сфинктера [76].

Говоря о связи развития симптомов ГЭРБ с употреблением алкоголя, следует отметить, что концентрация алкоголя в сыворотке крови  $< 70$  мг/дл не влияет на функцию нижнего пищеводного сфинктера. При анализе частоты употребления алкоголя субъекты, которые пили чаще, чем 3–5 раз в неделю, имели более сильную корреляцию с риском развития ГЭРБ

по сравнению с теми, кто употреблял алкоголь реже [77].

В ходе недавнего систематического обзора было выявлено, что ГЭРБ связана со многими нерегулярными привычками в питании и образе жизни, например привычкой перекусывать ночью: ОШ – 5,08 (95% ДИ: 4,03–6,4); пропуском завтрака: ОШ – 2,7 (95% ДИ: 2,17–3,35); поспешной едой: ОШ – 4,06 (95% ДИ: 3,11–5,29); употреблением очень горячей еды: ОШ – 1,81 (95% ДИ: 1,37–2,4); перееданием: ОШ – 2,85 (95% ДИ: 2,18–3,73). Ведет к увеличению распространенности ГЭРБ и рацион с высоким содержанием жира (ОШ – 7,568; 95% ДИ: 4,557–8,908). Последний прием пищи менее чем за три часа до сна также влияет на развитие симптомов ГЭРБ (ОШ – 7,45; 95% ДИ: 3,38–16,4). А вот физическая активность (физические упражнения более 30 минут более 3 раз в неделю) уменьшает риск развития ГЭРБ (ОШ – 0,7; 95% ДИ: 0,6–0,9). Говоря о курении и потреблении алкоголя, следует отметить, что они также влияют на развитие ГЭРБ (ОШ – 1,19; 95% ДИ: 1,12–1,264 и ОШ – 1,278; 95% ДИ: 1,207–1,353 соответственно) [72].

- Пациентам с ГЭРБ рекомендована терапия ИПП с целью лечения эрозивного эзофагита.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

Комментарии: ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора при лечении и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и имеющегося эрозивного эзофагита [79, 80]. В настоящее время применяются следующие ИПП: омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол и декслансопразол. Проведенные метаанализы не показывают существенных различий в их эффективности в качестве терапии ГЭРБ [81, 82]. ИПП следует принимать за 30 минут до еды, чтобы обеспечить максимальную их эффективность. Хотя смена ИПП распространена в клинической практике, существует ограниченное количество данных, подтверждающих эту практику. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования показали, что пациенты с ГЭРБ, не отвечающие на терапию лансопразолом один раз в день, отмечают такой же клинический эффект при увеличении дозировки лансопразола до двух раз в день, как и от его замены на эзомепразол один раз в день. Необходимость перехода с одного ИПП на другой при частичном клиническом ответе на терапию или отсутствии ответа должна быть подтверждена при проведении суточной рН-метрии. Смена ИПП может быть рассмотрена для пациентов с незначительными побочными эффектами [3].

Благодаря высокой константе диссоциации рKa рабепразол способен быстро аккумулироваться

в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [83–88].

Фармакокинетические особенности рабепразола обуславливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с первого дня терапии [89, 90]. Благодаря стимуляции синтеза слизи и мукинов обеспечивается собственный цитопротективный эффект, что обеспечивает высокую частоту заживления эрозий пищевода [83] и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при приеме по требованию [89, 90].

ИПП более эффективны в лечении эрозивного эзофагита по сравнению с H2-блокаторами гистаминовых рецепторов [80]. Оптимизация назначения ИПП представляет собой прием ИПП в адекватной дозе с возможностью повышения до двойной дозы и/или переходом на другой ИПП. Около 40 % пациентов с симптомами ГЭРБ не отвечают на терапию ИПП [26]. Длительный прием ИПП рекомендован пациентам с тяжелым эрозивным эзофагитом или ПБ.

Отсутствие у пациентов по данным ЭГДС эрозивно-язвенных изменений пищевода, нормальные показатели общего времени с рН < 4,0 единицы в пищеводе в течение суток (менее 4 % времени исследования) свидетельствуют в пользу функционального заболевания пищевода. В таком случае пациентам необходимо дообследование и проведение манометрии пищевода высокого разрешения для исключения двигательных нарушений пищевода. Необходимо рекомендовать прекращение терапии ингибиторами протонной помпы и соблюдение рекомендаций по образу жизни. Пациенты без ГЭРБ, вероятно, имеют альтернативное объяснение беспокоящих их симптомов, которые могут быть рассмотрены в рамках функционального расстройства [3].

Пациентов с неэрозивным рефлюкс-эзофагитом и другими неосложненными формами ГЭРБ можно успешно лечить в режиме дозирования ИПП «по требованию». В рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном в 1999 г., 83 % пациентов с неэрозивным рефлюкс-эзофагитом, принимавших 20 мг омепразола в режиме «по требованию», чувствовали себя удовлетворительно и находились в ремиссии в течение 6 месяцев по сравнению с 56 % пациентов с ГЭРБ, получавших плацебо [90].

При выявлении эрозивного эзофагита степень А по Лос-Анджелесской классификации вероятность его заживления в течение 4 недель лечения высока. Основной курс в данном случае может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол 20 мг в день, или эзомепразол 40 мг в день, или омепразол 20 мг два раза

в день, или дексланспразол 60 мг в день, или пантопразол 40 мг в день) желательно с проведением контрольной эзофагогастроуденоскопии [1].

У пациентов с эрозивным эзофагитом В, С, D по данным ЭГДС и общим временем с рН < 4,0 единиц в пищеводе в течение суток более 6 % времени исследования на фоне положительной клинической и эндоскопической картины при приеме ИПП в стандартной дозировке рекомендовано снижение дозы ИПП с последующей поддерживающей терапией [3]. При выявлении множественных эрозий пищевода, а также осложнений ГЭРБ курс лечения ИПП должен составлять не менее 8 недель.

Прием ИПП в стандартной дозе от 4 до 8 недель считается безопасным и подходит для пациентов с типичными симптомами патологического ГЭР [9]. Клиническое улучшение после 8-недельного курса терапии ИПП в стандартной дозировке отмечается у большинства больных с ГЭРБ [91].

В то же время, согласно рандомизированным клиническим исследованиям, около трети пациентов с ГЭРБ, получающих ИПП в стандартной дозе в течение 8 недель лечения, не полностью отвечают на терапию. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что наименее эффективны ИПП в стандартной дозе в течение 8 недель при лечении тяжелого эрозивного эзофагита. В связи с чем продолжительность терапии ИПП у пациентов с таким эрозивным эзофагитом может быть увеличена до 12 недель [35].

При рефрактерной ГЭРБ жалобы у пациентов сохраняются, несмотря на проводимую терапию. Также сохраняются эрозивные изменения по данным ЭГДС и/или изменения по данным суточной рН-импедансометрии, характерные для патологического ГЭР. Под термином рефрактерной ГЭРБ понимается ранее диагностированная ГЭРБ, которая остается клинически резистентной к проводимой терапии. Наиболее часто рефрактерная ГЭРБ встречается у женщин с низким индексом массы тела, диспептическими жалобами или синдромом раздраженного кишечника, нарушениями сна [35].

Что касается лечения ГЭРБ, гастроэнтерологи в целом согласны с тем, что общепризнанные преимущества ИПП намного перевешивают их теоретические риски [3]. В опубликованном ранее систематическом обзоре было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ на фоне терапии ингибиторами протонной помпы отмечается положительная динамика. До 93 % пациентов отмечали уменьшение симптомов на фоне терапии (95 % ДИ: 87–99) [92]. В систематический обзор, опубликованный в 2023 г., был включен 1691 пациент, среди которых были пациенты с неэрозивным, эрозивным эзофагитом и некардиальной болью в грудной клетке. Тест

с ИПП по результатам исследования в отношении диагноза ГЭРБ обладал высокой чувствительностью – 79 % (95 % ДИ: 72–84), но не такой высокой специфичностью – 45 % (95 % ДИ: 40–49). Причем и для НЭРБ, и для эрозивного эзофагита результаты были схожи. В отношении диагноза некардиальной боли в грудной клетке и чувствительность, и специфичность теста с ИПП были высокие и составили 79 % (95 % ДИ: 69–86) и 79 % (95 % ДИ: 69–86) соответственно [93].

ИПП используются не только в лечении ГЭРБ, но и в лечении язвенной болезни, функциональной диспепсии, при синдроме Золлингера – Эллисона и других заболеваниях [94]. Последние годы уделяется большое внимание вопросам депресскрайбинга ИПП [95]. Стратегия депресскрайбинга ИПП направлена на снижение дозировки ИПП или переход на терапию по схеме «в режиме по требованию» после достижения желаемого эффекта от ИПП [95].

У ИПП так же, как и у других препаратов, есть побочные эффекты. Среди побочных эффектов выделяют головную боль, боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, запор и метеоризм [3]. Эти относительно незначительные побочные эффекты возникают нечасто и уменьшаются при прекращении их приема. Иногда эти побочные эффекты могут быть специфичными для конкретного препарата из группы ИПП, и при переходе на другой ИПП побочные эффекты нивелируются [3]. ИПП в целом демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (< 2 %) [1]. При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), остеопороз и пневмония среди пациентов старше 65 лет [1].

В опубликованном недавно крупном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании R. Moaayedi *et al.* исследовали 17 598 пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших лечение ривароксабаном и/или аспирином. Все пациенты были случайным образом распределены для терапии ИПП (пантопразол 40 мг в день,  $n = 8791$ , или плацебо,  $n = 8807$ ). После randomизации данные собирались и анализировались с 6-месячными интервалами в течение 3 лет с целью выявления потенциальных побочных эффектов ИПП, включая пневмонию, инфекцию *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), другие кишечные инфекции, переломы, атрофию слизистой оболочки желудка, хроническую болезнь почек, слабоумие, сердечно-сосудистые заболевания. В ходе исследования существенных различий между группами, принимавшими ИПП и получавшими плацебо, выявлено не было. За исключением кишечных инфекций (1,0 % в группе плацебо против 1,4 % в группе ИПП): ОШ – 1,33,

95% ДИ: 1,01–1,75. Авторы пришли к выводу, что применение пантопразола в течение 3 лет ассоциировалось только с незначительным повышением риска развития кишечных инфекций [96].

### Дополнительная фармакотерапия

- Клиницисты должны персонализировать дополнительную фармакотерапию в зависимости от фенотипа ГЭРБ, в отличие от эмпирического использования этих лекарственных средств. К дополнительным средствам лечения ГЭРБ относят альгинаты для облегчения симптомов, эзофаго-протекторы для ускорения эпителизации эрозий и защиты слизистой, блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов для купирования ночной симптоматики, прокинетики при замедлении моторно-эвакуаторной функции желудка, препараты урсодезоксихолевой кислоты при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе.

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: в качестве дополнительной терапии можно использовать блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов, одновременное применение которых с ИПП не снижает антисекреторный эффект ИПП, а наоборот, способствует лучшему контролю за рН желудка [97].

Причина, по которой терапия ИПП может быть неэффективна у пациентов с ГЭРБ, может заключаться в наличии у пациента не кислого, а слабокислого или слабощелочного рефлюкса, который может быть диагностирован при проведении суточной рН-импедансометрии. Гастроэзофагеальный рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом – у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс [1]. В таком случае к терапии ИПП следует добавлять в различных комбинациях следующие препараты: антациды, эзофаго-протекторы, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту, ребамипид [1].

Ребамипид обладает особым механизмом защиты слизистой оболочки пищевода, положительно влияя на эпителиальную проницаемость, основную причину нарушения защитных механизмов слизистой оболочки. Ребамипид стимулирует синтез белков плотных контактов (клуцидин-3, клуцидин-4) [1, 6, 95, 98]. S.M. Yoon *et al.* продемонстрировали в своей работе, что при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода пациентов с НЭРБ, получавших ребамипид в течение 8 недель, определялась более выраженная положительная динамика – значительное уменьшение количества лимфоцитов и размеров межклеточных пространств в эпителии пищевода – по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,026$  и  $p = 0,024$  соответственно) [100, 101]. В другом исследовании было продемонстрировано, что ребамипид снижает экспрессию

мРНК ИЛ-8, тем самым предотвращая рецидив симптомов ГЭРБ [101, 102].

- Комбинированная терапия ребамипидом с ингибиторами протонной помпы повышает эффективность купирования симптомов ГЭРБ, а также сокращает частоту рецидивов.

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: действие ребамипида на слизистую оболочку пищевода при рефлюкс-эзофагите продолжает изучаться. В исследовании с участием 501 пациента в течение 4-недельного курса лечения комбинированная терапия эзомепразолом и ребамипидом была более эффективной в уменьшении симптомов рефлюкс-эзофагита, чем монотерапия эзомепразолом [104]. S.M. Yoon *et al.* в ходе своей работы также показали, что уменьшение выраженности симптомов на 50 % и более было зарегистрировано у 74,1 % пациентов, принимавших лансопразол в сочетании с ребамипидом, и у 51,7 % пациентов в группе лансопразола и плацебо,  $p = 0,020$  [101]. У больных с эрозивным эзофагитом степени А и В по Лос-Анджелесской классификации на фоне монотерапии ИПП в течение 12 месяцев после завершения курса лечения в 52,4 % случаев отмечался рецидив симптомов, в отличие от пациентов, получавших ИПП в сочетании с ребамипидом, у которых рецидив возникал лишь в 20 % случаев,  $p < 0,05$  [101].

### Прокинетики

- Применение прокинетиков при лечении ГЭРБ обусловлено их способностью восстанавливать физиологическое состояние пищевода, опосредованно через нормализацию моторики желудка улучшая пищеводный клиренс и уменьшая количество ПРНПС. Наибольший эффект прокинетики оказывают при сочетании ГЭРБ и функциональной диспепсии.

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: данные о применении прокинетиков при лечении ГЭРБ ограничены. Метоклопрамид опосредованно повышает давление в нижнем пищеводном сфинктере, усиливает перистальтику пищевода и ускоряет опорожнение желудка [3]. У пациентов с рефрактерной ГЭРБ добавление к терапии прокинетиков нецелесообразно [35]. ГЭРБ часто сочетается с функциональной диспепсией, что связано с нарушением аккомодации фундального отдела желудка и увеличением частоты эпизодов ПРНПС [104]. В раннем метаанализе было продемонстрировано, что комбинированная терапия ГЭРБ прокинетиками и ИПП улучшает качество жизни пациентов и уменьшает симптомы ГЭРБ. В ходе метаанализа было показано, что сочетание прокинетиков с ИПП в лечении ГЭРБ приводит к достоверному уменьшению количества ГЭР по сравнению с монотерапией ИПП (95%

ДИ:  $-5,96\text{--}1,78$ ,  $p = 0,0003$ ) [105]. Недавний метаанализ *L. Xi et al.* (2021 г.), обобщивший результаты 14 исследований (1437 пациентов), продемонстрировал, что добавление прокинетика к ИПП способствует более выраженному регрессу симптоматики заболевания в сравнении с монотерапией ИПП (ОШ  $-1,185$ , 95% ДИ:  $1,042\text{--}1,348$ ;  $p = 0,010$ ) [106]. Эффективность прокинетиков в лечении ГЭРБ обусловлена их способностью влиять на патогенез ГЭРБ: опосредованно повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускорять эвакуацию из желудка [107]. Ускорение опорожнения желудка под действием прокинетиков ведет к уменьшению воздействия на пищевод патологического ГЭР у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Метаанализ, включавший 16 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных добавлению прокинетиков к терапии ГЭРБ, с популяцией 1446 пациентов, показал значимое уменьшение симптомов ГЭРБ по сравнению с монотерапией ИПП (ОШ разрешения симптомов рефлюкса  $-1,22$ ; 95% ДИ:  $1,11\text{--}1,35$ ;  $p < 0,0001$ ); При этом клиническое течение ГЭРБ улучшалось как для пациентов с нерефрактерной формой (ОШ  $-1,18$ , 95% ДИ:  $1,07\text{--}1,30$ ), так и с рефрактерной формой (ОШ  $-1,47$ , 95% ДИ:  $1,15\text{--}1,88$ ). Эффективность комбинации ИПП и прокинетиков не зависит от этнических особенностей и наблюдается как у «западной», так и у «восточной» популяций. Отмечено, что стойкий клинический эффект наблюдается при длительности терапии не менее 4 недель (ОШ  $-1,26$ , 95% ДИ:  $1,10\text{--}1,43$ ) [108]. Согласно рекомендациям Японского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ добавление прокинетиков к терапии целесообразно при неэффективности монотерапии ИПП [72]. Новый прокинетический препарат акотиамид 100 мг 3 раза в день является перспективным препаратом для терапии симптомов диспепсии, ГЭРБ и НЭРБ. Акотиамид значительно снижал показатели частоты регургитации, боли и жжения в эпигастральной области в исследовании у пациентов с рефрактерной к ИПП НЭРБ. Акотиамид уменьшает общее число явлений кислого рефлюкса [109]. На фоне применения акотиамида уменьшается степень неэффективности перистальтики пищевода при небольшой (2–5 см) длине разрыва сокращения его стенки (фрагментированность перистальтики). Влияние акотиамида на фрагментированность перистальтики проксимального отдела пищевода предотвращает распространение рефлюкса на проксимальный отдел пищевода [110]. Комбинированная терапия акотиамидом и ИПП снижает выраженность клинических симптомов ГЭРБ [111–113].

• Среди группы прокинетиков для лечения пациентов с ГЭРБ препарат итоприда гидрохлорид

выделяет отсутствие ограничений по длительности применения, а также благоприятный профиль безопасности.

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшает количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера [114–117]. При использовании итоприда в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно усиливает сократительную активность НПС и моторику желудка, ускоряет желудочную эвакуацию, восстанавливает гастродуodenальную координацию [118, 119] и оказывает достоверное влияние на купирование изжоги [120]. Итоприд в комбинации с рабепразолом доказанно улучшает клиническое течение хронического кашля, обусловленного ГЭРБ [121]. Длительность терапии итоприда гидрохлоридом должна составлять не менее 8-ми недель

#### Эзофагопротекторы

- Эзофагопротекторы – это новая группа препаратов на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в биоадгезивной форме. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки пищевода.

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: гиалуроновая кислота влияет на обновление клеток эпителия слизистой оболочки и способствует заживлению эрозий. Хондроитина сульфат – это гликозаминогликан, который оказывает заживляющее действие на слизистую пищевода и желудка, а биоадгезивная формула препарата способствует эффективной защите слизистой оболочки, образуя барьер между слизистой и патологическим ГЭР. Заживляющий язвы и эрозии эффект эзофагопротекторов обусловлен совместным действием двух соединений [122]. Опубликованный недавно систематический обзор и метаанализ трех исследований, включавших 181 пациента с эрозивным эзофагитом, показал, что комбинированная терапия ИПП и эзофагопротекторами значительно эффективнее, чем монотерапия ИПП в отношении полной эпителизации эрозий пищевода в течение 28 дней терапии (ОШ  $-1,267$ , 95% ДИ:  $1,082\text{--}1,483$ ;  $p = 0,003$ ) [123].

#### Альгинаты и антациды

- В лечении рефлюкс-эзофагита основной группой препаратов являются ИПП. Однако результаты проведенных исследований демонстрируют,

что альгинаты и антациды эффективны в купировании симптомов ГЭРБ. Антациды и альгинаты могут быть использованы как в качестве монотерапии изжоги, не сопровождающейся развитием эрозивного эзофагита, так и в комплексной терапии ГЭРБ.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** альгинаты используются в лечении рефлюкс-эзофагита на протяжении последних 30 лет. Альгинаты создают защитный барьер на поверхности желудочного содергимого, тем самым уменьшая количество гастроэзофагальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [1, 124]. Благодаря этой способности образовывать барьер альгинатные антациды нашли применение в борьбе с посттрандbialной изжогой и регургитацией. Для пациентов с частичным ответом на ИПП добавление альгинатных антацидов служит полезным дополнением [125]. Метаанализ, включавший 14 исследований (2095 пациентов), продемонстрировал, что терапия альгинатами уменьшала симптомы ГЭРБ достоверно лучше по сравнению с плацебо и антацидами (ОШ – 4,42; 95% ДИ: 2,45–7,97;  $p = 0,001$ ) [124]. Антациды и альгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов, затем в режиме «по требованию» [1].

#### **Калий конкурентные блокаторы протонной помпы**

- Калий конкурентные блокаторы протонной помпы являются перспективными антисекреторными средствами, которые блокируют секрецию соляной кислоты и рассматриваются как препараты для лечения кислотозависимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта в будущем.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** ИПП являются препаратами первой линии при лечении ГЭРБ. В метаболизме ИПП важную роль играет цитохром Р450 2C19 (CYP2C19), который определяет разную скорость метаболизма ИПП, в частности, у разных этнических групп. Калий конкурентные блокаторы протонной помпы (не зарегистрированы в РФ) разработаны для дальнейшего совершенствования кислотосупрессивной терапии. Исследования физико-химических свойств этой группы препаратов показали, что калий конкурентные блокаторы протонной помпы обладают высокой растворимостью и стабильностью в широком диапазоне pH в кислой среде желудка. Исследования также продемонстрировали, что калий конкурентные блокаторы протонной помпы накапливаются и сохраняют свое антисекреторное действие более 24 часов [126].

Согласно современным японским рекомендациям пациентам с ГЭРБ назначают калий

конкурентные блокаторы в дозе 20 мг в сутки в течение 4 недель. В случае положительной динамики рекомендован переход на поддерживающую дозировку, при отсутствии эффекта через 4 недели необходимо продолжить терапию до 8 недель [71].

В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2021 г., было продемонстрировано, что калий конкурентный блокатор протонной помпы вонопразан также эффективен в терапии ГЭРБ, как и ИПП. Анализ 56 исследований показал, что эффективность и частота нежелательных явлений у пациентов, принимавших вонопразан и ИПП, составляет 1,06 (0,99–1,13) и 1,08 (0,96–1,22), соответственно [127]. В настоящее время проходит большое количество клинических исследований эффективности калий конкурентных блокаторов в терапии ГЭРБ.

#### **Ведение беременных пациенток с ГЭРБ**

- Ведение беременных с жалобами на изжогу является довольно сложной задачей. В первую очередь необходимо дать рекомендации по изменению образа жизни. К лекарственным средствам, приемляемым у пациенток на всех сроках беременности, относят альгинаты.

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** распространность симптомов ГЭРБ при беременности очень высока и составляет до 80 % в третьем триместре. Альгинаты являются безопасными препаратами в качестве терапии изжоги у беременных [128].

#### **3.2 Хирургическое лечение**

- Хирургическое лечение показано при осложненном течении ГЭРБ (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие ПБ с дисплазией эпителия высокой степени, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, когда пациент по тем или иным объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию, следует также рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при неосложненном течении [1].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** лапароскопическая фундопликация часто используется у пациентов без ожирения. Тип фундопликации может быть индивидуальный, с проведением частичной фундопликации у пациентов с гипомоторикой пищевода или сниженным перистальтическим резервом по данным манометрии пищевода высокого разрешения при подозрении на риск возникновения послеоперационной дисфагии. Исследования показывают купирование симптомов ГЭРБ, сохраняющееся длительно на протяжении 5–10 лет наблюдений [41, 129].

Хирургическое лечение ГЭРБ более эффективно у тех пациентов с ГЭРБ, у которых ИПП эффективны [130, 131]. При неэффективности ИПП и внепищеводных проявлениях ГЭРБ хирургическое лечение также менее эффективно [1].

Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно совместно с опытным хирургом, после выполнения мероприятий по нормализации образа жизни, проведения суточной рН-импедансометрии для доказательства наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса, а также манометрии пищевода высокого

разрешения для выявления возможных противопоказаний к оперативному лечению в виде выраженных дефектов перистальтики грудного отдела пищевода [1].

#### 4 Организация оказания медицинской помощи

Оказание плановой специализированной медицинской помощи больным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью осуществляется как в амбулаторных, так и в стационарных условиях согласно стандарту медицинской помощи взрослым, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 722н от 09.11.2012 г.

#### Литература / References

1. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyan O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97]
2. Ивашин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка. М.: МЕДпресс-информ, 2002. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus and stomach. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2002. (In Russ.)].
3. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.00000000000001538
4. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: Immunological determinants. *Gut*. 2002;50(4):451–9. DOI: 10.1136/gut.50.4.451
5. Yoshida N. Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40(1):13–23. DOI: 10.3164/jcbn.40.13
6. Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Ребамипид и ингибиторы протонной помпы: преимущества совместного применения. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(1):42–51. [Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Rebamipide and proton pump inhibitors: Benefits of combined use. *Pediatric Nutrition*. 2022;20(1):42–51. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784.2022.1-42-51
7. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–5. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633
8. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P., et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x
9. Antunes C., Aleem A., Curtis S.A. Gastroesophageal reflux disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publ.; 2024.
10. Clarrett D.M., Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115(3):214–8.
11. van Herwaarden M.A., Samsom M., Smout A.J. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):831–5. DOI: 10.1097/00042737-200409000-00003
12. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашин В.Т. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):35–44. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskewova A.V., Ivashkin V.T. New parameters for impedance-pH monitoring in diagnosing gastroesophageal reflux disease and predicting its severity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(2):35–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
13. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
14. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. DOI: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
15. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1399–412.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009
16. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
17. Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175–82.e1–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.176
18. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., Crockett S.D., McGowan C.E., Bulsiewicz W.J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
19. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;1:20–30. [Isakov V.A., Morozov S.V., Stavraki E.S., Komarov R.M. Analysis of the prevalence of heartburn: National epidemiological study of the adult urban population (ARIADNA). *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2008;1:20–30. (In Russ.)].

20. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;6:4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulhakov R.A., et al. Multicenter study “Epidemiology of GERD in Russia” (MEGRE): First results. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2009;6:4–12. (In Russ.)].

21. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulhakov R.A., Osipenko M.F., Solov'yeva A.V., Abdulhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):48–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/0040366 0.2022.01.201322

22. Eusebi L.H., Cirotta G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365

23. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322

24. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. [Healthcare in Russia. 2021: Statistical Digest. Moscow: Rosstat, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>

25. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2021. (In Russ.)].

26. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x

27. Dent J., Vakil N., Jones R., Bytzer P., Schöning U., Halling K., et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond study. *Gut*. 2010;59(6):714–21. DOI: 10.1136/gut.2009.200063

28. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):518–27. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011

29. Gerson L.B., Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):372–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.021

30. Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1487–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07531.x

31. Dean B.B., Aguilar D., Johnson L.F., McGuigan J.E., Orr W.C., Fass R., et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: Frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(4):327–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03574.x

32. Ивашик В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.В., Зайратыянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayrattyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

33. Dekel R., Pearson T., Wendel C., De Garmo P., Fennerty M.B., Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain – the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(11–12):1083–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01772.x

34. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., et al. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):126. DOI: 10.3390/dj10070126

35. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075

36. Liu C., Wang H., Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(7):e5149. DOI: 10.1590/1414-431X20165149

37. Wong R.K., Hanson D.G., Waring P.J., Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8 Suppl):15–22. DOI: 10.1016/s0002-9270(00)01074-1

38. Vardar R., Varis A., Bayrakci B., Akyildiz S., Kirazli T., Bor S. Relationship between history, laryngoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with typical GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):187–91. DOI: 10.1007/s00405-011-1748-y

39. Higuchi D., Sugawa C., Shah S.H., Tokioka S., Lucas C.E. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: A 10-year experience in an urban emergency hospital. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(7):836–42. DOI: 10.1007/s11605-003-0027-7

40. Tan M.C., Mansour N., White D.L., Sisson A., El-Serag H.B., Thrift A.P. Systematic review with meta-analysis: prevalence of prior and concurrent Barrett's oesophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):20–36. DOI: 10.1111/apt.15760

41. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfini J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025

42. Vakil N.B., Halling K., Becher A., Rydén A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(1):2–14. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328358bf74

43. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710–7. DOI: 10.1136/gut.2004.051821

44. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269

45. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):17–26. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.016

46. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P., et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172

47. Poh C.H., Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., Willis M.R., Hargadon D., Noelck N., et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving anti-reflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28–34. DOI: 10.1016/j.gie.2009.08.024

48. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al.; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067

49. Savarino E., Zentilin P., & Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(6):371–380. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.50

50. Akdamar K., Ertan A., Agrawal N.M., McMahon F.G., Ryan J. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc*. 1986;32(2):78–80. DOI: 10.1016/s0016-5107(86)71760-4

51. Takashima T., Iwakiri R., Sakata Y., Yamaguchi D., Tsuruoka N., Akutagawa K., et al. Endoscopic reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion*. 2012;86(1):55–8. DOI: 10.1159/000338849

52. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A., Johansson S., Fiocca R., Casanova S., et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: The Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354–9. DOI: 10.1136/gut.2007.145177

53. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722

54. Rank M.A., Sharaf R.N., Furuta G.T., Aceves S.S., Greenhawt M., Spergel J.M., et al.; AGA Institute. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Electronic address: drdanawallace@gmail.com; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: A report from the AGA Institute and the Joint Task Force on allergy-immunology practice parameters. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1789–810.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.039

55. Gonçalves E.S., Assumpção M.S., Servidoni MFCP, Lomazi E.A., Ribeiro J.D. Multichannel intraluminal impedance-pH and psychometric properties in gastroesophageal reflux: Systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(6):673–85. DOI: 10.1016/j.jped.2020.01.005

56. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12947. DOI: 10.1111/nmo.12947

57. Saritas Yuksel E., Higginbotham T., Slaughter J.C., Mabary J., Kavitt R.T., Garrett C.G., et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1110–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.018

58. Iluyomade A., Olowoyeye A., Fadahunsi O., Thomas L., Libend C.N., Ragunathan K., et al. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: A systematic review of randomized controlled trials. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–9. DOI: 10.1111/dote.12464

59. Gyawali C.P., Rogers B., Frazzoni M., Savarino E., Roman S., Sifrim D. Inter-reviewer variability in interpretation of pH-impedance studies: The Wingate Consensus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1976–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.002

60. Woodland P., Shen Ooi J.L., Grassi F., Nikaki K., Lee C., Evans J.A., et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1230–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.017

61. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R., Smith B.R., Mashimo H., et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1811424

62. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012

63. Worrell S.G., DeMeester S.R., Greene C.L., Oh D.S., Hagen J.A. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4113–8. DOI: 10.1007/s00464-013-3076-3

64. Wiener G.J., Tsukashima R., Kelly C., Wolf E., Schmeltzer M., Bankert C., et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice*. 2009;23(4):498–504. DOI: 10.1016/j.jvoice.2007.12.005

65. Wang A.J., Liang M.J., Jiang A.Y., Lin J.K., Xiao Y.L., Peng S., et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux detected by 24-hour combined impedance and pH monitoring in healthy Chinese volunteers. *J Dig Dis*. 2011;12(3):173–80. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x

66. Patterson N., Mainie I., Rafferty G., McGarvey L., Heaney L., Tutuian R., et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(5):414–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3

67. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88

68. Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Shaker A., Brunt L.M., Gyawali C.P. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2012;26(12):3401–7. DOI: 10.1007/s00464-012-2350-0

69. Alexander H.C., Handler R.S., Seymour N.E., Shires G.T. 3rd. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*. 1997;63(5):434–40.

70. Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M., Basu K., McCord M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019;68(10):1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115

71. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyoshi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z

72. Zhang M., Hou Z.K., Huang Z.B., Chen X.L., Liu F.B. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:305–23. DOI: 10.2147/TCRM.S296680

73. Eherer A. Management of gastroesophageal reflux disease: Lifestyle modification and alternative approaches. *Dig Dis.* 2014;32(1–2):149–51. DOI: 10.1159/000357181

74. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B., et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(2):284–90. DOI: 10.1002/oby.20279

75. Cao H., Huang X., Zhi X., Han C., Li L., Li Y. Association between tea consumption and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14173. DOI: 10.1097/MD.00000000000014173

76. Kim J., Oh S.W., Myung S.K., Kwon H., Lee C., Yun J.M., et al.; Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2014;27(4):311–7. DOI: 10.1111/dote.12099

77. Pan J., Cen L., Chen W., Yu C., Li Y., Shen Z. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol.* 2019;54(1):62–9. DOI: 10.1093/alc/acy063

78. Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2

79. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):143–53. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x

80. Carlsson R., Galmiche J.P., Dent J., Lundell L., Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: A meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):473–82. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00167.x

81. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1452–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.013

82. Gyawali C.P., Tutuian R., Zerbib F., Rogers B.D., Frazzoni M., Roman S., et al. Value of pH impedance monitoring while on twice-daily proton pump inhibitor therapy to identify need for escalation of reflux management. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1412–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.004

83. Miner P. Jr., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x

84. Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004

85. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem.* 1997;272(36):22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438

86. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: Desired and undesired SH reactions. Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001;(234):3–9. DOI: 10.1080/003655201753265389

87. Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steinijans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological *in vitro* correlates. *Pharmacology.* 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183

88. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: Comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x

89. Horn J. Review article: Understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors — focus on pKa and metabolism. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Symposium Series.* 2006;2:340–50. DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.00065.x

90. Dekkers C.P., Beker J.A., Thijssen B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x

91. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28. DOI: 10.1038/ajg.2012.444

92. van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(4):196–204. DOI: 10.1155/2012/235476

93. Ghoneim S., Wang J., El Hage Chehade N., Ganoczy S.J., Chitsaz E., Fass R. Diagnostic accuracy of the proton pump inhibitor test in gastroesophageal reflux disease and noncardiac chest pain: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2023;57(4):380–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001686

94. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2

95. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др. Депресскрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18

96. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., Connolly S.J., Dyal L., Shestakowska O., et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056

97. Abdul-Hussein M., Freeman J., Castell D. Concomitant administration of a histamine2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression. *Pharmacotherapy.* 2015;35(12):1124–9. DOI: 10.1002/phar.1665

98. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular*

*Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758

99. Li J., Chen X.L., Shaker A., Oshima T., Shan J., Miwa H., et al. Contribution of immunomodulators to gastroesophageal reflux disease and its complications: Stromal cells, interleukin 4, and adiponectin. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1380(1):183–94. DOI: 10.1111/nyas.13157

100. Yoon S.M., Ji J.W., Kim D.H., Kim H.W., Kim K.B., Choi S., et al. The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: A multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2019;156(6):S-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)36783-6

101. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: Synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9

102. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2020;9(4):98–104. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevтический архив.* 2020;92(4):98–104. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568

103. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910–6. DOI: 10.5009/gnl15537

104. Pauwels A., Altan E., Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305

105. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R.H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2412–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412

106. Xi L., Zhu J., Zhang H., Muktiali M., Li Y., Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus.* 2021;18(1):144–51. DOI: 10.1007/s10388-020-00753-6

107. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77

108. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C. A systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):165–75. DOI: 10.5056/jnm20161

109. Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9

110. Hoshino S., Takenouchi N., Hanada Y., Umezawa M., Sano H., Kawami N., et al. Effect of acotiamide on esophageal motility in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Esophagus.* 2017;14:146–52. DOI: 10.1007/s10388-016-0559-z

111. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibi-

tor monotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237

112. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970

113. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749

114. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210–4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210

115. Ezat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: Prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(4):350–6.

116. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1385–90. DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8

117. Федорченко Ю.Л. Сравнительная характеристика прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;5:42–8. [Fedorchenko Yu.L. Comparative assessment of prokinetic therapy for gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2013;5:42–8. (In Russ.)].

118. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Абдулхаков С.Р., Агафонова Н.А. и др. Роль нарушенных моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):7–14. [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.I., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A., et al. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14

119. Babu S. Drug therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD): Focus on itopride hydrochloride. *Indian Practitioner.* 2003;56(12):827–30.

120. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.* 2008;3:20–4. [Minushkin O.N., Loschinina Yu.N. Efficacy of Ganaton in GERD therapy. *Effective Drug Therapy in Gastroenterology.* 2008;3:20–4. (In Russ.)].

121. Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y., Hijikata H., Fukumitsu K., Asano T., et al. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *J Asthma.* 2020;57(11):1202–10. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204

122. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-ero-

sive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(24):3272–8.

123. Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1407–12. [Bordin D.S., Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(12):1407–12. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011]

124. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669–90. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x

125. Naik R.D., Meyers M.H., Vaezi M.F. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(4):196–205.

126. Otake K., Sakurai Y., Nishida H., Fukui H., Tagawa Y., Yamasaki H., et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). *Adv Ther.* 2016;33(7):1140–57. DOI: 10.1007/s12325-016-0345-2

127. Cheng Y., Liu J., Tan X., Dai Y., Xie C., Li X., et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2021;66(1):19–28. DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5

128. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: A systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013;65(5):541–9.

129. Du X., Hu Z., Yan C., Zhang C., Wang Z., Wu J. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):88. DOI: 10.1186/s12876-016-0502-8

130. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. *JAMA.* 2011;305(19):1969–77. DOI: 10.1001/jama.2011.626

131. Wileman S.M., McCann S., Grant A.M., Krukowski Z.H., Bruce J. Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD003243. DOI: 10.1002/14651858.CD003243.pub2

## Приложение А.

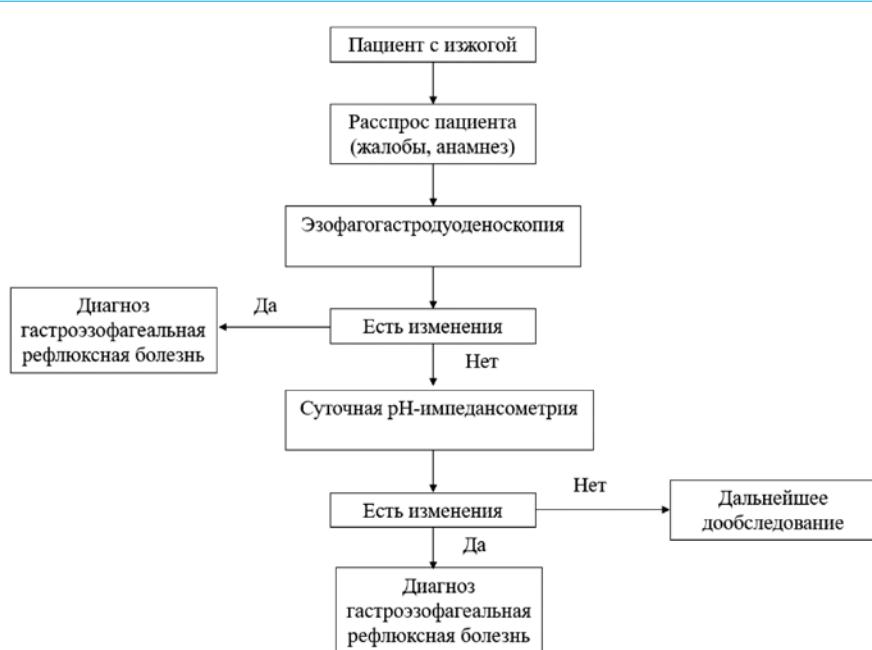
### Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

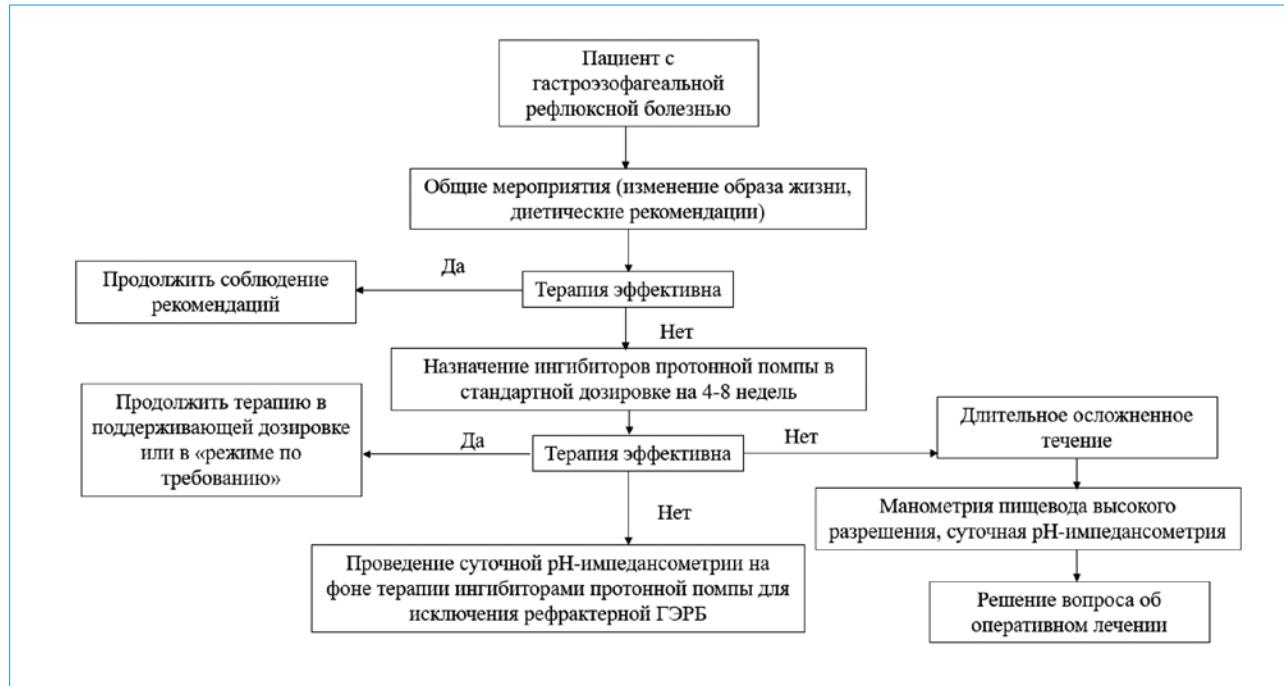
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 906н от 12.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”».
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критерии оценки качества медицинской помощи».
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 247н от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при гастроэзофагеальном рефлюксе (диагностика и лечение)».

## Приложение Б.

### Алгоритмы действий врача





### Сведения об авторах

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; президент Российской общества по изучению печени (РОПИП). Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

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

**Драпкина Оксана Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России. Контактная информация: drapkina@bk.ru; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Russian Ministry of Health; President of the Russian Society for the Study of the Liver. Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Alexander S. Trukhmanov** — 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: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

**Oksana M. Drapkina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: drapkina@bk.ru; 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, build. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

**Ливзан Мария Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru);  
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Мартынов Анатолий Иванович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [anatmartynov@mail.ru](mailto:anatmartynov@mail.ru);  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

**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](mailto:tatlapina@gmail.com);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

Контактная информация: [paraskevova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru);  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru);  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Алексеева Ольга Поликарповна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

Контактная информация: [al\\_op@mail.ru](mailto:al_op@mail.ru);  
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Алексеенко Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Барановский Андрей Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный гастроэнтеролог

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Maria A. Livzan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Faculty Therapy and Gastroenterology Department, Rector, Omsk State Medical University. Contact information: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru);  
644099, Omsk, Lenin str., 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Anatoliy I. Martynov** — Dr. Sci. (Med.), Academician of RAS, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: [anatmartynov@mail.ru](mailto:anatmartynov@mail.ru);  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

**Tatyana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: [tatlapina@gmail.com](mailto:tatlapina@gmail.com);  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

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

**Olga P. Alexeeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterological Center, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Contact information: [al\\_op@mail.ru](mailto:al_op@mail.ru);  
603126, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190.  
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. Contact information: [sa.alexeenko@gmail.com](mailto:sa.alexeenko@gmail.com);  
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Andrey Yu. Baranovsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, Saint Petersburg University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia of the Northwestern Federal

Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу; Председатель Общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга.  
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;  
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

**Зайратынц Олег Вадимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: ovzair@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

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

**Дронова Ольга Борисовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультета последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: mdc2005@yandex.ru;  
460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6.

**Кляритская Ирина Львовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия 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, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».  
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;  
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: proped@mail.ru;  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Маммаев Сулайман Нуратинович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, ректор, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; главный внештатный

District, Chairman of the Saint Petersburg Scientific Society of Gastroenterologists, Hepatologists, Nutritionists.  
Contact information: baranovsky46@mail.ru;  
199226, Saint Petersburg, Korablestroitelei str., 20, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

**Oleg V. Zayratyants** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: ovzair@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

**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); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation.  
Contact information: zolnikova\_o\_yu@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

**Olga B. Dronova** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Training of Specialists, Orenburg State Medical University.  
Contact information: mdc2005@yandex.ru;  
460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6.

**Irina L. Kliaritskaia** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean 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, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2.  
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;  
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Yury A. Kucheryavyy** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Researcher at the Laboratory of Functional Research in Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: proped@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Suleiman N. Mammayev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy No. 1, Rector, Dagestan State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the North Caucasus Federal District.

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>

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

**Пирогов Сергей Сергеевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: pirogov@mail.ru;  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 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>

**Румянцева Диана Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).  
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Сайфутдинов Рафик Гимзянович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Муштари, 11.

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

**Успенский Юрий Павлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-

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

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

**Sergey S. Pirogov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen — Branch of National Medical Research Radiological Center.  
Contact information: pirogov@mail.ru;  
125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy passage, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

**Elena A. Poluektova** — Dr. Sci. (Med.), Professor of 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;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

**Diana E. Rumyantseva** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

**Rafik G. Sayfutdinov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital and Outpatient Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, Kazan, Mushtari str., 11.

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

**Yury P. Uspenskiy** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;  
191014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 56.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

**Хлынов Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; 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, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

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

**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>

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;  
191014, Saint Petersburg, Liteyniy ave., 56.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

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

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

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

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

**Arkadiy A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, 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: 23.08.2024 Принята: 27.09.2024 Опубликована: 30.10.2024  
Submitted: 23.08.2024 Accepted: 27.09.2024 Published: 30.10.2024



# Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research)

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Alexander S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>3</sup>, Maria A. Livzan<sup>4</sup>, Anatoliy I. Martynov<sup>2</sup>, Tatiana L. Lapina<sup>1</sup>, Anna V. Paraskevova<sup>1\*</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>2</sup>, Olga P. Alexeeva<sup>5</sup>, Sergei A. Alekseenko<sup>6</sup>, Andrey Yu. Baranovsky<sup>7</sup>, Oleg V. Zayratyants<sup>2</sup>, Oxana Yu. Zolnikova<sup>1</sup>, Olga B. Dronova<sup>8</sup>, Irina L. Kliaritskaia<sup>9</sup>, Natalia V. Korochanskaya<sup>10</sup>, Yury A. Kucheryavyy<sup>11</sup>, Diana E. Rumyantseva<sup>1</sup>, Suleiman N. Mammaev<sup>12</sup>, Marina F. Osipenko<sup>13</sup>, Sergey S. Pirogov<sup>14</sup>, Elena A. Poluektova<sup>1</sup>, Rafik G. Sayfutdinov<sup>15</sup>, Olga A. Storonova<sup>1</sup>, Yury P. Uspenskiy<sup>16,17</sup>, Igor B. Khlynov<sup>18</sup>, Vladislav V. Tsukanov<sup>19</sup>, Arkadiy A. Sheptulin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>6</sup> Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>7</sup> Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

<sup>9</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>10</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>11</sup> Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow region, Russian Federation

<sup>12</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

<sup>13</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>14</sup> Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen – Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

<sup>15</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>16</sup> First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>17</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>18</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>19</sup> Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Aim.** These recommendations are developed for practitioners in order to familiarize them with modern diagnostic methods, management features and pharmacotherapy of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

**General provisions.** GERD is the most common reason for patients to visit clinics. There are esophageal and extraesophageal manifestations of GERD. Patients' complaints of heartburn and regurgitation remain the most sensitive and specific clinical manifestations of GERD. The diagnosis of GERD is established on the basis of anamnestic data, instrumental examination (detection of reflux esophagitis during upper gastrointestinal endoscopy, detection of pathological gastroesophageal reflux with 24-hour pH-metry or/and 24-hour pH-impedance monitoring). Patients with suspected GERD and the absence of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the esophagus or the presence of erosive esophagitis of Grade A according to Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease are recommended to conduct 24-hour pH-metry on PPI off to exclude or confirm the diagnosis

of GERD. Patients with extraesophageal manifestations of GERD without classic symptoms (heartburn, regurgitation) are recommended to undergo 24-hour pH-impedance monitoring with discontinuation of proton pump inhibitor therapy. When deciding on surgical treatment, all patients need to perform high-resolution esophageal manometry and 24-hour pH-impedance monitoring. Complications of GERD include bleeding, strictures, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. The main groups of medications used in the treatment of GERD are proton pump inhibitors (PPIs), potassium-competitive acid blockers (P-CABs), alginates, antacids, and prokinetics. PPIs are the drugs of choice in the treatment of both symptoms of gastroesophageal reflux disease and existing erosive esophagitis. Combination therapy Rebamipide with PPIs increases the effectiveness of relief of GERD symptoms, as well as reduces the frequency of relapses.

**Conclusion.** These clinical recommendations will improve the quality of medical care for patients with GERD.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, extraesophageal manifestations, Barrett's esophagus, high-resolution esophageal manometry, 24-hour pH-impedance monitoring

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

**For citation:** Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Lapina T.L., Paraskevova A.V., Andreev D.N., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zayratyants O.V., Zolnikova O.Yu., Dronova O.B., Kliaritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Kucheryavy Yu.A., Rumyantseva D.E., Mammaev S.N., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Saifutdinov R.G., Storanova O.A., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Sheptulin A.A. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):111–135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>

## Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека)

В.Т. Ивашин<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, О.М. Драпкина<sup>3</sup>, М.А. Ливзан<sup>4</sup>, А.И. Мартынов<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, А.В. Параксекова<sup>1\*</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>, О.П. Алексеева<sup>5</sup>, С.А. Алексеенко<sup>6</sup>, А.Ю. Барановский<sup>7</sup>, О.В. Зайратянц<sup>2</sup>, О.Ю. Зольникова<sup>1</sup>, О.Б. Дронова<sup>8</sup>, И.Л. Кляритская<sup>9</sup>, Н.В. Корочанская<sup>10</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>11</sup>, С.Н. Маммаев<sup>12</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>13</sup>, С.С. Пирогов<sup>14</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, Д.Е. Румянцева<sup>1</sup>, Р.Г. Сайфутдинов<sup>15</sup>, О.А. Сторонова<sup>1</sup>, Ю.П. Успенский<sup>16,17</sup>, И.Б. Хлынов<sup>18</sup>, В.В. Цуканов<sup>19</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

<sup>5</sup> ГБУЗ НО области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация

<sup>9</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

<sup>11</sup> АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>14</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>15</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

<sup>16</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>17</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>18</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>19</sup> ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук", обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

**Цель.** Настоящие рекомендации разработаны для практикующих врачей с целью их ознакомления с современными методами диагностики, особенностями ведения и фармакотерапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Основные положения.** ГЭРБ является наиболее частой причиной посещения пациентами поликлиник. Выделяют пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. Жалобы пациентов на изжогу и регургитацию остаются наиболее чувствительными и специфичными клиническими проявлениями ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных, инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании пищевода, выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса при рН-метрии и/или рН-импедансометрии). Пациентам с подозрением на ГЭРБ и отсутствием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода или наличием эрозивного эзофагита степени А по Лос-Анджеlesской классификации по данным эзофагогастроуденоскопии рекомендовано проведение суточной рН-метрии на фоне отмены ингибиторов протонной помпы для исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ. Пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ без классических симптомов (изжога, регургитация) рекомендовано проведение суточной рН-импедансометрии с отменой терапии ингибиторами протонной помпы. При решении вопроса о хирургическом лечении всем пациентам необходимо проведение манометрии пищевода высокого разрешения и суточной рН-импедансометрии. К осложнениям ГЭРБ относят кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта и adenокарциному пищевода. Основными группами препаратов, используемых в лечении ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы, калий-конкурентные блокаторы протонной помпы, альгинаты, антациды, прокинетики. Ингибиторы протонной помпы являются препаратами выбора при лечении и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и имеющегося эрозивного эзофагита. Комбинированная терапия ребамипидом с ингибиторами протонной помпы повышает эффективность купирования симптомов ГЭРБ, а также сокращает частоту рецидивов.

**Заключение.** Настоящие клинические рекомендации позволяют улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, вне-пищеводные проявления, пищевод Барретта, манометрия пищевода высокого разрешения, суточная рН-импедансометрия

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

**Для цитирования:** Ивашин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Лапина Т.Л., Параскевова А.В., Андреев Д.Н., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зайратянц О.В., Зольникова О.Ю., Дронова О.Б., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Маммаев С.Н., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Сайфутдинов Р.Г., Сторонова О.А., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шептулин А.А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):111-135. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135>

## 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)

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic esophageal disorder characterized by a primary impairment of disorders in motor-evacuation function of the digestive tract, disorders of the function of the esophagogastric junction and the presence of pathological gastroesophageal reflux. Esophageal inflammation can be

caused by the reflux either stomach or mixed, including duodenal contents. Clinical symptoms are formed as a result of the pathological effect of gastroesophageal reflux on the mucous membrane of the esophagus, that lead to inflammatory, dystrophic, erosive-ulcerative and metaplastic changes of the esophagus.

One of the most serious complications of GERD is multilayered squamous epithelium transitions into intestinal metaplasia (Barrett's esophagus). Barrett's esophagus (BE) is at high risk of progress to esophageal adenocarcinoma (EAC).

## 1.2. Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The pathogenesis of GERD is based on dysfunction of the esophagogastric junction in combination with impaired esophageal clearance. The integrity of the esophageal mucosa is determined by the balance between aggressive factors (frequent and/or prolonged gastroesophageal reflux (GER)) and the ability of the mucous membrane to counteract pathological GER [1].

The most common cause of GERD is transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) and delayed gastric emptying [9]. Abnormal relaxation of the esophagogastric junction is the reason of transient lower esophageal sphincter (LES) relaxations. Despite the fact that they are physiological in nature, an increase in the number of TLESRs in the postprandial period leads to the appearance of pathological GER in patients with GERD [10].

A hiatal hernia (HH) is an important pathogenetic factor in the development of GERD [1, 3]. The esophagogastric junction forms an antireflux barrier, represented by the smooth muscles of the LES and surrounded by the oblique muscles of the stomach. HH is a proximal displacement of the esophagogastric junction, increasing the failure of the antireflux barrier and the amount of GER. Moreover, patients with HH have disturbances of esophageal clearance, increase in the number and duration of TLESRs, more often [11].

Esophageal clearance protects the esophageal mucosa from the pathological effects of GER. There are volume and chemical esophageal clearance. Volume clearance is the clearing of the mucous membrane from refluxate during esophageal peristalsis, and chemical clearance is due to the neutralizing effect of salivary bicarbonates [12].

Delayed gastric emptying leads to increase gastric distension and stomach pressure, which consequent TLESR events, which increase number of pathological GER [11].

Pathological GER causes the release of proinflammatory cytokines and chemokines, which contribute to the development of esophagitis and its clinical manifestations [1, 3]. In patients with reflux esophagitis, an increase in the expression of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-8, and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) is observed [4]. Patients with high levels of IL-8 have a more "vivid" clinical and endoscopic picture of GERD [5].

An important element in the pathogenesis of GERD development is the violation of the mucous-epithelial barrier of the esophagus, represented by preepithelial, epithelial and

postepithelial levels [6]. Violation of the integrity of the epithelium of the esophageal mucosa and changes in its barrier function lead to the effects of GER at the subepithelial level, which leads to visceral hypersensitivity [6, 8].

In patients with GERD, attention should also be paid to the nature of the intercellular spaces in the mucous membrane of the esophageal epithelium. In a study conducted by N.A. Tobey et al., it was demonstrated that the size of intercellular spaces in biopsies of the esophageal mucosa was significantly larger in patients with complaints of heartburn than in a group of healthy volunteers [7].

Systematic analysis of development risk factors of GERD demonstrated that symptoms are more common in subjects  $\geq 50$  years, smokers, NSAID and/or aspirin use. An analysis of 30 studies has shown that the prevalence of GERD has increased among smokers compared with non-smokers: OR – 19.6 (95 % CI: 14.9–24.7) vs. 15.9 (95 % CI: 13.1–19.0). An analysis of 10 studies has shown that in NSAID and/or aspirin users prevalence of GERD symptoms was significantly higher than in patients who did not take these medications: OR – 25.5 (95 % CI: 18.4–33.3) and 19.6 (95 % CI: 14.5–25.1), vs OR – 1.44 (95 % CI: 1.10–1.88) [13].

Another important risk factor for GERD is obesity. Patients with excess body weight have high intra-abdominal pressure that leads to gastric emptying and to a decrease in resting pressure of the LES, an increase in the number of TLESRs and frequent pathological GER [13, 14]. Many studies demonstrate the effect of obesity on the severity of GERD. A systematic review and meta-analysis of 40 papers has shown a link between abdominal obesity and erosive esophagitis, BE and EAC. Patients with central adiposity had a higher risk of EE (OR – 1.87; 95 % CI: 1.51–2.31), BE (OR – 1.98; 95 % CI: 1.52–2.57) and EAC (OR – 2.51; 95 % CI: 1.54–4.06) compared with patients with normal body habitus [15]. The latest meta-analysis clearly showed that the lowest prevalence of GERD was found in people with a  $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$  (OR – 6.64; 95 % CI: 3.40–110.82), whereas the highest prevalence was recorded in people with  $BMI \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$  (OR – 22.63; 95 % CI: 17.33–128.41) [16]. Speaking about the lifestyle of patients with obesity and GERD, it should be noted that in this group of patients, the development of pathological GER is influenced by a late dinner (< 3 hours before bedtime) and eating in a flat position [17].

### 1.3. Epidemiology of a disease or condition (group of diseases or conditions)

GERD is the most common reason for patients to visit clinics. According to the latest meta-analysis summarizing the results of 102 studies, the global pooled prevalence of GERD was 13.98 % (95 % CI: 12.47–15.56) [16]. GERD symptoms reduce the quality of life and may require lifestyle changes, lifelong medication, and surgical intervention [18].

Several major studies have been published in Russia to analyze the prevalence of GERD [19–21]. In a major study on the prevalence of heartburn (Heartburn prevalence analysis: national epidemiologic examination of adult urban population (ARIADNE)) published in 2008, 15,208 people were interviewed with a final analysis of the data of 14,521 respondents. The study was conducted in such large Russian cities as Yekaterinburg, Tyumen, Krasnodar, Samara, Perm, Kazan, Moscow, Nizhny Novgorod, Kemerovo, Novosibirsk, Krasnoyarsk. The results showed that 2/3 of the respondents experienced heartburn constantly, 22.7 % of the respondents experienced heartburn more than twice a week [19].

In another study conducted from 2006 to 2007 using a questionnaire based on the Mayo Clinic questionnaire, it was found that among 7828 respondents, 47.5 % had ever experienced heartburn. This study was conducted in 6 cities of Russia — Kazan, Kemerovo, Krasnoyarsk, Ryazan, Saint Petersburg, Saransk. According to the results of this study, the prevalence of GERD among the population was 13.3 % [20].

Most recently, in 2022, the results of a multicenter study on the prevalence of GERD symptoms in polyclinic patients in Russia were published. The study was conducted from 2015 to 2017 in Moscow, Kazan, Omsk, Novosibirsk, Rostov-on-Don, Ryazan, Tver and Chelyabinsk. 7216 people were surveyed, 6132 questionnaires of patients aged 18 to 90 years were analyzed. The prevalence of GERD among polyclinic patients was 34.2 % [21].

The results of large-scale epidemiological studies demonstrate an increase in the prevalence of GERD among the Russian population. As previously noted, one of the serious complications of GERD is BE, which in turn is a risk factor for the development of EAC. According to a recent meta-analysis by L.H. Eusebi et al. (2021), summarizing the results of 44 studies, frequency of histologically confirmed BE in patients with GERD is 7.2 % (95 % CI: 5.4–9.3), whereas pooled prevalence for endoscopically suspected BE revealed 12.0 % (95 % CI: 5.5–20.3) [22]. The risk of developing EAC in patients with BE without dysplasia is 0.2–0.5 % per year, if available low-grade

dysplasia the risk of developing cancer increases to 0.7 % per year, and for patients with high-grade dysplasia the risk of neoplastic progression is 7 % per year [23]. In Russia, the incidence of esophageal cancer in 2010 was 5.2 per 100,000 population, and in 2020 — 5.4 per 100,000 population [24]. The average annual rate of increase in morbidity was 0.96 %, the increase in morbidity over 10 years was 10.18 % [25].

### 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

K21 — Gastroesophageal reflux

K21.0 — Gastroesophageal reflux with esophagitis

K21.9 — Gastroesophageal reflux without esophagitis

K22.1 — Esophageal ulcer

K22.7 — Barrett's esophagus

### 1.5. Classification of a disease or condition (group of diseases or conditions)

According to the Montreal Classification, there is GERD with esophageal and extraesophageal manifestations [26].

Esophageal manifestations of GERD primarily include symptoms such as heartburn and regurgitation. Patients may also complain of epigastric pain, sleep disorders [26]. The clinical picture of GERD is nonspecific and it is necessary to make a differential diagnosis with diseases such as achalasia of the cardia, eosinophilic esophagitis, hypersensitivity to reflux, functional disorders, paraesophageal hernia, as well as heart and lung diseases [27].

Patients' complaints of heartburn and regurgitation remain the most sensitive (30–76 %) and specific (62–96 %) clinical manifestations of GERD [28].

Nocturnal heartburn is the most debilitating because it causes sleep disorders that can lead to daytime fatigue, decreased performance of daily tasks, poor mood and deterioration in the quality of life of patients with GERD [29–31]. Up to 75 % of patients with nocturnal heartburn report its negative impact on sleep quality [30].

Among the main symptoms of GERD, belching can also be distinguished, which occurs in 52 % of patients, dysphagia and odynophagia, detected in 19 % of patients [32].

Non-cardiac chest pain is another symptom of GERD. Pathological GER can cause chest pain, along the esophagus, simulating coronary pain, without heartburn or regurgitation. Non-cardiac chest pain, although it can be relieved by taking nitrates, but during differential diagnosis,

attention should be paid to the fact that it is not associated with physical activity and is caused by esophageal motor disorders (ineffective esophageal peristalsis, esophagospasm). Also, non-cardiac pain is affected by a decrease in the resting pressure of the lower esophageal sphincter, which contributes to frequent pathological GER [26, 32, 33].

According to the Montreal Classification, two groups of symptoms are classified as extraesophageal manifestations of GERD, including established associations: reflux cough syndrome, reflux laryngitis syndrome, reflux asthma syndrome, reflux dental erosion syndrome and proposed associations: pharyngitis, sinusitis, idiopathic pulmonary fibrosis, recurrent otitis media [26, 32]. At the same time, extraesophageal manifestations of GERD rarely occur in isolation, without the main complaints characteristic of GERD [26].

For the diagnosis of GERD, these symptoms have low sensitivity and specificity. Using only a positive response to antisecretory therapy as the main method of diagnosing GERD with extraesophageal manifestations may lead to delayed diagnosis of other possible causes of these complaints, namely diseases of the larynx and lungs [3].

A recently published meta-analysis included 28 studies involving 4379 people (2309 GERD patients and 2070 control subjects) showed that the pooled prevalence of dental erosion was 51.524 % (95 % CI: 39.742–63.221) in GERD patients and 21.351 % (95 % CI: 9.234–36.807) in controls [34]. The treatment of extraesophageal manifestations of GERD is a difficult task. Even with confirmed GERD, it is difficult to trace the causal relationship of GERD with extraesophageal symptoms, especially in the absence of a response to antisecretory therapy with proton pump inhibitors [35]. The results of a meta-analysis published in 2016 demonstrated that there was no statistically significant difference between patients with laryngopharyngeal reflux (LPR) took PPIs and placebo (OR = 1.22; 95 % CI: 0.93–1.58;  $p = 0.149$ ) [36].

Sore throat, hoarseness of voice, dry cough may be the result of LPR [32]. LPR represents retrograde movement of gastric contents into the pharynx and larynx, causing a variety of symptoms [36]. The mechanism of development of LPR in GERD consists in stimulation by gastric contents of the afferent pathways of the vagus nerve and direct action on the mucous membrane of the larynx in GERD. Compared with the mucous membrane of the esophagus, the mucous membranes of the larynx and pharynx are less resistant to the action of pathological reflux [36–38].

#### *Complications of GERD*

Complications of GERD include bleeding, strictures, BE and EAC [26, 32]. GERD, complicated

by bleeding, is rare and is observed mainly in patients with esophageal ulcers [39].

Esophageal strictures develop as a result of severe GERD, when inflammation in the mucous membrane of the esophagus leads to a narrowing of its lumen, which makes it difficult for food to pass. The main complaint of patients with esophageal stricture is dysphagia. In the management of patients with stricture, in addition to antisecretory therapy, endoscopic dilation is necessary [26].

The risk of developing BE in patients with GERD is 10–15 %. Risk factors for the development of BE include long-term GERD, male gender, obesity and age over 50 years [23]. A major systematic review and meta-analysis published in 2020 demonstrated that ~12 % of EAC had in the anamnesis BE [40].

## **2. Diagnosis of a disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications to the use of diagnostic methods**

### **2.1. Complaints and anamnesis**

- All patients with GERD symptoms are recommended to confirm the diagnosis and determine further management tactics [41].

#### **Grade of recommendations – A; level of evidence – 1.**

*Comment. Heartburn and regurgitation are the main characteristic symptoms of GERD. Traditionally, heartburn has been the main symptom evaluated in clinical trials conducted in patients with GERD [42, 43]. Heartburn is a typical symptom of GERD with high sensitivity and specificity [41]. Thus, to analyze the epidemiology of GERD in large systematic reviews and meta-analyses, the authors often consider complaints of heartburn and regurgitation as the main symptoms of GERD [44, 45].*

### **2.2. Instrumental diagnostic studies**

- Upper Gastrointestinal Endoscopy (Upper GI Endoscopy) is recommended for patients with GERD symptoms to confirm the diagnosis in the absence of contraindications.

#### **Grade of recommendations – C; level of evidence – 5.**

*Comment. When performing endoscopy of the upper gastrointestinal tract and detecting erosive changes in the mucous membrane of the esophagus, the Los Angeles classification (LA classification) is used, according to which four degrees of erosive esophagitis Grades A–D are distinguished [46]:*

*Grade A – one (or more) mucosal break no longer than 5 mm, that does not extend between the tops of two mucosal folds.*

*Grade B – one (or more) mucosal break more than 5 mm long that does not extend between the tops of two mucosal folds.*

*Grade C – one (or more) mucosal break that is continuous between the tops of two or more mucosal folds but which involves less than 75 % of the circumference.*

*Grade D – one (or more) mucosal break which involves at least 75 % of the oesophageal circumference.*

*In addition, an endoscopic examination can diagnose PB with its assessment according to the Prague C&M classification in the presence of morphological confirmation [41, 47].*

*It is quite difficult to assess the closure function of the cardia during Upper GI Endoscopy, since the cardia opens reflexively in response to the introduction of an endoscope and air insufflation [32].*

*The changes that unambiguously establish the presence of GERD in a patient based on the results of Upper GI Endoscopy include LA Grade C and D oesophagitis, BE, esophagus strictures [48]. Erosive esophagitis is detected in only 30 % of patients with heartburn who have not previously received therapy. Among patients with heartburn who received antisecretory therapy, erosive esophagitis is diagnosed in less than 10 % of cases [49]. Erosive esophagitis of Grade A according to the LA classification can be detected in 5–7.5 % of healthy volunteers [1, 50–52]. According to the Lyon Consensus, the presence of Grade A esophagitis in patients without clinical manifestations is not sufficient to establish the diagnosis of GERD [1, 3, 53].*

*LA Grade B oesophagitis in the presence of typical clinical symptoms is considered conclusive evidence of GERD. LA Grade D oesophagitis is the manifestation of severe GERD [32, 41].*

*While maintaining the complaints endoscopy should be performed 2–4 weeks after discontinuation of antisecretory therapy to clarify the diagnosis and make a differential diagnosis with eosinophilic esophagitis. In turn, eosinophilic esophagitis is a diagnosis that requires morphological confirmation. In biopsies of the esophageal mucosa stained with hematoxylin and eosin at high magnification (400) microscope defined by > 15 eosinophils per high-power field (eos/hpf) [54].*

- Patients with suspected GERD and the absence of erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the esophagus or the presence of erosive esophagitis of LA Grade A are recommended to conduct 24-hour pH-metry on PPI off to exclude or confirm the diagnosis of GERD.

**Grade of recommendations – C;**

**level of evidence – 5.**

*Comment. 24-hour pH-impedance monitoring – a diagnostic method aimed at detecting pathological gastroesophageal reflux. Acid exposure time (AET) < 4,0 units in the esophagus is the main indicator of 24-hour pH-metry. According to the Lyon Consensus, AET < 4,0 units in the esophagus < 4 % is normal, 4–6 % is doubtful about the diagnosis of GERD, > 6 % is diagnostic of GERD [53].*

*Additional pH-impedance monitoring parameters such as mean nocturnal baseline impedance (MNBI) and postreflux swallow induced peristaltic wave (PSPW) allow to assess the clearance of the esophagus, reduction of resistance of the mucous membrane of the esophagus and the effectiveness of peristalsis in the esophagus, thereby increasing the diagnostic value of pH-impedance monitoring in establishing the diagnosis of GERD [32, 48]. MNBI is a parameter that determines the average level of basal impedance of the mucous membrane of the esophagus. MNBI correlates with inflammatory changes in the esophagus. The results of the conducted studies have demonstrated that this indicator is lower in patients with erosive esophagitis compared with patients with non-erosive reflux esophagitis [56, 57].*

*PSPW index is another parameter of the pH-impedance monitoring to assess the chemical esophageal clearance and the effectiveness of the motor function of the esophagus. It can also be considered as an additional criterion for the differential diagnosis between erosive and non-erosive forms of GERD [56].*

*The relationship between symptoms and gastroesophageal reflux can be assessed using the symptom index (SI) and the symptom association probability (SAP). To calculate SI, the total number of reflux episodes associated with symptom episodes is divided by the total number of symptom episodes during the entire monitoring period. The SI ≥ 50 % and the SAP > 95 % are considered positive [3].*

- Patients with GERD with persisting symptoms on PPI therapy with complaints heartburn, regurgitation and/or non-cardic chest pain are recommended to carry out pH-impedance monitoring against the background of therapy with proton pump inhibitors to exclude refractory GERD.

**Grade of recommendations – B;**

**level of evidence – 3.**

*Comment. The role of 24-hour pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD, including refractory GERD, has been increased over the past three decades [58]. Patients with persisting*

clinical manifestations of GERD are recommended to carry out pH-impedance monitoring on antisecretory therapy. In order to diagnose possible hypersensitivity to reflux, it is necessary to conduct 24-hour pH-impedance monitoring, which is the “gold standard” examination of patients with refractory GERD [59]. The mechanism of development of hypersensitive esophagus is not completely clear. One of the possible mechanisms is the effect of gastroesophageal reflux on the nerve endings of the mucous membrane of the esophagus [7, 60].

The reasons to the GERD refractory by proton pump inhibitors, in addition to hypersensitive esophagus, may be persistent pathological GER or other diseases (achalasia cardia or extraesophageal manifestations of GERD, or functional heartburn, heart disease) [61].

When detected according to the data of 24-hour pH-impedance monitoring  $AET > 6\%$  on the antisecretory therapy, it can be concluded that the ongoing antisecretory therapy is ineffective.

When detected according to the data of 24-hour pH-impedance monitoring  $AET < 4\%$ , the physiological total reflux episodes ( $< 40/\text{day}$ ) it are possible to assume a functional disorder of the esophagus [35].

- Patients with extraesophageal manifestations of GERD without classic symptoms (heartburn, regurgitation) are recommended to undergo 24-hour pH-impedance monitoring with the off proton pump inhibitors.

#### **Grade of recommendations – C;**

#### **level of evidence – 5.**

Comment. To study extraesophageal manifestations of GERD, 24-hour pH-impedance monitoring is performed with the abolition of antisecretory therapy [32]. The  $SI > 95\%$ , the  $SAP > 50\%$  and  $AET > 4.0$  increases the reliability of the diagnosis of GERD [62]. Early studies of oropharyngeal pH were promising and demonstrated an association with LPR. However, subsequently, the results of 24-hour pH-impedance monitoring showed that a decrease in pH in the oropharynx may be associated not only with LPR [63, 64]. For the diagnosis of LPR, it is recommended to use modern combined pH-impedance probes with at least one sensor located 1 cm above UES [65, 66].

- When deciding on surgical treatment, all patients need to perform high-resolution esophageal manometry and 24-hour pH-impedance monitoring. High-resolution esophageal manometry and 24-hour pH-impedance monitoring are the gold-standard for examining patients with GERD when deciding on surgical treatment.

#### **Grade of recommendations – A; level of evidence – 1.**

Comment. Before the antireflux surgery, high-resolution esophageal manometry is recommended to assess the contractile reserve of the esophagus and exclude achalasia cardia [32]. High-resolution esophageal manometry is a diagnostic method aimed at studying esophageal motor function, assessing the resting pressure of the upper and lower esophageal sphincters [67]. Low resting pressure of the lower esophageal sphincter and ineffective esophageal peristalsis often accompany severe forms of GERD. In addition, high-resolution esophageal manometry makes it possible to assess the level of the lower esophageal sphincter for subsequent installation of a probe for 24-hour pH-impedance monitoring [3].

Modern high-resolution esophageal manometry makes it possible to determine the reserve of contractility of the thoracic esophagus, which can be used to predict the likelihood of complications in the postoperative period after fundoplication [67]. Conducting the test of multiple rapid swallows makes it possible to predict the appearance of dysphagia, which is the most common complication in patients in the postoperative period after antireflux surgery [68]. Dysphagia is a potential complication of antireflux surgery [69].

High-resolution esophageal manometry is recommended for patients with non-cardiac chest pain and patients who do not respond to therapy with proton pump inhibitors to clarify the diagnosis [3].

Performing high-resolution esophageal manometry allows to exclude the presence of primary esophageal dysmotility disorders, such as the achalasia cardia or diffuse esophagospasm, and also allows you to set the level to which it will be necessary to subsequently install a probe for 24-hour pH-impedance monitoring [70]. Surgical treatment is not indicated for patients with proven hypercontractile esophagus, GERD with normal function of esophageal gastric junction [1].

- Barium radiographs should not be used as a diagnostic test for GERD [1, 3]. The detection of pathological reflux by the barium esophagram is less sensitive and specific compared to 24-hour pH-impedance monitoring [3]. However, this study is necessary to identify the hiatal hernia and determine its type.

### **3. Treatment, including drug and non-drug therapy, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications to the use of treatment methods**

#### **3.1. Conservative treatment**

Most patients with a mild form of GERD note positive dynamics of regression and symptom

control in lifestyle modifications and nutrition, weight normalization, and the use of pharmacotherapy, especially PPI. The main groups of medications used in the treatment of GERD are proton pump inhibitors, potassium-competitive acid blockers (P-CABs), alginates, antacids, and prokinetics [71].

- Lifestyle modifications for GERD patients include the following recommendations: weight loss in overweight patients, elevating head of bed for nighttime GERD symptoms, avoidance of smoking and alcohol, avoiding a late dinner, avoidance of “trigger foods” for pathological gastroesophageal reflux (coffee, chocolate, carbonated beverages, spicy and sour foods, citrus, fatty meals).

**Grade of recommendations – C;**

**level of evidence – 5.**

*Comment. Improper eating habits, overeating and eating snacks at night, affect the development of GERD. An analysis of 50 articles on dietary and lifestyle factors related to GERD showed positively correlated between frequent consumption of coffee, tea and reflux esophagitis. Data analysis of 60,718 patients there were 38,104 males, 22,614 females, and 1438 showed reflux esophagitis patients, that fatty meals, smoking and alcohol are positively correlated with reflux esophagitis. While a vegetarian diet, the consumption of vegetables and fruits are negatively correlated with GERD [72].*

*In a systematic review in 2017, it was demonstrated, that the prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms was more common in subjects  $\geq 50$  years with obesity [13].*

*The first step in the management of GERD is lifestyle modification, with dietary recommendations such as increasing fiber intake and lowering dietary fat [73].*

*The general recommendation for patients are to avoid foods and beverages, which in their opinion, is the “trigger food” for GERD symptoms [73].*

*In a prospective cohort study M. Singh et al. demonstrated, that patients with overweight enrolled in structured weight loss program in combination with increased physical activity, not only did they lose weight, but they also demonstrated a decrease in the severity of GERD [74].*

*The results of a meta-analysis published in 2019 showed that there was no significant relationship between tea consumption and the risk of GERD overall [75].*

*There are many studies on the risk of GERD and coffee consumption. However, the results of a meta-analysis published in 2014 demonstrated that there was no significant association between coffee intake and GERD [76].*

*Speaking about the relationship between the development of GERD symptoms and alcohol consumption should be noted that LES function was unaffected when serum concentration of alcohol was  $< 70$  mg/dL. When analyzing the frequency of alcohol consumption, subjects who drank more often than 3–5 times a week had a stronger correlation with the risk of development GERD compared with those who drank less often [77].*

*A recent systematic review revealed that GERD is related to many irregular dietary and lifestyle habits such as a habit of midnight snacking: OR – 5.08 (95 % CI: 4.03–6.4); skipping breakfast: OR – 2.7 (95 % CI: 2.17–3.35); eating quickly: OR – 4.06 (95 % CI: 3.11–5.29); eating very hot foods: OR – 1.81 (95 % CI: 1.37–2.4); and eating beyond fullness: OR – 2.85 (95 % CI: 2.18–3.73). High-fat diet (OR – 7.568; 95 % CI: 4.557–8.908) consumption was positively related to GERD. An interval of less than three hours between dinner and bedtime (OR – 7.45; 95 % CI: 3.38–16.4) was positively related to GERD. And proper physical exercise  $> 30$  minutes more than 3 times a week (OR – 0.7; 95 % CI: 0.6–0.9) was negatively correlated with GERD. Speaking about smoking and alcohol consumption, it should be noted that they also affect the development of GERD (OR – 1.19; 95 % CI: 1.12–1.264 and OR – 1.278; 95 % CI: 1.207–1.353, respectively) [72].*

- Patients with GERD are recommended PPIs therapy for the treatment of erosive esophagitis.

**Grade of recommendations – A;**

**level of evidence – 1.**

*Comment. PPI treatment are effective in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease and existing erosive esophagitis [79, 80].*

*Currently, the following PPIs are used: omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole, esomeprazole and dexlansoprazole. The conducted meta-analyses do not show significant differences in their effectiveness as GERD therapy [81, 82]. All PPIs should be taken 30–60 minutes before meals to ensure their maximum effectiveness. Although the change of PPIs is common in clinical practice, there is limited evidence to support this practice. Results of randomized, double-blind trial demonstrated that patients with GERD who do not respond to therapy with lansoprazole once daily note the same clinical effect when increasing the dosage of lansoprazole to twice daily, as from its replacement with esomeprazole once daily. The need to switch from one PPIs to another with a partial clinical response to therapy or no response should be*

confirmed during 24-hour pH-impedance monitoring. Patients with identified side effects may be considered changing the PPI [3].

Due to the high dissociation constant ( $pK_a$ ) rabeprazole able to quickly accumulation at their site of action in a large number of parietal cells and lead to a rapid and pronounced suppression gastric acid secretion by blocking the proton pump, which provides a high rate of action and allows to achieve a stable antisecretory effect after the first dose of the PPI [83-88]. The pharmacokinetic features of rabeprazole determine the effective relief of daytime and nighttime heartburn from the first day of therapy [89,90]. By stimulating the synthesis of mucus and mucus, its own cytoprotective effect is ensured, which ensures a high rate of healing of esophageal erosions [83] and maintenance of long-term remission of GERD, including when taken on demand [89,90].

PPIs are more effective in the treatment of erosive esophagitis compared to H2 receptor antagonists (H2RAs) [80]. Optimization of the therapy of PPIs consists in giving PPIs in an adequate dose with the possibility of increasing to a double dose and/or switching to another PPIs. About 40 % of patients with GERD symptoms do not respond to PPIs therapy [26]. Long-term use of PPIs is recommended for patients with severe erosive esophagitis or BE.

According to the upper endoscopy, the absence of erosive and ulcerative changes in the esophagus in patients, normal indicators of total time with AET  $< 4.0$  (less than 4 % of the study time) indicate in favor of functional esophageal disease. In this case, patients need additional examination and high-resolution esophageal manometry to exclude motor disorders of the esophagus. It is necessary to recommend discontinuation of therapy with proton pump inhibitors and compliance with lifestyle recommendations. Patients without GERD are likely to have an alternative explanation for the symptoms that bother them, which can be considered within the framework of a functional disorder [3].

Patients with NERD and other non-complicated GERD forms of consideration can be given to on-demand PPI therapy. In one randomized controlled trial published in 1999, 83 % of NERD patients who took omeprazole 20 mg on demand felt satisfactory were in remission at 6 months compared with 56 % of patient on placebo [90].

If erosive esophagitis of LA Grade A is detected the probability of its healing within 4 weeks of treatment is high. The course can be 4 weeks with a standard dose of PPIs (rabeprazole 20 mg per day or esomeprazole 40 mg

per day or omeprazole 20 mg 2 times a day or dexlansoprazole 60 mg per day or pantoprazole 40 mg per day) preferably with a control upper GI endoscopy [1].

In patients with erosive esophagitis LA Grade B, C, D, according to upper endoscopy and AET  $> 6$  % of the study time, on the background of a positive clinical and endoscopic picture, when taking PPIs at a standard dosage, it is recommended to reduce the dose of PPIs followed by maintenance therapy [3]. If multiple erosions of the esophagus are detected, as well as complications of GERD, the course of treatment for PPIs should be at least 8 weeks [1].

Taking PPIs at a standard dose from 4 to 8 weeks is considered safe and suitable for patients with typical symptoms of pathological GER [9]. Clinical improvement is noted in most patients with GERD at 8 weeks standard course of PPIs therapy [91].

At the same time, according to randomized clinical trials, about a third of patients with GERD who took PPIs at a standard dose for 8 weeks do not respond to therapy. The results of randomized clinical trials have shown that taking PPIs at a standard dose for 8 weeks is the least effective in the treatment of severe erosive esophagitis. As a result of which, in patients with such erosive esophagitis the duration of PPIs therapy can be extended to 12 weeks [35].

In patients with refractory GERD complaints are persisting despite medical therapy. Also, erosive esophagitis by upper endoscopy and/or changes on reflux monitoring are characteristic of pathological GER. The term refractory GERD symptoms refer to previously diagnosed GERD which remains clinically resistant despite medical therapy. Refractory GERD is most common by females with low BMI, with dyspepsia and irritable bowel syndrome, and with sleep disturbances [35].

Regarding the treatment of GERD, gastroenterologists agree that the generally recognized benefits of PPIs far outweigh their theoretical risks [3]. In a previously published systematic review, it was demonstrated that patients with GERD have positive dynamics during PPI treatment. Up to 93 % of GERD patients noted a decrease in reflux symptoms during therapy [92]. 1691 patients with NERD, erosive esophagitis and noncardiac chest pain (NCCP) were included in a systematic review published in 2023. The PPI test based on the results of a study concerning the diagnosis of GERD had high pooled sensitivity 79 % (95 % CI: 72–84), but not so high 45 % pooled specificity (95 % CI: 40–49). Moreover, the results were similar for both

*NERD and erosive esophagitis. With regard to the diagnosis of NCCP, both the sensitivity and specificity of the PPI test were high and pooled sensitivity and specificity were 79 % (95 % CI: 69–86) and 79 % (95 % CI: 69–86), respectively [93].*

*PPIs are used not only for treatment of GERD, but also for treatment dyspepsia, Zollinger – Ellison syndrome and other disease [94]. In recent years, much attention has been paid to the issues of PPI deprescribing [95]. The strategy of canceling the appointment of PPIs is aimed at reducing the dose of PPIs or switching to on-demand therapy after achieving the desired effect of PPIs [95].*

*PPIs, like other drugs, have side effects. Side effects include headache, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, constipation and flatulence [3]. These relatively minor side effects occur infrequently and decrease after discontinuation of their use. Sometimes these side effects may be specific to a particular drug from the PPIs group, and when switching to another PPIs, the side effects are leveled [3]. PPIs generally show a low incidence of side effects (<2 %) [1]. When prescribing PPIs in high doses for a long period, the potential for adverse effects such as bacterial overgrowth, Clostridium difficile (C. difficile) infection, osteoporosis, and pneumonia in patients over 65 years of age should be considered [1].*

*In a recently published large placebo-controlled randomized trial P. Moayyedi et al. investigated 17,598 patients aged 65 years and older given a rivaroxaban and/or aspirin. All patients assigned to groups given pantoprazole (40 mg daily, n = 8791) or placebo (n = 8807). After randomization, data were collected and analyzed at 6-month intervals over 3 years to identify potential side effects of PPIs, including pneumonia, Clostridium difficile infection, other enteric infections, fractures, gastric atrophy, chronic kidney disease, diabetes, chronic obstructive lung disease, dementia, cardiovascular disease, cancer, hospitalizations, and all-cause mortality every 6 months. In the study, there were not statistically significant different between groups who took PPIs and received a placebo. With the exception of enteric infections (1.4 % vs. 1.0 % in the placebo group; OR – 1.33; 95 % CI: 1.01–1.75). The authors concluded that pantoprazole is not associated with any adverse event when used for 3 years, with the possible exception of an increased risk of enteric infections [96].*

### **Additional pharmacotherapy**

- Clinicians should personalize additional pharmacotherapy depending on the GERD phenotype,

as opposed to the empirical use of these drugs. Adjunctive agents include alginate for relief of symptoms, esophagoprotective therapy acceleration of the epithelialization of esophageal erosions and protection of the mucous membrane, nighttime H2 receptor antagonists for nocturnal symptoms, prokinetics when the motor evacuation function of the stomach slows down, ursodeoxycholic acid preparations with duodenogastroesophageal reflux.

### **Grade of recommendations – C; level of evidence – 4.**

*Comment. As an additional therapy, can be use histamine2 receptor antagonists, the H2RA not decrease the acid suppressive ability of the PPI, but on the contrary it improved gastric acid control [97]. The reason why PPIs therapy may be ineffective in patients with GERD may be that the patient does not have acidic, but weakly acidic or alkaline reflux, which can be diagnosed during 24-hour impedance pH monitoring. Gastroesophageal reflux is predominantly acidic in 50 % of GERD patients, acidic – with a bile component – in 39.7 %, and 10.3 % of patients have bile reflux [1]. In this case, the following drugs should be added to the therapy of PPIs in various combinations: antacid, esophagoprotectors, prokinetics, ursodeoxycholic acid, rebamipide [1].*

*Rebamipide has a special mucoprotective mechanism in the esophagus, positively affecting epithelial permeability, the main cause of violation of the protective mechanisms of the mucous membrane. Rebamipid stimulates the synthesis of tight junction proteins (claudin-3, claudin-4) [1, 6, 95, 98]. S.M. Yoon et al. demonstrated in their study that about histologic examination of biopsies of the mucous membrane of the esophagus of patients with NERD during Rebamipide at 8 weeks was determined a more pronounced positive dynamics – a significant decrease in the number of lymphocytes and the size of dilated intercellular spaces in the epithelium of the esophagus compared to the placebo group (p = 0.024 and p = 0.026, respectively) [99, 100]. In another study, it was demonstrated that Rebamipide reduces IL-8 mRNA expression thereby preventing the recurrence of GERD symptoms [101, 102].*

- Combination therapy Rebamipide with PPIs increases the effectiveness of relief of GERD symptoms, as well as reduces the frequency of relapses.

### **Grade of recommendations – C; level of evidence – 5.**

*Comment. The effect of Rebamipide on the mucous membrane of the esophagus in reflux esophagitis continues to be studied. In the study involving a total of 501 patients over*

a 4-week treatment course, esomeprazole and rebamipide combination therapy was more effective in decreasing the symptoms of reflux esophagitis than esomeprazole monotherapy [103]. S.M. Yoon et al. demonstrated in their study that a decrease in the severity of symptoms by 50 % or more was recorded in 74.1 % of patients taking lansoprazole in combination with rebamipide and in 51.7 % of patients in the lansoprazole and placebo group,  $p = 0.020$  [100]. Patients with esophagitis of Los Angeles Grade A or B on the background of PPI therapy during 12 months after completion of the course of treatment had a recurrence of symptoms was 52.4 % of cases, unlike patients receiving PPIs in combination with rebamipide was observed only 20 % of cases,  $p < 0.05$  [101].

### Prokinetics

- The use of prokinetics in the treatment of GERD is due to their ability to restore the physiological state of the esophagus indirectly through normalization of gastric peristalsis, improvement of esophageal clearance and reduction of TLESRs. Prokinetics have the greatest effect in combination with GERD and functional dyspepsia.

#### **Grade of recommendations – A; level of evidence – 1.**

**Comment.** Data on the use of prokinetic agents for patients with GERD are limited. Metoclopramide indirectly increases lower esophageal sphincter pressure, enhance esophageal peristalsis, and augment gastric emptying [3]. In patients with refractory GERD, the addition of prokinetics to therapy is impractical [35]. GERD is often combined with functional dyspepsia, which is associated with impaired accommodation of the fundal stomach and an increase in the frequency of episodes of TLESRs [104]. In an early meta-analysis was demonstrated that combined therapy (PPI and prokinetics) for GERD improves patients' quality of life and reduces the symptoms of GERD. During the meta-analysis, it was shown that the combination of prokinetics with PPIs in the treatment of GERD leads to a significant decrease in the number of reflux episodes compared with PPIs monotherapy (95 % CI:  $-5.96\text{--}-1.78$ ;  $p = 0.0003$ ) [105]. A recent meta-analysis by L. Xi et al. (2021), summarizing the results of 14 studies (1,437 patients), demonstrated that the addition of a prokinetic to PPIs contributes to a more pronounced regression of the symptoms of the disease in comparison with monotherapy (OR – 1.185;

95 % CI: 1.042–1.348;  $p = 0.010$ ) [106]. The effectiveness of prokinetics in the treatment of GERD is due to their ability to influence the pathogenesis of GERD: to increase indirectly the tone of the lower esophageal sphincter, augment gastric emptying [107]. Augment gastric emptying under the action of prokinetics leads to a decrease in the effect of pathological GER on the esophagus in patients with reflux esophagitis. A meta-analysis that included 16 randomized controlled trials on the addition of prokinetics to GERD therapy, with a population of 1,446 patients, showed a significant reduction in GERD symptoms compared with PPIs monotherapy (OR of reflux symptoms resolution – 1.22; 95 % CI: 1.11–1.35;  $p < 0.0001$ ); at the same time, the clinical course of GERD improved both for patients with non-refractory form (OR – 1.186; 95 % CI: 1.07–1.30), so it is with the refractory form (OR – 1.47; 95 % CI: 1.15–1.88). The effectiveness of the combination of PPIs and prokinetics does not depend on ethnic characteristics and is observed in both “western” and “eastern” populations. It was noted that a persistent clinical effect is observed with a duration of therapy of at least 4 weeks (OR – 1.26; 95 % CI: 1.10–1.43) [108]. According to the recommendations of the Japanese Society of Gastroenterologists for the diagnosis and treatment of GERD, the addition of prokinetics to therapy is advisable if PPIs monotherapy is ineffective [71]. A new prokinetic drug acotiamide 100 mg 3 times a day is a promising drug for the treatment of symptoms of dyspepsia, GERD and NERD. Acotiamide significantly reduced the frequency of regurgitation, pain and burning in the epigastric region in a study in patients with refractory to PPIs. Acotiamide reduces the total number of acid reflux [109]. Against the background of the use of acotiamide, the degree of inefficiency of esophageal peristalsis decreases with a small (2–5 cm) rupture length of its wall contraction (fragmentation of peristalsis). The effect of acotiamide on the fragmentation of the peristalsis of the proximal esophagus prevents the spread of reflux to the proximal esophagus [110]. Combination therapy with acotiamide and PPIs reduces the severity of clinical symptoms of GERD [111–113].

- Among the group of prokinetics for the treatment of patients with GERD, the drug itopride hydrochloride highlights the absence of restrictions on the duration of use, as well as a favorable safety profile.

**Grade of recommendations – C;  
level of evidence – 5.**

*Comment. The prokinetic drug itopride hydrochloride 50 mg 3 times a day belongs to the means of pathogenetic treatment of GERD, since it normalizes the motor function of the upper gastrointestinal tract, reduces the episodes of TLESRs [114-117]. When using itopride as part of combination therapy with PPIs in GERD, it was found that it significantly enhances the contractile activity of the LES and gastric motility, accelerates gastric evacuation, restores gastroduodenal coordination [118,119] and it has a significant effect on the relief of heartburn [120]. Itoprid in combination with rabeprazole has been proven to improve the clinical course of chronic cough caused by GERD [121]. The duration of therapy with itopride hydrochloride should be at least 8 weeks.*

**Esophagoprotectors**

- Esophagoprotectors are a new group of drugs based on hyaluronic acid and chondroitin sulfate in a bioadhesive form. The combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate protects the mucous membrane of the esophagus.

**Grade of recommendations – A;  
level of evidence – 1.**

*Comment. hyaluronic acid affects the renewal of the epithelial cells of the mucous membrane and promotes the healing of erosions. Chondroitin sulfate is a glycosaminoglycan that has a healing effect on the mucous membrane of the esophagus and stomach, and the bioadhesive formula of the drug contributes to the effective protection of the mucous membrane, forming a barrier between the mucosa and pathological GER. The healing effect of ulcers and erosion of esophagoprotectors is due to the combined action of two compounds [122]. A recently published systematic review and meta-analysis of three studies involving 181 patients demonstrated that combined therapy with PPI and esophagoprotectors is significantly more effective than PPI monotherapy for the epithelialization of esophageal erosions on the day 28 of treatment (OR – 1.267; 95 % CI: 1.082–1.483; p = 0.003) [123].*

**Alginate and antacid**

- In the treatment of reflux esophagitis, the main group of drugs are PPIs. However, the results of the conducted studies demonstrate that alginates and antacids are effective in relieving the symptoms of GERD. Antacid and alginate can be used both as monotherapy for heartburn, which is not accompanied by the development of erosive esophagitis, and in the complex therapy of GERD.

**Grade of recommendations – A;  
level of evidence – 1.**

*Comment. Alginate have been used in the treatment of reflux esophagitis for the past 30 years. Alginate create a protective barrier on the surface of gastric contents, thereby reducing the number of gastroesophageal and duodenogastroesophageal reflux [1, 124]. Due to this ability to form a barrier, alginate antacids have found application in the fight against postprandial heartburn and regurgitation. For patients with partial response to PPIs, the addition of alginate antacids serves as a useful supplement [125]. A meta-analysis involving 14 studies (2095 patients) demonstrated that alginate therapy reduced GERD symptoms significantly better than placebo and antacids (OR – 4.42; 95 % CI: 2.45–7.97; p = 0.001) [124]. Antacids and alginates should be taken depending on the severity of symptoms, usually after meals and at night until persistent relief of symptoms, then in the “on demand” mode [1].*

**Potassium-competitive acid blocker**

- Potassium-competitive acid blocker (P-CAB) are promising antisecretory agents that marked suppression of gastric acid secretion and are considered as drugs for the treatment of acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract in the future.

**Grade of recommendations – C;  
level of evidence – 4.**

*Comment. PPIs are widely prescribed as first-line therapy for the treatment of GERD. In PPIs metabolism cytochrome P450 (CYP) 2C19 play an important role, which determines the different metabolic rate of PPIs, in particular, in different ethnic groups. P-CAB (not registered in Russian Federation) developed for further improvement of acid-suppressive therapy. Studies of the physicochemical properties of this group of drugs have shown that P-CAB have high solubility and stability over a wide pH range in the acidic environment of the stomach. Studies have also demonstrated that P-CAB accumulate and retain their antisecretory effect for more than 24 hours [126].*

*According to modern Japanese guidelines, patients with GERD are prescribed P-CAB at a dose of 20 mg per day for 4 weeks. In case of positive dynamics, it is recommended to switch to a maintenance dosage, if there is no effect after 4 weeks, it is necessary to continue therapy for up to 8 weeks [71].*

*In the systematic review and meta-analysis published in 2021 was demonstrated that P-CAB vonoprazan is also effective in the treatment of GERD, as well as PPIs. An analysis of 56 studies showed that the efficacy and frequency of adverse*

events in patients taking vonoprazan and PPIs is 1.06 (0.99–1.13) and 1.08 (0.96–1.22), respectively [127]. Currently, a large number of clinical studies are underway on the effectiveness of P-CAB in the treatment of GERD.

### Management of pregnancy with GERD

• Managing pregnancy with complaints of heartburn is quite a difficult task. First of all, it is necessary to give recommendations on lifestyle changes. Drugs used in patients at all stages of pregnancy include alginates.

#### Grade of recommendations – A;

#### level of evidence – 1.

Comment. The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms in pregnancy is very high, up to 80 %, with a maximum peak during the third trimester. Alginates are safe drugs as a therapy for heartburn in pregnancy [128].

### 3.2. Surgical treatment

• Surgical treatment is indicated for the complicated course of GERD (repeated bleeding, peptic strictures of the esophagus, the development of BE with high-grade epithelial dysplasia, frequent aspiration pneumonia). In some cases, when a patient cannot receive conservative therapy for one reason or another for objective or subjective reasons, surgical treatment should also be considered for an uncomplicated course.

#### Grade of recommendations – C;

#### level of evidence – 4.

Comment. Laparoscopic fundoplication is often used in patients without obesity. Choosing the

type of fundoplication can be individual, with partial fundoplication in patients with esophageal hypomotor or reduced peristaltic reserve according to high-resolution esophageal manometry, if the risk of postoperative dysphagia is suspected. Studies show a relief of GERD symptoms in patients, which persists for a long time during 5–10 years of follow-up [41, 129].

Surgical treatment of GERD is more effective in those patients with GERD who have effective PPIs [130, 131]. With the ineffectiveness of PPIs and extraesophageal manifestations of GERD, surgical treatment is also less effective [1].

It is necessary to consider surgical treatment together with an experienced surgeon, after taking measures to normalize the lifestyle, conducting 24-hour impedance pH-monitoring to confirm the presence of pathological gastroesophageal reflux, as well as high-resolution esophageal manometry to identify possible contraindications to surgical treatment in the form of pronounced esophageal peristalsis defects of the thoracic esophagus [1].

### 4. Organization of medical care

The provision of planned specialized medical care to patients with gastroesophageal reflux disease is carried out both on an outpatient and inpatient basis, in accordance with the standards of medical care for adults (diagnosis and treatment approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 722н dated November 9, 2012).

### References / Литература

1. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратыянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97]
2. Ивашин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка. М.: МЕДпресс-информ, 2002. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus and stomach. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2002. (In Russ.)].
3. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.00000000000001538
4. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: Immunological determinants. *Gut*. 2002;50(4):451–9. DOI: 10.1136/gut.50.4.451
5. Yoshida N. Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40(1):13–23. DOI: 10.3164/jcbn.40.13
6. Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Ребамипид и ингибиторы протонной помпы: преимущества совместного применения. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(1):42–51. [Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Rebamipide and proton pump inhibitors: Benefits of combined use. *Pediatric Nutrition*. 2022;20(1):42–51. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784.2022-1-42-51
7. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A., Orlando R.C. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1200–5. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898633
8. Caviglia R., Ribolsi M., Gentile M., Rabitti C., Emerenziani S., Guarino M.P., et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03237.x
9. Antunes C., Aleem A., Curtis S.A. Gastroesophageal reflux disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publ.; 2024.

10. Clarrett D.M., Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med.* 2018;115(3):214–8.
11. van Herwaarden M.A., Samsom M., Smout A.J. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(9):831–5. DOI: 10.1097/00042737-200409000-00003
12. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., Параскевова А.В., Ивашин В.Т. Новые параметры pH-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(2):35–44. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Paraskewova A.V., Ivashkin V.T. New parameters for impedance-pH monitoring in diagnosing gastroesophageal reflux disease and predicting its severity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):35–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44
13. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
14. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143(3):199–211. DOI: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006
15. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(11):1399–412.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009
16. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
17. Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):175–82.e1–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.176
18. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., Crockett S.D., McGowan C.E., Bulsiewicz W.J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1179–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
19. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008;1:20–30. [Isakov V.A., Morozov S.V., Stavraki E.S., Komarov R.M. Analysis of the prevalence of heartburn: National epidemiological study of the adult urban population (ARIADNA). *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2008;1:20–30. (In Russ.)].
20. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;6:4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulhakov R.A., et al. Multicenter study “Epidemiology of GERD in Russia” (MEGRE): First results. *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2009;6:4–12. (In Russ.)].
21. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Оsipенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevтический архив.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
22. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
23. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
24. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. [Healthcare in Russia. 2021: Statistical Digest. Moscow: Rosstat, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
25. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, 2021. (In Russ.)].
26. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
27. Dent J., Vakil N., Jones R., Bytzer P., Schöning U., Halling K., et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond study. *Gut.* 2010;59(6):714–21. DOI: 10.1136/gut.2009.200063
28. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):518–27. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011
29. Gerson L.B., Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(4):372–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.021
30. Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1487–93. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07531.x
31. Dean B.B., Aguilar D., Johnson L.F., McGuigan J.E., Orr W.C., Fass R., et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: Frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(4):327–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03574.x
32. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.В., Зайратянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyan O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
33. Dekel R., Pearson T., Wendel C., De Garmo P., Fenerty M.B., Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest

pain — the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11–12):1083–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01772.x

34. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S., et al. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dent J (Basel).* 2022;10(7):126. DOI: 10.3390/dj10070126

35. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075

36. Liu C., Wang H., Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(7):e5149. DOI: 10.1590/1414-431X20165149

37. Wong R.K., Hanson D.G., Waring P.J., Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8 Suppl):15–22. DOI: 10.1016/s0002-9270(00)01074-1

38. Vardar R., Varis A., Bayrakci B., Akyildiz S., Kirazli T., Bor S. Relationship between history, laryngoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with typical GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):187–91. DOI: 10.1007/s00405-011-1748-y

39. Higuchi D., Sugawa C., Shah S.H., Tokioka S., Lucas C.E. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: A 10-year experience in an urban emergency hospital. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(7):836–42. DOI: 10.1007/s11605-003-0027-7

40. Tan M.C., Mansour N., White D.L., Sisson A., El-Serag H.B., Thrift A.P. Systematic review with meta-analysis: prevalence of prior and concurrent Barrett's oesophagus in oesophageal adenocarcinoma patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(1):20–36. DOI: 10.1111/apt.15760

41. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: Expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025

42. Vakil N.B., Halling K., Becher A., Rydén A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(1):2–14. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328358bf74

43. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710–7. DOI: 10.1136/gut.2004.051821

44. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269

45. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):17–26. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.016

46. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P., et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172

47. Poh C.H., Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., Willis M.R., Hargadon D., Noelck N., et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving anti-reflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):28–34. DOI: 10.1016/j.gie.2009.08.024

48. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al.; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067

49. Savarino E., Zentilin P., & Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2013;10(6):371–380. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.50

50. Akdamar K., Ertan A., Agrawal N.M., McMahon F.G., Ryan J. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc.* 1986;32(2):78–80. DOI: 10.1016/s0016-5107(86)71760-4

51. Takashima T., Iwakiri R., Sakata Y., Yamaguchi D., Tsuruoka N., Akutagawa K., et al. Endoscopic reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion.* 2012;86(1):55–8. DOI: 10.1159/000338849

52. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A., Johansson S., Fiocca R., Casanova S., et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: The Loiano-Monghidoro study. *Gut.* 2008;57(10):1354–9. DOI: 10.1136/gut.2007.145177

53. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722

54. Rank M.A., Sharaf R.N., Furuta G.T., Aceves S.S., Greenhawt M., Spergel J.M., et al.; AGA Institute. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Electronic address: drdanawallace@gmail.com; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: A report from the AGA Institute and the Joint Task Force on allergy-immunology practice parameters. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1789–810.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.039

55. Gonçalves E.S., Assumpção M.S., Servidoni MFCP, Lomazi E.A., Ribeiro J.D. Multichannel intraluminal impedance-pH and psychometric properties in gastroesophageal reflux: Systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(6):673–85. DOI: 10.1016/j.jped.2020.01.005

56. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e12947. DOI: 10.1111/nmo.12947

57. Saritas Yuksel E., Higginbotham T., Slaughter J.C., Mabry J., Kavitt R.T., Garrett C.G., et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1110–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.018

58. Iluyomade A., Olowoyeye A., Fadahunsi O., Thomas L., Libend C.N., Ragunathan K., et al. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: A systematic review of randomized controlled trials. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1–9. DOI: 10.1111/dote.12464

59. Gyawali C.P., Rogers B., Frazzoni M., Savarino E., Roman S., Sifrim D. Inter-reviewer variability in interpretation of pH-impedance studies: The Wingate Consensus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1976–8.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.002

60. Woodland P., Shen Ooi J.L., Grassi F., Nikaki K., Lee C., Evans J.A., et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1230–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.017

61. Spechler S.J., Hunter J.G., Jones K.M., Lee R., Smith B.R., Mashimo H., et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1513–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1811424

62. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012

63. Worrell S.G., DeMeester S.R., Greene C.L., Oh D.S., Hagen J.A. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4113–8. DOI: 10.1007/s00464-013-3076-3

64. Wiener G.J., Tsukashima R., Kelly C., Wolf E., Schmeltzer M., Bankert C., et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. *J Voice*. 2009;23(4):498–504. DOI: 10.1016/j.jvoice.2007.12.005

65. Wang A.J., Liang M.J., Jiang A.Y., Lin J.K., Xiao Y.L., Peng S., et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux detected by 24-hour combined impedance and pH monitoring in healthy Chinese volunteers. *J Dig Dis*. 2011;12(3):173–80. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x

66. Patterson N., Mainie I., Rafferty G., McGarvey L., Heaney L., Tutuian R., et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(5):414–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3

67. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.Р., Андреев Д.Н. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):61–88. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Abdulkhakov S.A., Andreev D.N., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on clinical use of high-resolution manometry in diagnosis of esophageal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):61–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-61-88

68. Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Shaker A., Brunt L.M., Gyawali C.P. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2012;26(12):3401–7. DOI: 10.1007/s00464-012-2350-0

69. Alexander H.C., Hender R.S., Seymour N.E., Shires G.T. 3rd. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*. 1997;63(5):434–40.

70. Trudgill N.J., Sifrim D., Sweis R., Fullard M., Basu K., McCord M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2019;68(10):1731–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115

71. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyayashi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z

72. Zhang M., Hou Z.K., Huang Z.B., Chen X.L., Liu F.B. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:305–23. DOI: 10.2147/TCRM.S296680

73. Eherer A. Management of gastroesophageal reflux disease: Lifestyle modification and alternative approaches. *Dig Dis*. 2014;32(1–2):149–51. DOI: 10.1159/000357181

74. Singh M., Lee J., Gupta N., Gaddam S., Smith B.K., Wani S.B., et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284–90. DOI: 10.1002/oby.20279

75. Cao H., Huang X., Zhi X., Han C., Li L., Li Y. Association between tea consumption and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14173. DOI: 10.1097/MD.00000000000014173

76. Kim J., Oh S.W., Myung S.K., Kwon H., Lee C., Yun J.M., et al.; Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2014;27(4):311–7. DOI: 10.1111/dote.12099

77. Pan J., Cen L., Chen W., Yu C., Li Y., Shen Z. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(1):62–9. DOI: 10.1093/alcalc/agy063

78. Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2

79. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):143–53. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x

80. Carlsson R., Galmiche J.P., Dent J., Lundell L., Frison L. Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs: A meta-analysis of long-term omeprazole trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(3):473–82. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00167.x

81. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1452–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.013

82. Gyawali C.P., Tutuian R., Zerbib F., Rogers B.D., Frazzoni M., Roman S., et al. Value of pH impedance monitoring while on twice-daily proton pump inhibitor therapy to identify need for escalation of reflux management. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1412–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.004

83. Miner P. Jr., Orr W., Filippone J., Jokubaitis L., Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1332–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05769.x

84. Robinson M., Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739–54. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00004

85. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22438–46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438

86. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: Desired and undesired SH reactions. Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2001;(234):3–9. DOI: 10.1080/003655201753265389

87. Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steinijans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological *in vitro* correlates. *Pharmacology*. 1998;56(2):57–70. DOI: 10.1159/000028183

88. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., Jornod P., Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: Comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(12):1507–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01496.x

89. Horn J. Review article: Understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors – focus on pKa and metabolism. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Symposium Series*. 2006;2:340–50. DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.00065.x

90. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B., Gabryelewicz A., Bell N.E., Humphries T.J. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(1):49–57. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00438.x

91. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease.

*Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28. DOI: 10.1038/ajg.2012.444

92. *van Zanten S.J., Henderson C., Hughes N.* Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(4):196–204. DOI: 10.1155/2012/235476

93. *Ghoneim S., Wang J., El Hage Chehade N., Ganoczy S.J., Chitsaz E., Fass R.* Diagnostic accuracy of the proton pump inhibitor test in gastroesophageal reflux disease and noncardiac chest pain: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2023;57(4):380–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001686

94. *Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V., Moayyedi P., Rojas-Fernandez C., et al.* Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2

95. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Лапина Т.Л. и др.* Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.I., Lapina T.L., et al. Deprescribing and optimal selection of proton pump inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(6):7–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18

96. *Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., Connolly S.J., Dyal L., Shestakovska O., et al.* Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682–91. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.056

97. *Abdul-Hussein M., Freeman J., Castell D.* Concomitant administration of a histamine2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression. *Pharmacotherapy.* 2015;35(12):1124–9. DOI: 10.1002/phar.1665

98. *Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др.* Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758

99. *Li J., Chen X.L., Shaker A., Oshima T., Shan J., Miwa H., et al.* Contribution of immunomodulators to gastroesophageal reflux disease and its complications: Stromal cells, interleukin 4, and adiponectin. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1380(1):183–94. DOI: 10.1111/nyas.13157

100. *Yoon S.M., Ji J.W., Kim D.H., Kim H.W., Kim K.B., Choi S., et al.* The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: A multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2019;156(6):S-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)36783-6

101. *Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Suzuki T., Tagagi T., Ichikawa H., et al.* Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: Synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-9

102. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И.* Применение ребамипода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2020;9(4):98–104. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebami-

pide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(4):98–104. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568

103. *Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., et al.* The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910–6. DOI: 10.5009/gnl15537

104. *Pauwels A., Altan E., Tack J.* The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):581–8. DOI: 10.1111/nmo.12305

105. *Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R.H.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2412–9. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412

106. *Xi L., Zhu J., Zhang H., Muktiali M., Li Y., Wu A.* The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Esophagus.* 2021;18(1):144–51. DOI: 10.1007/s10388-020-00753-6

107. *Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А.* Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):71–7. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77

108. *Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C.* A systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):165–75. DOI: 10.5056/jnm20161

109. *Yamashita H., Okada A., Naora K., Hongoh M., Kinoshita Y.* Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):823–31. DOI: 10.1007/s10620-018-5377-9

110. *Hoshino S., Takenouchi N., Hanada Y., Umezawa M., Sano H., Kawami N., et al.* Effect of acotiamide on esophageal motility in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Esophagus.* 2017;14:146–52. DOI: 10.1007/s10388-016-0559-z

111. *Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M.* Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237

112. *Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al.* Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970

113. *Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al.* Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749

114. *Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210–4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210

115. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: Prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40(4):350–6.

116. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1385–90. DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8

117. Федорченко Ю.Л. Сравнительная характеристика прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;5:42–8. [Fedorchenko Yu.L. Comparative assessment of prokinetic therapy for gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2013;5:42–8. (In Russ.)].

118. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Симаненков В.И., Абдулхаков С.Р., Агафонова Н.А. и др. Роль нарушенной моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):7–14. [Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Simanenkov V.I., Abdulhakov S.R., Agafonova N.A., et al. The role of motility impairment in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract and modern possibilities for their treatment (Resolution of an Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14

119. Babu S. Drug therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD): Focus on itopride hydrochloride. *Indian Practitioner.* 2003;56(12):827–30.

120. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.* 2008;3:20–4. [Minushkin O.N., Loschinina Yu.N. Efficacy of Ganaton in GERD therapy. *Effective Drug Therapy in Gastroenterology.* 2008;3:20–4. (In Russ.)].

121. Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y., Hijikata H., Fukumitsu K., Asano T., et al. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *J Asthma.* 2020;57(11):1202–10. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204

122. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(24):3272–8.

123. Бордин Д.С., Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции в комплексном лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: систематический обзор и метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1407–12. [Bordin D.S., Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of esophagus protection in complex treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Terapevтический Архив.* 2022;94(12):1407–12. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202011

124. Mandel K.G., Daggi B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669–90. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x

125. Naik R.D., Meyers M.H., Vaezi M.F. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(4):196–205.

126. Otake K., Sakurai Y., Nishida H., Fukui H., Tagawa Y., Yamasaki H., et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). *Adv Ther.* 2016;33(7):1140–57. DOI: 10.1007/s12325-016-0345-2

127. Cheng Y., Liu J., Tan X., Dai Y., Xie C., Li X., et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2021;66(1):19–28. DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5

128. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: A systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013;65(5):541–9.

129. Du X., Hu Z., Yan C., Zhang C., Wang Z., Wu J. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):88. DOI: 10.1186/s12876-016-0502-8

130. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. *JAMA.* 2011;305(19):1969–77. DOI: 10.1001/jama.2011.626

131. Wileman S.M., McCann S., Grant A.M., Krukowski Z.H., Bruce J. Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD003243. DOI: 10.1002/14651858.CD003243.pub2

## Appendix A.

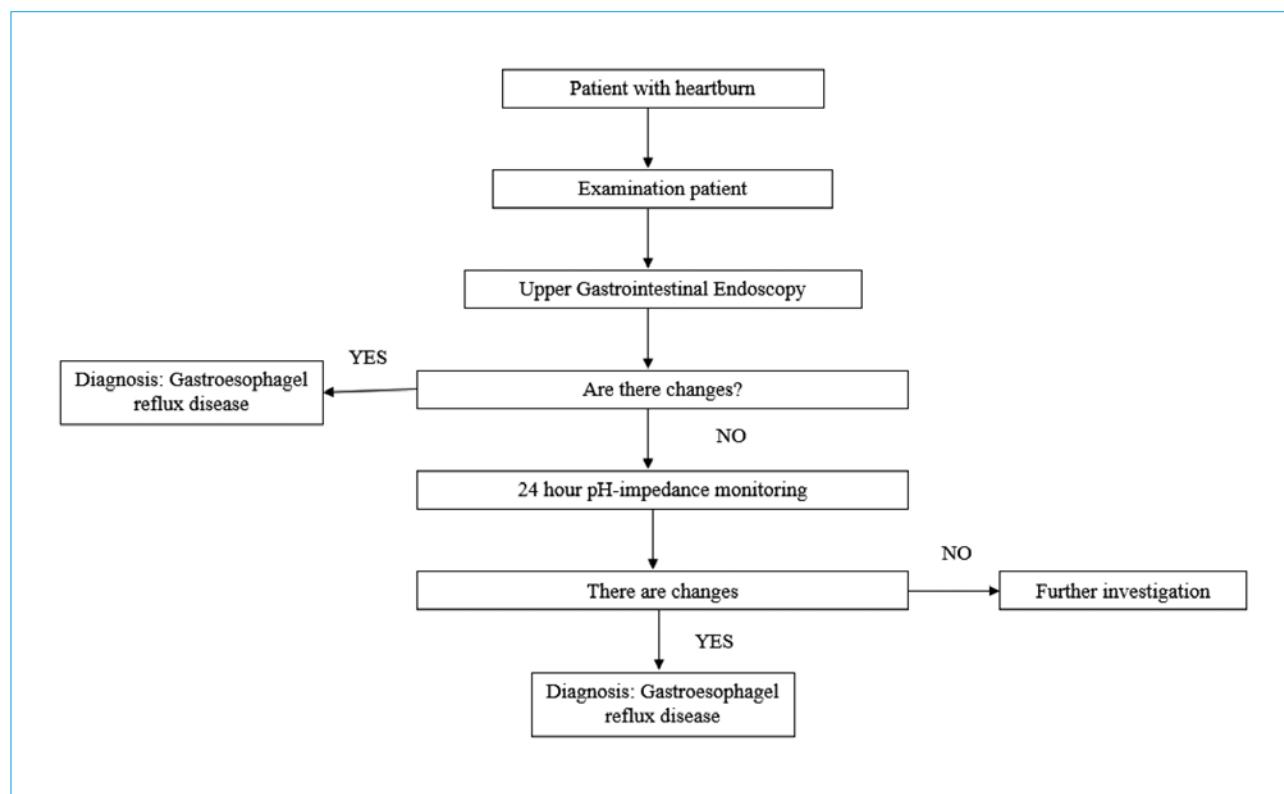
### Reference materials, including compliance with indications for use and contraindications, methods of use and doses of drugs, instructions for use of the drug

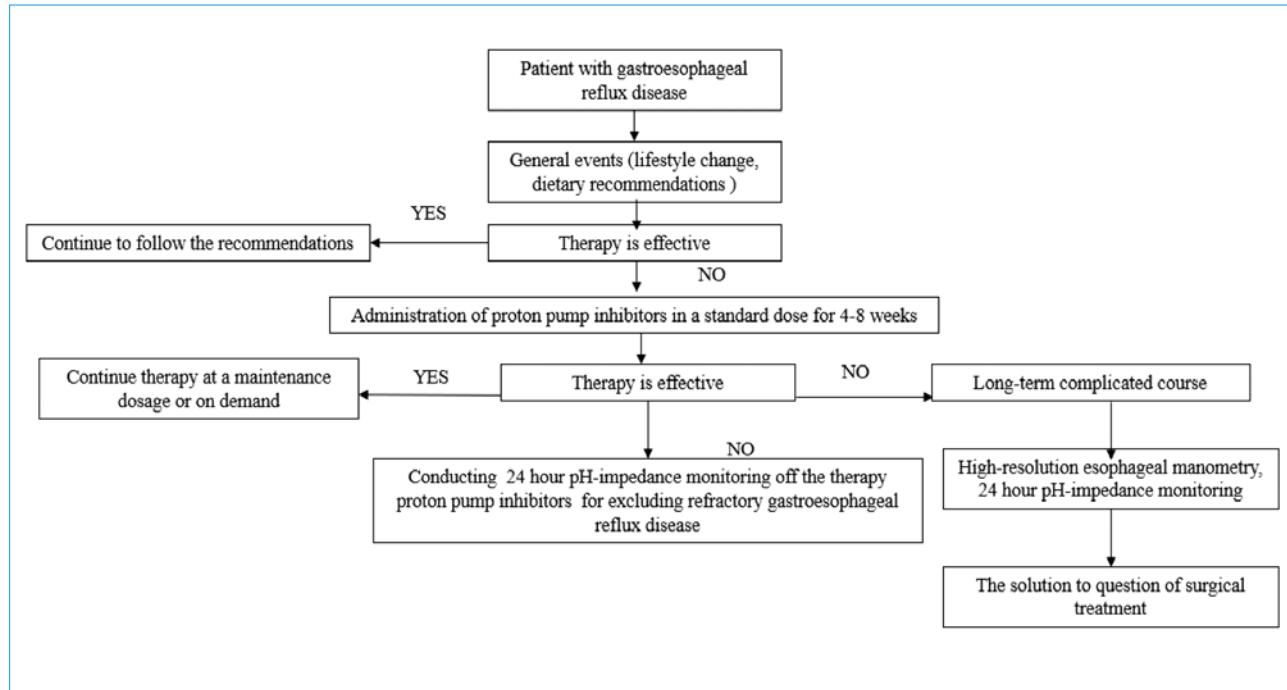
These clinical recommendations have been developed taking into account the following regulatory documents:

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 906н dated November 12, 2012, "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 No. 203н dated May 10, 2017, "On approval of criteria for assessing the quality of medical care".
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 247н dated November 22, 2004, "On approval of the standard of medical care for adults with gastroesophageal disease (diagnosis and treatment)".

## Appendix B.

### Doctor's action algorithm





### Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Russian Ministry of Health; President of the Russian Society for the Study of the Liver. Contact information: [ivashkin\\_v\\_t@staff.sechenov.ru](mailto:ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Alexander S. Trukhmanov** — 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: [alexander.trukhmanov@gmail.com](mailto:alexander.trukhmanov@gmail.com); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

**Oksana M. Drapkina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: [drapkina@bk.ru](mailto:drapkina@bk.ru); 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, build. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

### Сведения об авторах

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; президент Российского общества по изучению печени (РОПИП). Контактная информация: [ivashkin\\_v\\_t@staff.sechenov.ru](mailto:ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

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

**Драпкина Оксана Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России. Контактная информация: [drapkina@bk.ru](mailto:drapkina@bk.ru); 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

**Maria A. Livzan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Faculty Therapy and Gastroenterology Department, Rector, Omsk State Medical University. Contact information: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru); 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Ливзан Мария Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru); 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Anatoliy I. Martynov** — Dr. Sci. (Med.), Academician of RAS, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: [anatmartynov@mail.ru](mailto:anatmartynov@mail.ru); 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

**Мартынов Анатолий Иванович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [anatmartynov@mail.ru](mailto:anatmartynov@mail.ru); 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

**Tatyana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: [tatlapina@gmail.com](mailto:tatlapina@gmail.com); 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**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](mailto:tatlapina@gmail.com); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

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

Контактная информация: [paraskevova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru); 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

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

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».

Контактная информация: [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru); 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

**Olga P. Alexeeva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterological Center, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Contact information: [al\\_op@mail.ru](mailto:al_op@mail.ru); 603126, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

**Алексеева Ольга Поликарповна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

Контактная информация: [al\\_op@mail.ru](mailto:al_op@mail.ru); 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190. 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. Contact information: [sa.alexeenko@gmail.com](mailto:sa.alexeenko@gmail.com); 680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Алексеенко Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Andrey Yu. Baranovsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, Saint Petersburg University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia of the Northwestern Federal

**Барановский Андрей Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Главный гастроэнтеролог

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

District, Chairman of the Saint Petersburg Scientific Society of Gastroenterologists, Hepatologists, Nutritionists. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroitelei str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

**Oleg V. Zayratyants** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: ovzair@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

**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); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation.

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

**Olga B. Dronova** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Training of Specialists, Orenburg State Medical University. Contact information: mdc2005@yandex.ru; 460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6.

**Irina L. Kliaritskaia** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean 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, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Yury A. Kucheryavy** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Researcher at the Laboratory of Functional Research in Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Suleiman N. Mammayev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy No. 1, Rector, Dagestan State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the North Caucasus Federal District.

Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу; Председатель Общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

**Зайратыянц Олег Вадимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ovzair@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

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

**Дронова Ольга Борисовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультета последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mdc2005@yandex.ru; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6.

**Кляритская Ирина Львовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия 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, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rproped@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

**Маммаев Сулейман Нураттинович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, ректор, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; главный внештатный

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

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

Contact information: ngma@bk.ru;  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

**Sergey S. Pirogov** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen — Branch of National Medical Research Radiological Center.

Contact information: pirogov@mail.ru;  
125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy passage, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

**Elena A. Poluektova** — Dr. Sci. (Med.), Professor of 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;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

**Diana E. Rumyantseva** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Gastroenterology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

**Rafik G. Sayfutdinov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital and Outpatient Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, Kazan, Mushtari str., 11.

**Olga A. Storonova** — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova\_o\_a@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Yury P. Uspenskiy** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

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>

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

Контактная информация: ngma@bk.ru;  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

**Пирогов Сергей Сергеевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pirogov@mail.ru;  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 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>

**Румянцева Диана Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

**Сайфутдинов Рафик Глимзянович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru;  
420012, г. Казань, ул. Муштари, 11.

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

Контактная информация: storonova\_o\_a@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Успенский Юрий Павлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;  
191014, Saint Petersburg, Liteyny ave., 56.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

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

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

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

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

**Arkadiy A. Sheptulin** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, 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>

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;  
191014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 56.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

**Хлынов Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; 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, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

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

**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: 23.08.2024 Accepted: 27.09.2024 Published: 30.10.2024  
Поступила: 23.08.2024 Принята: 27.09.2024 Опубликована: 30.10.2024