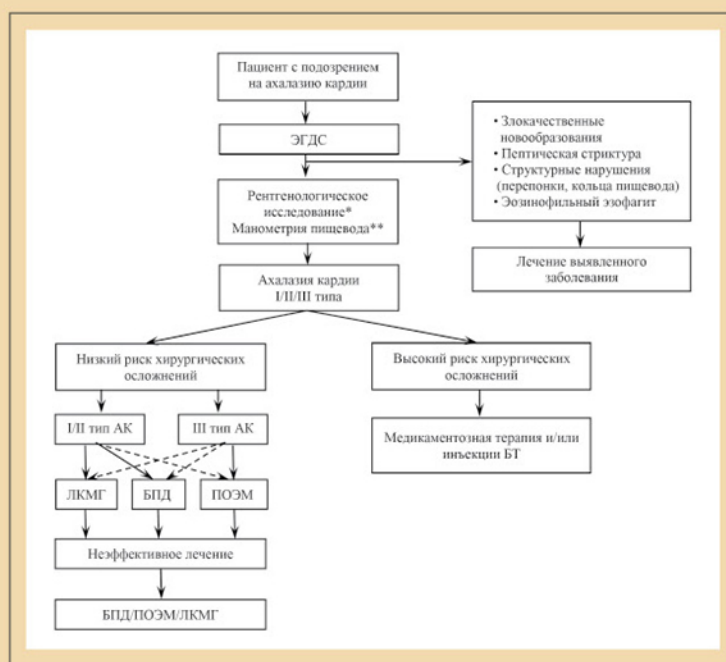




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Алгоритм действий врача при ахалазии кардии.

Пояснения на с. 120–148

Achalasia management algorithm. See pp. 120–148

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 6 • Том 34 • 2024

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

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

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

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

Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

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

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

Тираж: 2000 экз.

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

Подписано в печать: 30.12.2024

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

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

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

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

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

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

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2024

Signed to print: 30.12.2024

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

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

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

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

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

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

Editor-in-chief

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

Deputy Editors-in-chief

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

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

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

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

Executive Editor

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Обзоры

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Нагорнова К.А. Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов	7
---	---

Оригинальные исследования

Штыкалова С.В., Егорова А.А., Глотов О.С., Киселев А.В., Коган И.Ю. Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена <i>LIPA</i> у пациентов группы риска	20
Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Валуйских А.И., Валуйских Е.Ю., Светлова И.О. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	28
Корочанская Н.В., Кляритская И.Л., Серикова С.Н., Ткачев А.В., Королева М.В., Басенко М.А. Частота, диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста по данным клинической практики в Южном федеральном округе Российской Федерации	42
Игнатов И.С., Балабан В.В., Безруков Е.А., Никишина А.В., Хэ М., Царьков П.В. Результаты хирургического лечения первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы	49
Грошилин В.С., Кузнецов В.Д., Кузнецов Д.В., Погосян А.А. Возможности профилактики осложнений в хирургии кишечных стом	67

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Деева Т.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами	76
--	----

Клинические наблюдения

Хурматуллина А.Р., Охлобыстин А.В., Андросова Л.Н., Рзаев Р.Т., Тертычный А.С., Кирюхин А.П., Охлобыстина О.З., Жаркова М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Сочетание аутоиммунного панкреатита с язвенным колитом и склерозирующим холангитом у пациентки 28 лет (клиническое наблюдение)	85
Хамзачелебиоглу М., Урейн О., Аргон А., Ильхан Э., Атесчи А.М. Солитно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы (клиническое наблюдение)	94

Соглашение специалистов

Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н., Абдурахманов Д.Т., Абдулганиева Д.И., Бакулин И.Г., Буевров А.О., Воробьев С.Л., Герасимова О.А., Долгушина А.И., Журавлева М.С., Ильченко Л.Ю., Карев В.Е., Корочанская Н.В., Кляритская И.Л., Карнаухов Н.С., Лапин С.В., Ливзан М.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г., Новиков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Сказываева Е.В., Сюткин В.Е., Прашнова М.К., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов)	100
---	-----

Клинические рекомендации

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Дранкина О.М., <u>Мартынов А.И.</u> , Сторонова О.А., Годжелло Э.А., Королев М.П., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Параскевова А.В., Тарасова И.А., Федоров Е.Д., Цховребов А.Т., Шапка М.П., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Диагностика и лечение ахалазии кардии (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российского эндоскопического общества))	120
--	-----

Информация

Шептулин А.А. 30-й юбилейный Российский гастроэнтерологический конгресс и заседание Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации	149
--	-----

Contents

Reviews

- Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Nagornova K.A.*
Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated
with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs 7

Original articles

- Shtykalova S.V., Egorova A.A., Glotov O.S., Kiselev A.V., Kogan I.Yu.*
Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency
and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients 20
- Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Valuiskikh A.I., Valuyskikh E.Yu., Svetlova I.O.*
Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors
of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases 28
- Korochanskaya N.V., Klyaritskaya I.L., Serikova S.N., Tkachev A.V.,
Koroleva M.V., Basenko M.A.*
Prevalence, Diagnostics and Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth
in the Clinical Practice in Southern Federal District of the Russian Federation. 42
- Ignatov I.S., Balaban V.V., Bezrukov E.A., Nikishina A.V., He M., Tsarkov P.V.*
Outcomes of Surgical Treatment of Multiple Primary Colorectal and Prostate Cancer 49
- Groshilin V.S., Kuznetsov V.D., Kuznetsov D.V., Pogosyan A.A.*
Opportunities for Prevention of Complications in Intestinal Stoma Surgery 67

National college of gastroenterology, hepatology

- Deeva T.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.*
Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists
in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures 76

Clinical cases

- Khurmatullina A.R., Okhlobystin A.V., Androsova L.N., Rzayev R.T., Tertychnyy A.S.,
Kiryukhin A.P., Okhlobystina O.Z., Zharkova M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.*
Case Report: Combined Autoimmune Pancreatitis, Ulcerative Colitis
and Sclerosing Cholangitis in 28-y.o. Patient 85
- Hamzaçelebioğlu M., Üreyen O., Argon A., İlhan E., Ateşçi A.M.*
Case of Solid Pseudopapillary Neoplasm of Pancreas 94

Experts' agreement

- Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N.,
Abdurakhmanov D.T., Abdulganieva D.I., Bakulin I.G., Bueverov A.O., Vorobyev S.L., Gerasimova O.A.,
Dolgushina A.I., Zhuravleva M.S., Ilchenko L.Yu., Karev V.E., Korochanskaya N.V., Klyaritskaya I.L.,
Karnaukhov N.S., Lapin S.V., Livzan M.A., Maevskaya M.V., Marchenko N.V., Nekrasova T.P.,
Nikitin I.G., Novikov A.A., Saifutdinov R.G., Skazyvaeva E.V., Syutkin V.E., Prashnova M.K.,
Khaymenova T.Yu., Khomeriki S.G.*
Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement) 100

Clinical guidelines

- Ivashkin V. T., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Drapkina O.M., [Martynov A.I.], Storonova O.A.,
Godgello E.A., Korolev M.P., Lapina T.L., Pavlov P.V., Paraskevova A.V., Tarasova I.A.,
Fedorov E.D., Tskhovrebov A.T., Shapka M.P., Shestakov A.L., Yurasov A.V.*
Diagnostics and Treatment of Esophageal Achalasia (Clinical Guidelines of the Russian
Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine,
Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, RENDO Endoscopic Society). 120

Information

- Sheptulin A.A.*
The 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress and the Meeting of the Profile Commission
on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation 149



Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов*, К.А. Нагорнова

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

Цель обзора: представить актуальные данные о частоте и факторах риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и возможностях профилактики данных осложнений.

Основные положения. Частота развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне НПВП составляет 14,7–30,1 %, при этом максимальный риск отмечается в первые две недели их назначения. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, включая коксибы, ассоциируется с уменьшением риска желудочно-кишечных осложнений. Всем пациентам, которым планируется назначение НПВП, необходима диагностика *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении этой инфекции. Даже у пациентов без факторов риска желудочно-кишечных осложнений и при коротких курсах терапии может быть рассмотрен вопрос о назначении коксибов или комбинации НПВП и ингибиторов протонной помпы. Профилактика НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ является показанием для назначения омепразола и эзомепразола в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Эзомепразол обладает рядом фармакокинетических преимуществ: большая площадь под фармакокинетической кривой, способность ингибировать CYP4502C19, что обуславливает высокую эффективность терапии у быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов. Проведенные клинические исследования эзомепразола для профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ демонстрируют высокую эффективность: например, в рандомизированном исследовании на фоне 3-месячной терапии малыми дозами ацетилсалициловой кислоты риск возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе эзомепразола был в 7 раз ниже.

Заключение. Оценка факторов риска, коррекция модифицируемых факторов риска, выбор более безопасных НПВП, одновременное назначение ингибиторов протонной помпы, в том числе эзомепразола, позволяют проводить действенную профилактику НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, гастропатия, эрозия, язва, кровотечение, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Нагорнова К.А. Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-7-19>

Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov*, Kseniia A. Nagornova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present current data about the frequency and risk factors of upper gastrointestinal complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the possibilities of preventing these complications.

Key points. The incidence of gastrointestinal complications associated with NSAIDs is 14.7–30.1 %, with the maximum risk noted in the first two weeks of their administration. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is associated with a reduced risk of gastrointestinal complications. All patients who are going to receive NSAIDs should be diagnosed with *H. pylori* and treated with eradication therapy if this infection is detected. Even in patients without

risk factors for gastrointestinal complications and with short courses of therapy, coxibs or a combination of NSAIDs and proton pump inhibitors may be considered. Prevention of NSAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract is an indication for the appointment of omeprazole and esomeprazole in accordance with the instructions for medical use. Esomeprazole has a number of pharmacokinetic advantages — a large area under the pharmacokinetic curve, the ability to inhibit CYP450C19, which determines the high efficiency of therapy in fast and ultrafast metabolizers. Previous clinical studies of esomeprazole for the prevention of NSAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract demonstrate high efficacy. In the randomized OBERON study the risk of gastric and duodenal ulcers after 3 months of low-dose acetylsalicylic acid treatment in the esomeprazole group was 7 times lower.

Conclusion. Assessment of risk factors, correction of modifiable risk factors, selection of safer NSAIDs and simultaneous administration of proton pump inhibitors (including esomeprazole) are effective prevention of NSAID-associated upper gastrointestinal lesions.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, gastropathy, erosion, ulceration, bleeding, proton pump inhibitors, esomeprazole

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

For citation: Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Nagornova K.A. Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-7-19>

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются для купирования боли, воспаления и контроля лихорадки. Популярность НПВП в клинической практике обусловлена предсказуемым быстрым эффектом, возможностью применения различных препаратов и режимов дозирования («по требованию», курсами или постоянно в качестве базисного препарата), ценовой доступностью, безрецептурным отпуском некоторых наименований [1–3].

В мире ежедневно принимают НПВП около 30 млн человек [1–3]. Следует отметить, что значительная часть пациентов применяет НПВП самостоятельно, без назначения врача, в том числе в дозах, превышающих максимальные суточные. Согласно анализу потребления НПВП в Российской Федерации пациентами ревматологического профиля самыми часто назначаемыми препаратами были нимесулид, кеторолак, мелоксикам, диклофенак, ацеклофенак и лорноксикам в терапевтических дозах в среднем на протяжении 10 месяцев. Кроме того, 16 % пациентов одновременно с пероральным приемом НПВП самостоятельно использовали внутримышечные инъекции, нередко превышая рекомендованную длительность парентерального введения [4].

НПВП могут вызывать препарат-специфические побочные эффекты: аллергические, гепатотоксические, нефротоксические и кардиотоксические. Однако наиболее значимыми в клинической практике являются класс-специфичные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). НПВП-ассоциированные поражения ЖКТ в ряде случаев протекают бессимптомно или выявляются при лабораторно-инструментальных исследованиях. Независимо от варианта клинической манифестации побочного действия применение НПВП ассоциировано с риском фатальных желудочно-кишечных кровотечений [5].

Цель обзора. Представить актуальные данные о частоте и факторах риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, и возможностях профилактики данных осложнений.

НПВП в клинической практике

Механизм действия НПВП основан на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2, принимающего участие в синтезе простагландинов (ПГ) в очаге воспаления. При этом НПВП также ингибируют и ЦОГ-1.

ЦОГ-1 (конститутивная, облигатная форма) присутствует в тканях и отвечает за постоянный синтез простаноидов (ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, ПГD₂, 15d-ПГJ₂, простаглицлин ПGI₂, тромбосан A₂). Простаноиды выступают в роли короткоживущих «тканевых гормонов», регулирующих многие физиологические функции [6–8]. Возникающие эффекты определяются местом расположения рецепторов к ПГ [6, 7]. Например, воздействие ПГЕ₂ на рецептор EP₃ эпителиальных клеток желудка вызывает усиление выработки слизи и бикарбонатов, а активация данного рецептора, находящегося на париетальных клетках желудка, приводит к уменьшению выработки соляной кислоты, что обеспечивает комплексный гастропротективный эффект [7, 8].

ЦОГ-2 — индуцибельный фермент, появление которого определяется механической травмой клетки или воздействием провоспалительных стимулов (в особенности фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, интерлейкина 1 и 6). Активность ЦОГ-2 обеспечивает образование большого количества ПГЕ₂ и других простаноидов, отвечающих за развитие и поддержание воспалительной реакции [8–10].

Провоспалительные и конституциональные простаноиды идентичны по структуре. Однако

синтетазы, определяющие образование конкретных биологически активных веществ в норме и в условиях воспаления, различаются. Так, конституциональный синтез ПГЕ₂ осуществляет синтетаза-1. В условиях воспаления активируется синтетаза-2, также реализующая синтез ПГЕ₂, но в больших количествах. Кроме того, отмечается экспрессия рецепторов, взаимодействие с которыми обеспечивает развитие провоспалительных биологических эффектов простаноидов в очаге воспаления. Эти рецепторы также отличаются от конституциональных по своей структуре. Активный синтез ПГ под влиянием ЦОГ-2 обуславливает боль, лихорадку, воспаление с привлечением в очаг повреждения нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов [8, 9, 11].

Если исходить из механизма действия НПВП, становится понятным, что «мишенью» для реализации противовоспалительных эффектов этих препаратов является именно ЦОГ-2. Возникновение же побочных явлений со стороны ЖКТ вызвано, в большей степени, блокадой ЦОГ-1 [8]. Разные представители данной фармакологической группы имеют различное сродство к конститутивной (ЦОГ-1) и индуцибельной (ЦОГ-2) формам фермента.

Существует несколько классификаций НПВП, основанных на химической структуре, однако с практической точки зрения больший интерес представляет разделение данных препаратов по селективности воздействия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ряд авторов подразделяет НПВП на селективные (с-НПВП), относя к ним только «коксибы» (от аббревиатуры «COX-2 inhibitor») и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют оба изофермента (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), тем самым усиливая повреждающее действие внешних агрессивных факторов на слизистую ЖКТ [1–3]. Российские эксперты относят к с-НПВП мелоксикам, нимесулид и коксибы. Остальные представители НПВП относятся к н-НПВП [2, 3, 12]. Детальная классификация НПВП по степени селективности представлена в таблице 1.

Соотношение степени ингибирования ЦОГ-1 к ЦОГ-2 определяет потенциальную токсичность НПВП, включая более частые побочные эффекты со стороны ЖКТ. Для нимесулида эта величина составляет 0,22; для мелоксикама — 0,33; диклофенака — 2,2; пироксикама — 33; индометацина — 107 [1, 2]. ЦОГ-2-селективные препараты меньше повреждают верхние отделы ЖКТ.

Основными показаниями для применения НПВП являются заболевания опорно-двигательного аппарата, включая ревматоидный, псориазический, аксиальный спондилоартрит, остеоартрит, подагрический артрит, бурсит, тендовагинит, сопровождающиеся хронической болью и воспалением. При этом НПВП назначают в разнообразных клинических ситуациях и как средства симптоматической терапии, купирующие боль, лихорадку и воспаление, а также как базисную патогенетическую терапию для уменьшения прогрессирования заболевания в группе спондилоартритов. НПВП могут быть использованы в качестве патогенетической, то есть способствующей замедлению прогрессирования заболевания, терапии у пациентов со спондилоартритами. В ряде исследований было продемонстрировано, что непрерывное, длительное (в течение 2 лет) использование с-НПВП приводит к уменьшению прогрессирования структурных изменений позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом [13–15].

Выраженный анальгетический эффект НПВП способствует их применению не только при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, но и при болевом синдроме различной локализации: головная (в т. ч. мигренозная), зубная боль, люмбаго, ишиалгия, невралгия, радикулопатия, болевой синдром при онкологических заболеваниях, посттравматический и послеоперационный болевой синдромы. Согласно международным стандартам НПВП являются препаратами первой линии при лечении первичной дисменореи, превосходя по эффективности группу спазмолитиков [16, 17]. Данные систематических обзоров демонстрируют

Таблица 1. Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ

Table 1. Classification of NSAIDs by selectivity for COX

Селективность в отношении ЦОГ-1 или ЦОГ-2 <i>Selectivity for COX-1 or COX-2</i>	Лекарственные препараты <i>Drug preparations</i>
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 <i>Pronounced selectivity for COX-1</i>	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам <i>Acetylsalicylic acid, indomethacin, ketoprofen, piroxicam</i>
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1 <i>Moderate selectivity for COX-1</i>	Диклофенак, ибупрофен, напроксен <i>Diclofenac, ibuprofen, naproxen</i>
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 <i>Approximately equivalent inhibition of COX-1 and COX-2</i>	Лорноксикам <i>Lornoxicam</i>
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2 <i>Moderate selectivity for COX-2</i>	Этодолак, мелоксикам, нимесулид <i>Etodolac, meloxicam, nimesulide</i>
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2 <i>Pronounced selectivity for COX-2</i>	Целекоксиб, эторикоксиб <i>Celecoxib, etoricoxib</i>

высокую эффективность ибупрофена и напроксена по сравнению с другими НПВП в лечении первичной дисменореи [18–20].

При инфекционно-воспалительных заболеваниях ротоглотки и верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, отит, острые респираторные вирусные заболевания) НПВП в составе комплексной терапии уменьшают выраженность воспаления [1–3].

Согласно данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) обезболивающая эффективность различных НПВП (с-НПВП и н-НПВП) в средних и высоких терапевтических дозах при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата практически одинакова [17, 18]. Однако в ряде работ было показано, что у пациентов с выраженным болевым синдромом в отделениях анестезиологии и неврологии лорноксикам по силе противовоспалительного и обезболивающего действия превосходил индометацин, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, напроксен и трамадол, приближаясь по выраженности обезболивания к опиоидным анальгетикам [21–23].

При некоторых ревматологических заболеваниях выявлены различия в эффективности применения с-НПВП и н-НПВП. Так, по данным D. van der Heijde et al., эторикоксиб в дозе 90 мг/сут оказался более эффективным по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут у пациентов с аксиальным спондилоартритом, что выразилось в достоверном уменьшении боли в спине, улучшении функциональной активности позвоночника [24].

Обезболивающий и противовоспалительный эффекты НПВП являются дозозависимыми. Это подтверждают, в частности, данные метаанализа 10 РКИ ($n = 1785$), в которых оценивалось действие цефекоксиба в дозировках 200 и 400 мг при однократном приеме для купирования острой боли. Авторы продемонстрировали, что при увеличении дозы препарата отмечено более быстрое достижение обезболивающего и противовоспалительного эффектов (индекс NNT (number needed to treat — количество пациентов, которых следует лечить для достижения эффекта у одного больного) уменьшился более чем в 2 раза от исходного уровня) [25]. В метаанализе 76 РКИ ($n = 58\,451$) было показано, что применение более высоких доз диклофенака, напроксена и эторикоксиба повышало степень обезболивания при остеоартрите [26].

В клинической практике выбор НПВП определяется не только выраженностью основных терапевтических эффектов, но и риском неблагоприятного влияния на ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, почки, что особенно актуально у коморбидных пациентов.

Побочные эффекты НПВП

Нежелательные явления на фоне приема НПВП могут проявляться как диспепсией, изжогой и абдоминальным дискомфортом (40–60 % пациентов),

так и более серьезными, угрожающими осложнениями: гастроинтестинальными язвами, кровотечениями, перфорациями, стриктурами и кишечной непроходимостью [2, 3, 27]. Частота развития осложнений со стороны ЖКТ, по данным разных авторов, составляет 14,7–30,1 % [1, 3, 28]. Согласно эндоскопическим исследованиям у 5,3–30 % пациентов, регулярно принимающих НПВП, развиваются бессимптомные язвы, чаще в антральном отделе желудка. Ежегодная частота серьезных осложнений (перфорация, кровотечение и непроходимость) составляет от 1 до 1,5 %. Максимальный риск развития НПВП-гастропатии отмечается в первые две недели приема препарата [1–4, 7, 29].

Некоторые исследования демонстрируют, что прием НПВП ассоциирован с риском развития не только желудочно-кишечных, но и сердечно-сосудистых и почечных осложнений. При назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярные риски, особенно у коморбидных возрастных пациентов. Так, в крупном метаанализе CNT (754 РКИ, более 230 000 пациентов) риск серьезных сосудистых осложнений (несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или сосудистая смерть) увеличивался при применении диклофенака, ибупрофена и с-НПВП (коксибов). Применение напроксена, напротив, не было связано с повышенным риском серьезных сосудистых осложнений. Следует отметить, что во всех РКИ использовали стандартные дозы НПВП [30]. В целом, различные масштабные РКИ демонстрируют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме любых НПВП, который напрямую коррелирует с дозой НПВП [1, 3, 7, 26].

Механизм негативного влияния НПВП на ЖКТ связан с блокадой фермента ЦОГ-1. Снижение защитных факторов слизистой оболочки приводит к ее повреждению внешними факторами агрессии: соляной кислотой в верхних отделах ЖКТ, содержимым кишечника в тонкой и толстой кишках. Значимая роль в этом процессе отводится и бактериальной флоре, включая *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [31–33]. Механизм поражения пищевода на фоне применения НПВП в основном связан с опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию желудочного рефлюксата [34].

Проведено множество исследований, оценивающих негативное влияние НПВП на различные отделы ЖКТ.

В 2012 г. в систематическом обзоре и метаанализе наблюдательных исследований (проект SOS) была продемонстрирована вариабельность риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании в клинической практике различных НПВП. Минимальный относительный риск был у ацеклофенака, цефекоксиба и ибупрофена; средний — у диклофенака, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена; высокий — у теноксикама,

напроксена, индометацина; очень высокий — у пироксикама, кеторолака [35]. В другом исследовании индометацин, диклофенак и напроксен показали статистически более значимый высокий риск кровотечений, чем ибупрофен [36].

Исходя из понимания механизмов развития осложнений со стороны ЖКТ, связанных с блокадой ЦОГ-1, было сделано логичное заключение о возможности более широкого применения с-НПВП как более безопасных по сравнению с н-НПВП. Действительно, существует ряд исследований, демонстрирующих большую эффективность и безопасность нимесулида в сравнении с напроксеном [37] и другими н-НПВП [4, 12, 38] у пациентов ревматологического профиля. Другие авторы показывают большую безопасность мелоксикама для ЖКТ в сравнении с н-НПВП [42].

Низкий риск серьезных ЖКТ-осложнений отмечается при применении коксибов (высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2), что подтверждается двумя масштабными РКИ — CLASS и SUCCESS-1 [39, 40]. В исследовании CLASS применение высоких доз целекоксиба (800 мг в сутки) в течение 6 месяцев ассоциировалось со снижением риска осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком и ибупрофеном в стандартных терапевтических дозах (150 и 2400 мг в сутки соответственно), однако различия были недостоверны. Авторы связывали это с тем, что в 20 % случаев пациенты дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту, что повышало риск развития осложнений со стороны ЖКТ в группе целекоксиба [39]. В исследовании SUCCESS-1 оценены уже стандартные суточные дозы целекоксиба (200 и 400 мг), диклофенака (100 мг) и напроксена (1000 мг) в течение трех месяцев. Применение целекоксиба ассоциировано с достоверно более низким риском гастроэнтерологических осложнений по сравнению с диклофенаком и напроксеном [40].

Полученные положительные данные в отношении целекоксиба не распространяются на эторикоксиб. Так, в исследовании MEDAL, где основной целью была оценка влияния этого препарата на риски развития сердечно-сосудистых катастроф, было обнаружено, что частота кровотечений из ЖКТ на фоне приема эторикоксиба была сопоставима с диклофенаком. Неприятным открытием также оказалась практически одинаковая частота побочных эффектов диклофенака и эторикоксиба со стороны дистальных отделов ЖКТ, в основном за счет кишечных кровотечений [41].

НПВП-ассоциированные осложнения со стороны кишечника также связаны с блокадой ЦОГ-1, что обуславливает повышение проницаемости эпителия, транслокацию бактерий через слизистую оболочку кишки, хроническое воспаление, действие агрессивного кишечного содержимого. НПВП могут оказывать и прямое повреждающее действие на слизистую оболочку кишечника [41]. Повреждение слизистой оболочки тощей

и подвздошной кишки может сопровождаться крайне скудными жалобами в виде метеоризма, иногда диареи и абдоминальной боли; при этом возможно развитие эрозий, язв и их осложнений [42]. При анализе влияния с-НПВП и н-НПВП на слизистую оболочку тонкой кишки показана большая безопасность селективных препаратов. В работе J. Goldstein et al. продемонстрирована достоверно меньшая частота повреждения слизистой оболочки тонкой кишки при приеме целекоксиба по сравнению с напроксеном [43].

Факторы риска НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ

На основании многочисленных ретроспективных и проспективных исследований были выявлены основные факторы риска эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП [44–46]:

- возраст старше 65 лет;
- курение;
- инфицированность *H. pylori*;
- наличие язвенной болезни;
- наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, печеночная недостаточность, продвинутые стадии хронической болезни почек);
- сочетанный прием НПВП с глюкокортикостероидами, антикоагулянтами, антиагрегантами, циклоспорином А и метотрексатом, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина;
- применение высоких доз НПВП;
- комбинация нескольких НПВП;
- длительный курс лечения НПВП.

Одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска НПВП-ассоциированных поражений желудка является инфекция *H. pylori*. Применение НПВП на фоне инфекции *H. pylori* увеличивает риск эрозивно-язвенного поражения и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с язвенной болезнью японского общества гастроэнтерологов пациентам с хеликобактерной инфекцией, которым планируется назначение НПВП, показана эрадикационная терапия [47]. В метаанализе от 2012 г. эффективность эрадикационной терапии для предотвращения эрозивно-язвенного поражения ЖКТ была наиболее выражена у пациентов, еще не получавших НПВП, а также у представителей азиатской расы [48].

Следует отметить, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) на фоне НПВП обладает большим протективным потенциалом по сравнению с эрадикационной терапией [49].

Профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ

Для профилактики и лечения поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, возникающих на фоне применения ингибиторов ЦОГ,

потенциально эффективными могут быть различные группы фармакологических средств: антациды, гастропротекторы, H₂-гистаминоблокаторы, ИПП и калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями ИПП — базисные средства профилактики и лечения большинства кислотозависимых заболеваний [50, 51]. Результаты клинических исследований демонстрируют преимущество ИПП в плане эффективности и безопасности перед другими группами препаратов и у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями [52, 53]. В зарубежных рекомендациях альтернативой ИПП является новый класс препаратов — калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты [47]. В ряде исследований была продемонстрирована высокая эффективность вонопразана, однако данное лекарственное средство на территории РФ пока недоступно [54, 55].

Подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий представлены в отечественных и зарубежных публикациях. В отечественной клинической практике активно используется алгоритм из клинических рекомендаций «Рациональное применение НПВП в клинической практике» от 2015 г. Согласно данному алгоритму пациенты, которым планируется назначение НПВП, подразделяются на группы риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ, что определяет необходимость назначения гастропротективной терапии (табл. 2) [3].

При этом документ японского общества гастроэнтерологов «Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease» (2020 г.),

затрагивающий вопросы профилактики и лечения НПВП-гастропатий, предлагает иной алгоритм, предполагающий терапию «прикрытия» антисекреторными препаратами во всех случаях, за исключением приема коксибов при отсутствии факторов риска осложнений [47] (рис. 1).

Согласно действующим японским рекомендациям даже пациентам, не получающим малые дозы ацетилсалициловой кислоты и не имеющим язвенного анамнеза, могут быть назначены коксибы или НПВП в комбинации с ИПП. Сопутствующая терапия ИПП рекомендована возрастным пациентам; пациентам, имеющим серьезные сопутствующие заболевания; пациентам, принимающим большие дозы НПВП, получающим параллельно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые антитромботические препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды.

В серии работ описана целесообразность назначения ИПП пациентам, получавшим НПВП более трех месяцев [56, 57]. У пациентов, получающих малые дозы ацетилсалициловой кислоты, имеющих язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, осложнившееся кровотечением, вариантом выбора является комбинированное применение коксибов и ИПП. В случае если язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в прошлом не сопровождалась кровотечением, в клинической практике могут быть использована комбинация НПВП или коксиба с ИПП [58].

Лечение НПВП-индуцированного язвенного поражения верхних отделов ЖКТ подразумевает отмену ингибиторов ЦОГ и назначение фармакологического лечения; в случае если отмена НПВП

Таблица 2. Факторы риска осложнений со стороны ЖКТ на фоне терапии НПВП и варианты выбора терапии

Table 2. Risk factors for gastrointestinal complications during NSAID therapy and treatment options

	Низкий риск <i>Low risk</i>	Умеренный риск <i>Moderate risk</i>	Высокий риск <i>High risk</i>
Факторы риска <i>Risk factors</i>	—	Возраст старше 65 лет <i>Age over 65</i> Диспепсия <i>Dyspepsia</i> Курение <i>Smoking</i> Прием глюкокортикостероидов <i>Taking glucocorticosteroids</i> Инфицирование <i>H. pylori</i> <i>H. pylori infection</i>	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) <i>History of ulcers (including ulcers complicated by bleeding or perforation)</i> Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе <i>History of gastrointestinal bleeding or perforation</i> Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты <i>Taking low doses of acetylsalicylic acid</i>
Терапия <i>Therapy</i>	Любые НПВП <i>Any NSAIDs</i>	н-НПВП + ИПП, с-НПВП <i>non-selective NSAIDs + PPIs, selective NSAIDs</i>	Коксибы + ИПП <i>Coxibs + PPIs</i>

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, н-НПВП — неселективные НПВП, с-НПВП — селективные НПВП, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Note: NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs — proton pump inhibitors.

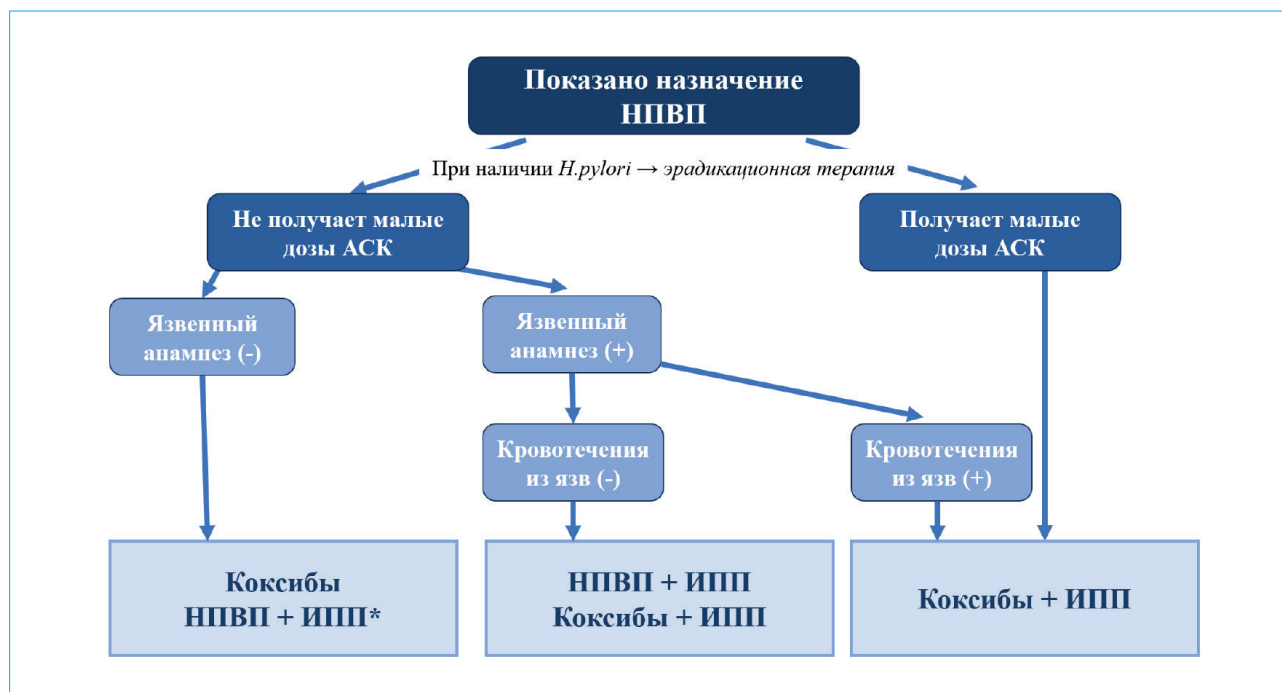


Рисунок 1. Алгоритмы выбора препаратов у пациентов, которым планируется назначение НПВП (по [47]): НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИПП — ингибиторы протонной помпы, * — предпочтительно у пациентов старше 65 лет; имеющих серьезные сопутствующие заболевания; находящихся на больших дозах НПВП, получающих параллельно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые анти тромботические препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды

Figure 1. Algorithms for selecting drugs in patients who are planned to be prescribed NSAIDs (according to [47]): НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, АСК — acetylsalicylic acid, ИПП — proton pump inhibitors, * — preferably in patients over 65 years of age; with serious concomitant diseases; on high doses of NSAIDs, receiving low doses of acetylsalicylic acid, any antithrombotic drugs, bisphosphonates, glucocorticosteroids in parallel with NSAIDs

невозможна, параллельное применение ИПП. В ряде исследований продолжительность кислотосупрессивной терапии у пациентов с НПВП-индуцированным эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ составляла 8 недель [59, 60].

Таким образом, согласно отечественным и зарубежным публикациям базисными препаратами для профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ являются ингибиторы протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ

Появление класса препаратов ИПП стало возможным после открытия А. Ganser и J. Forte в 1973 г. H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы) — фермента, потребляющего энергию молекул АТФ и ответственного за закисление желудочного сока. Снижение pH в желудке до уровня 1–2 достигается за счет создания миллионкратного градиента протонов на мембране париетальной клетки — наибольшего градиента концентраций ионов в тканях млекопитающих. С момента своего открытия структура и функция H^+/K^+ -АТФазы находятся

в центре интереса исследователей, поскольку протонная помпа стала основной мишенью для препаратов, направленных на лечение кислотозависимых заболеваний [61].

В 1975 г. первой экспериментальной молекулой, блокирующей протонную помпу, стал тимопразол. В 1979 г. был зарегистрирован первый ИПП, производное тимопразола — омепразол. Молекула омепразола, являясь пролекарством и слабым основанием, селективно накапливается и активируется за счет протонирования в условиях низкого pH в секреторных каналах париетальных клеток желудка. После протонирования и ряда структурных изменений активные формы омепразола (сульфенамид, сульфеновая кислота) теряют возможность проходить через биомембраны (катионная ловушка). Сульфенамид и сульфеновая кислота необратимо связываются с цистеиновыми остатками активной H^+/K^+ -АТФазы, блокируя протонный насос, вследствие чего снижается стимулированная и базальная секреция соляной кислоты [62].

В последующие десятилетия на фармакологическом рынке были зарегистрированы другие представители класса ИПП: лансопразол, пантопразол и рабепразол. Данные молекулы имеют ряд

фармакокинетических и фармакодинамических отличий, а также вариабельную клиническую эффективность. Следующим после открытия класса ИПП важнейшим этапом стала регистрация в 2001 г. левовращающего стереоизомера омепразола — эзомепразола [62].

Стереоизомерами занимается отдельная дисциплина — стереохимия, раздел химии, изучающий влияние пространственного строения молекул на химические свойства (статическая стереохимия) и характеристики химических реакций (динамическая стереохимия) [63]. Омепразол представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающих изомеров в равной пропорции. Проведенные доклинические исследования продемонстрировали, что молекулы омепразола метаболизируются через цитохром P₄₅₀ (CYP) 2C19 с образованием гидрокси- и 5-О-десметиловых метаболитов и изофермент CYP3A4 с образованием сульфона. При этом активность данных изоферментов по отношению к лево- и правовращающим изомерам различна (стереоселективный метаболизм). В лабораторных условиях было продемонстрировано, что клиренс (объем плазмы крови, очищающийся от вещества за единицу времени) метаболитов эзомепразола в три раза меньше клиренса метаболитов правовращающего стереоизомера омепразола [64].

Дальнейшие исследования *in vivo* подтвердили более низкий клиренс левовращающего изомера омепразола, что обуславливает большую площадь под фармакокинетической кривой (AUC — area under curve) по сравнению с рацематом или правовращающим (R) изомером [64].

Фармакокинетические преимущества левовращающего изомера перед рацемической смесью омепразола максимально выражены у быстрых метаболизаторов по CYP2C19, а также при длительном применении. Значимые фармакокинетические преимущества именно у быстрых метаболизаторов объясняются тем, что молекулы эзомепразола обладают способностью ингибировать CYP2C19. При замедлении CYP2C19 у быстрого метаболизатора интенсивность функционирования фермента начинает соответствовать генотипу медленного метаболизатора. Выраженность ингибирования CYP2C19 нарастает с каждым последующим приемом левовращающего изомера омепразола. Ферментативная активность CYP2C19 восстанавливается постепенно примерно через 3–4 дня после прекращения приема эзомепразола [65].

Выявленная особенность влияния эзомепразола на ферментативную активность CYP2C19 видится крайне важной, учитывая, что значимое количество отечественных пациентов являются нормальными, ультрабыстрыми и быстрыми метаболизаторами, что обуславливает снижение эффективности стандартных схем кислотосупрессивной терапии. В отечественном исследовании продемонстрировано, что 10 % пациентов, которым планировалось проведение эрадикационной терапии, имели

генотип 17*17* (ультрабыстрые метаболизаторы), и 29 % имели генотип 1*17* (быстрые метаболизаторы) [66].

Согласно клиническим рекомендациям по фармакогенетике ИПП эффективность эзомепразола не зависит от генотипа по CYP2C19 и одинаково предсказуема у быстрых и медленных метаболизаторов, что не требует коррекции дозы [67].

В настоящее время молекула эзомепразола имеет значимую доказательную базу по показанию профилактики и лечения НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ.

В работе J.M. Scheiman et al. приняли участие 400 пациентов, которые были случайным образом распределены в группы «с-НПВП и плацебо» и «с-НПВП и эзомепразол 20 мг». Язвенное поражение желудка в течение 6-месячной терапии развилось у 16,5 % пациентов из группы «плацебо» и лишь у 0,9 % из группы «эзомепразол» [68]. В рандомизированном клиническом исследовании OBERON наблюдались 2426 пациентов, получавшие ацетилсалициловую кислоту в дозировке 75–325 мг. Пациенты также были рандомизированы в группы получавших ацетилсалициловую кислоту и плацебо и ацетилсалициловую кислоту в сочетании с эзомепразолом 20 мг. На фоне 3-месячной терапии риск возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе принимавших эзомепразол был в 7 раз ниже [69]. В одноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании принял участие 441 пациент, поступивший в стационар по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне терапии н-НПВП по поводу артрита. Пациенты включались в исследование после заживления язвенного дефекта и отрицательного теста на *H. pylori*. Всем пациентам был назначен цефекоксид 400 мг в сутки, 137 человек получали сопутствующую терапию эзомепразолом 20 мг 2 раза в день, 136 пациентов — плацебо в течение 12 месяцев. Рецидив язвенного кровотечения отмечался у 8,9 % пациентов из группы плацебо и ни у одного пациента из группы эзомепразола [70].

В настоящее время, согласно инструкциям к зарегистрированным на территории Российской Федерации ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, декслансопразол), только для молекул омепразола и эзомепразола имеется официальное показание «профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска». В официальной инструкции к эзомепразолу указана возможность применения препарата в дозировке 20 или 40 мг 1 раз в сутки по данному показанию [71].

Учитывая частую необходимость длительной кислотосупрессивной терапии на фоне терапии НПВП, актуальным является вопрос безопасности ИПП. В документе американской гастроэнтерологической ассоциации, посвященном депрескрайбину

(отмене) ИПП, указано, что длительная кислотосупрессивная терапия необходима пациентам с тяжелым эрозивным эзофагитом, язвой пищевода или пептической стриктурой, пищеводом Барретта, эозинофильным эзофагитом, идиопатическим легочным фиброзом, реальным риском желудочно-кишечных кровотечений [72].

Учитывая, что пациентам с ГЭРБ часто необходима длительная терапия ИПП, последние клинические рекомендации американского колледжа гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ содержат главу, посвященную вопросам безопасности. В соответствии с принципами доказательной медицины эксперты формулируют следующую консолидированную позицию. Исследования, выявившие повышенные риски нежелательных лекарственных реакций при долгосрочном применении ИПП (пневмония, рак желудка, переломы костей, нефропатия, дефицит некоторых витаминов и минералов, инфаркты, инсульты, деменция), имеют значимые методологические недостатки, что не позволяет установить причинно-следственную связь между применением ИПП и нежелательной реакцией. Более качественные с методологической точки зрения исследования показали, что ИПП значимо не увеличивают риск каждого из перечисленных состояний, кроме острых кишечных инфекций и инфекции *C. difficile*. При этом польза от ИПП значимо превосходит потенциальные риски нежелательных лекарственных реакций на фоне их применения [73].

Безопасность длительного приема эзомепразола была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании LOTUS, в котором приняли участие пациенты с ГЭРБ и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы: 288 пациентов перенесли лапароскопическую фундопликацию, 266 человек в течение 5 лет получали эзомепразол. Два способа лечения характеризовались одинаковой эффективностью, при этом на фоне пятилетнего приема эзомепразола не возникло каких-либо значимых побочных явлений, включая изменение лабораторных показателей: уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы, кальция, гомоцистеина, гастрин, витамина B₁₂ и хромогранина A [74].

Заключение

Активное применение НПВП, ассоциированное с повышенным риском различных осложнений, наиболее частыми из которых являются гастроэнтерологические проблемы, диктует необходимость управления рисками НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ. Данный подход подразумевает выявление факторов риска осложнений, коррекцию модифицируемых факторов риска (эрадикация *H. pylori*), дифференцированный выбор НПВП, определение необходимости применения ИПП.

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что риски осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема коксибов соотносятся с рисками, возникающими на фоне применения других НПВП. Последние зарубежные рекомендации указывают на возможность стартового назначения комбинации НПВП и ИПП или монотерапии коксибами у пациентов без факторов риска желудочно-кишечных осложнений. Данная тенденция может объясняться тем, что риски возникновения желудочно-кишечных осложнений на фоне применения НПВП превосходят потенциальные риски при применении ИПП. С клинической точки зрения наиболее целесообразно использование прикрытия ИПП у пациентов старших возрастных групп; при серьезных сопутствующих заболеваниях; при назначении больших доз НПВП; у пациентов, получающих одновременно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые антиагрегационные препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды. Учитывая, что гастроэнтерологические побочные эффекты наиболее часто возникают в первые две недели терапии, целесообразным видится назначение ИПП и на фоне непродолжительного применения НПВП.

В соответствии с имеющейся доказательной базой и инструкциями к зарегистрированным лекарственным препаратам официальное показание по профилактике язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП, актуально лишь для препаратов омепразола и эзомепразола.

Литература / References

1. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;6-4:687–96. [Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Berdnikova N.G. Rational use of NSAIDs — the balance of efficacy and safety (literature review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;6-4:687–96. (In Russ.)].
2. Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *РМЖ*. 2020;6:2–9. [Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *RMJ*. 2020;6:2–9. (In Russ.)].
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
4. Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологиче-

- скими заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9):11–6. [Tarasova L.V., Bashkova I.B., Busalaeva E.I. NSAID-associated risks in patients with rheumatological diseases: Analysis of medical prescriptions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):11–6. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16
5. Moore N., Duong M., Gulmez S.E., Blin P., Droz C. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie*. 2019;74(2):271–7. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.002
 6. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986–1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
 7. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс — на безопасность. *РМЖ*. 2017;13:979–85. [Dovgan E.V. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The course is on safety. *RMJ*. 2017;13:979–85. (In Russ.)].
 8. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология*. 2016;10(4):73–86. [Karateev A.E., Alejnikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73–86 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
 9. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nat Chem Biol*. 2010;6(6):401–2. DOI: 10.1038/nchembio.375
 10. Harizi H. Epigenetic regulations of inflammatory cyclooxygenase-derived prostanoids: Molecular basis and pathophysiological consequences. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:841097. DOI: 10.1155/2015/841097
 11. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):639–49.
 12. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист*. 2020;14(1–2):91–9. [Shostak N.A., Klimentenko A.A., Demidova N.A., Anichkov D.A. Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Analysis of the last years data. *The Clinician*. 2020;14(1–2):91–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99
 13. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1623–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201370
 14. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1616–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201252
 15. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):346–50. [Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):346–50. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-346-350
 16. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2018;7:23–6. [Buralkina N.A., Katkova A.S., Kiseleva I.A. Dysmenorrhea: Pathogenetic justification of pharmacotherapy. *Medical Council*. 2018;7:23–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26
 17. Debski R., Niemiec T., Mazurek M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea — protocol DOROTA. *Ginekol. Pol*. 2007;78(12):933–8.
 18. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3
 19. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918770320. DOI: 10.1177/1744806918770320
 20. Nie W., Xu P., Hao C., Chen Y., Yin Y., Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e19881. DOI: 10.1097/MD.00000000000019881
 21. Mowafi H.A., Elmakarim E.A., Ismail S., Al-Mahdy M., El-Saflani A.E., Elsaid A.S. Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesic after lower abdominal surgery: A randomized controlled trial. *World J Surg*. 2012;36(9):2039–44. DOI: 10.1007/s00268-012-1649-2
 22. Попов В.В., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ежова Е.А., Белостоцкий А.В., Буланова Н.А. Исследование эффективности и безопасности воспроизведенного препарата лорноксикам у пациентов с острой люмбаго-алгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):42–9. [Popov V.V., Gildeeva G.N., Butuzova D.V., Ezhova E.A., Belostotskiy A.V., Bulanova N.A. A study of the efficacy and safety of lornoxicam in patients with acute sciatica. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):42–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012005142
 23. Arslan M., Cicek R., Celep B., Yilmaz H., Kalender H.U. Comparison of the analgesic effects of intravenous paracetamol and lornoxicam in postoperative pain following thyroidectomies. *Agri*. 2011;23(4):160–6. DOI: 10.5505/agri.2011.82788
 24. Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. *Современная ревматология*. 2020;14(1):108–17. [Karateev A.E. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108–17. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117
 25. Derry S., Moore R.A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004233. DOI: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
 26. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
 27. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f
 28. Chatterjee S., Dureja G.P., Kadhe G., Mane A., Phansalkar A.A., Sawan S., et al. Cross-sectional study for prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal cardiac and renal complications in India: Interim report. *Gastroenterology Res*. 2015;8(3–4):216–21. DOI: 10.14740/gr658w
 29. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):40–5. [Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirjanova V.N. Upper gastrointestinal tract endoscopic injury in patients treated with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(4):40–5. (In Russ.)].
 30. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., et al. Vascular and upper gas-

- gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
31. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
 32. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. DOI: 10.1186/ar4175
 33. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nاداتani Y., Nagami Y., et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–8. DOI: 10.1159/000452356
 34. Карамеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;3:6–11. [Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. NSAID intake and esophageal pathology: Association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease, frequency of development and risk factors for erosive esophagitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;3:6–11. (In Russ.)].
 35. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
 36. Nam Y.H., Bresinger C.M., Bilker W.B., Leonard C.E., Kasner S.E., Grosser T., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193800. DOI: 10.1371/journal.pone.0193800
 37. Krieger W., Korff K., Ehrlich J., Lehnhardt K., Maciocchi A., Moresino C., et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001;55(8):510–4.
 38. Карамеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нimesулида в реальной клинической практике. *РМЖ*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratigina E.A., Ashirova T.B. Assessment of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *RMJ*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)].
 39. Балабанцева А.П., Карамеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. *Современная ревматология*. 2018;12(4):95–100. [Bala-bantseva A.P., Karateev A.E. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
 40. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247–55. DOI: 10.1001/jama.284.10.1247
 41. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., Levy R.A., Hanrahan P.S., Bello A.E., et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med*. 2006;119(3):255–66. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
 42. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
 43. Goldstein J., Eisen G., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6
 44. Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):14–21. [Zimmerman Ya.S. Gastric injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-gastritis or NSAID-gastropathy? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):14–21. (In Russ.)].
 45. Scheiman J.M. NSAID-induced gastrointestinal injury a focused update for clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):5–10. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000432
 46. Melcarne L., Garcia-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723–33. DOI: 10.1586/17474124.2016.1142872
 47. Kamada T., Satoh K., Itoh T., Ito M., Iwamoto J., Okimoto T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303–22. DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0
 48. Tang C.L., Ye F., Liu W., Qian J., Zhang G.X. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(4):286–96. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x
 49. Chan F.K., To K.F., Wu J.C., Yung M.Y., Leung W.K., Kwok T., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07272-0
 50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Заиратьянц 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
 51. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко 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., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 52. Tricco A.C., Alateeq A., Tashkandi M., Mamdani M., Al-Omran M., Straus S.E. Histamine H2-receptor antagonists for decreasing gastrointestinal harms in adults using acetylsalicylic acid: Systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2012;6(3):e109–17.
 53. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the man-

- agement of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992;51 Suppl 1:59–67. DOI: 10.1159/000200917
54. Miwa H., Uedo N., Watari J., Mori Y., Sakurai Y., Takanami Y., et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers – results from two phase 3, noninferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):240–52. DOI: 10.1111/apt.13876
 55. Mizokami Y., Oda K., Fumao N., Nishimura A., Soen S., Kawai T., et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: Randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut*. 2018;67(6):1042–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314010
 56. Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31(Suppl 1):S54–62.
 57. Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Petrillo M., Manziona G., Montrone F., Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(1):43–7.
 58. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
 59. Agrawal N.M., Campbell D.R., Safdi M.A., Lukasik N.L., Huang B., Haber M.M. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: Results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1455–61. DOI: 10.1001/archinte.160.10.1455
 60. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J., et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNI-UM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(11):727–34. DOI: 10.1056/NEJM199803123381105
 61. Abe K., Irie K., Nakanishi H., Suzuki H., Fujiyoshi Y. Crystal structures of the gastric proton pump. *Nature*. 2018;556(7700):214–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0003-8
 62. Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Василенко Г.Ф., Василева М.К., Махортова С.А., и др. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):33–40. [Tikhonov S.V., Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Vasilenko G.F., Vasilyeva M.K., Makhortova S.A., et al. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Medical Council*. 2023;17(8):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-133
 63. Аблесимов Н.Е. Синопис химии: Справочно-учебное пособие по общей химии. Хабаровск: Изд-во ДВГУПС, 2005. [Ablesimov N.E. Synopsis of chemistry: Reference and textbook on general chemistry. Khabarovsk: DVGUPS Publ., 2005. (In Russ.)].
 64. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G., Röhs K., Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(6):411–26. DOI: 10.2165/00003088-200140060-00003
 65. Kaartinen T.J.K., Tornio A., Tapaninen T., Launianen T., Isoherranen N., Niemi M., et al. Effect of high-dose esomeprazole on CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A4 activities in humans: Evidence for substantial and long-lasting inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1254–64. DOI: 10.1002/cpt.1949
 66. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):34–40. [Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V., Bakulin I.G., Ilchishina T.A., Zagorodnikova K.A., et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(8):34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380
 67. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417–23. DOI: 10.1002/cpt.2015
 68. Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J., Vakil N., Chan F.K., Tulassay Z., et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and Cox-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701–10. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x
 69. Scheiman J.M., Herlitz J., Veldhuyzen van Zanten S.J., Lanas A., Agevall S., Naucle E.C., et al. Esomeprazole for prevention and resolution of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular protection: The OBERON trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(3):250–7. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31827cb626
 70. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double blind, randomized trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
 71. Инструкция к препарату Нексиум®. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/neksum-20051>
 72. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247
 73. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
 74. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al.; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(19):1969–77. DOI: 10.1001/jama.2011.626

Сведения об авторах

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Information about the authors

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Тихонов Сергей Викторович* — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Нагорнова Ксения Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kseniia.nagornova@yandex.ru;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Sergey V. Tikhonov* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com;

195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Kseniia A. Nagornova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: kseniia.nagornova@yandex.ru;
195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Поступила: 21.09.2024 Принята: 30.10.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 21.09.2024 Accepted: 30.10.2024 Published: 30.12.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

Natalia V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov*, Kseniia A. Nagornova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present current data about the frequency and risk factors of upper gastrointestinal complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the possibilities of preventing these complications.

Key points. The incidence of gastrointestinal complications associated with NSAIDs is 14.7–30.1 %, with the maximum risk noted in the first two weeks of their administration. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is associated with a reduced risk of gastrointestinal complications. All patients who are going to receive NSAIDs should be diagnosed with *H. pylori* and treated with eradication therapy if this infection is detected. Even in patients without risk factors for gastrointestinal complications and with short courses of therapy, coxibs or a combination of NSAIDs and proton pump inhibitors may be considered. Prevention of NSAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract is an indication for the appointment of omeprazole and esomeprazole in accordance with the instructions for medical use. Esomeprazole has a number of pharmacokinetic advantages — a large area under the pharmacokinetic curve, the ability to inhibit CYP450C19, which determines the high efficiency of therapy in fast and ultrafast metabolizers. Previous clinical studies of esomeprazole for the prevention of NSAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract demonstrate high efficacy. In the randomized OBERON study the risk of gastric and duodenal ulcers after 3 months of low-dose acetylsalicylic acid treatment in the esomeprazole group was 7 times lower.

Conclusion. Assessment of risk factors, correction of modifiable risk factors, selection of safer NSAIDs and simultaneous administration of proton pump inhibitors (including esomeprazole) are effective prevention of NSAID-associated upper gastrointestinal lesions.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, gastropathy, erosion, ulceration, bleeding, proton pump inhibitors, esomeprazole

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

For citation: Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Nagornova K.A. Risk Factors and Prevention of Upper Gastrointestinal Complications Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-7-19>

Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов*, К.А. Нагорнова

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

Цель обзора: представить актуальные данные о частоте и факторах риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и возможностях профилактики данных осложнений.

Основные положения. Частота развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне НПВП составляет 14,7–30,1 %, при этом максимальный риск отмечается в первые две недели их назначения. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, включая коксибы, ассоциируется с уменьшением риска желудочно-кишечных осложнений. Всем пациентам, которым планируется назначение НПВП, необходима диагностика *H. pylori* и эрадикационная терапия при выявлении этой инфекции. Даже у пациентов без факторов риска желудочно-кишечных осложнений и при коротких курсах терапии может быть рассмотрен вопрос о назначении коксибов или комбинации НПВП и ингибиторов протонной помпы. Профилактика НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ является показанием для назначения омепразола и эзомепразола в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Эзомепразол обладает рядом фармакокинетических преимуществ: большая площадь под фармакокинетической кривой, способность ингибировать CYP450C19, что обуславливает высокую эффективность терапии у быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов. Проведенные

клинические исследования эзомеразола для профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ демонстрируют высокую эффективность: например, в рандомизированном исследовании на фоне 3-месячной терапии малыми дозами ацетилсалициловой кислоты риск возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе эзомеразола был в 7 раз ниже.

Заключение. Оценка факторов риска, коррекция модифицируемых факторов риска, выбор более безопасных НПВП, одновременное назначение ингибиторов протонной помпы, в том числе эзомеразола, позволяют проводить действенную профилактику НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, гастропатия, эрозия, язва, кровотечение, ингибиторы протонной помпы, эзомеразол

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Нагорнова К.А. Факторы риска и профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):7–19. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-7-19>

Introduction

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for pain relief, inflammation, and fever control. The popularity of NSAIDs in clinical practice is due to the predictable rapid effect, the possibility of using various drugs and dosage regimens (“on demand”, courses or constantly as a basic drug), price availability, and over-the-counter release of some names [1–3].

About 30 million people take NSAIDs every day in the world [1–3]. It should be noted that a significant proportion of patients use NSAIDs independently without a doctor’s prescription, including in doses exceeding the maximum daily dose. According to the analysis of NSAID use in the Russian Federation by rheumatological patients, the most frequently prescribed medications were nimesulide, ketorolac, meloxicam, diclofenac, aceclofenac and lornoxicam in therapeutic doses for an average of 10 months. In addition, 16 % of patients simultaneously with oral NSAIDs independently used intramuscular injections, often exceeding the recommended duration of parenteral administration [4].

NSAIDs can cause drug-specific side effects: allergic, hepatotoxic, nephrotoxic, and cardiotoxic. However, the most significant in clinical practice are class-specific adverse events from the gastrointestinal tract (GIT). NSAID-associated lesions of the GIT in some cases are asymptomatic or detected by laboratory and instrumental studies. Regardless of the clinical manifestation of the side effect, the use of NSAIDs is associated with the risk of fatal gastrointestinal bleeding [5].

The purpose of the literature review is to present current data on the frequency and risk factors of upper gastrointestinal (GI) complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and the possibilities of preventing these complications.

NSAIDs in clinical practice

The mechanism of action of NSAIDs is based on the inhibition of the cyclooxygenase (COX) 2 enzyme, which is involved in the synthesis of prostaglandins (PG) in the inflammatory focus. NSAIDs also inhibit COX-1.

COX-1 (constitutive, obligate form) is present in tissues and is responsible for the constant synthesis of prostanoids (PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 , 15-d-PGJ_2 , prostacyclin PGI_2 , thromboxane A_2). Prostanoids act as short-lived “tissue hormones” that regulate many physiological functions [6–8]. The resulting effects are determined by the location of PG receptors [6, 7]. For example, the effect of PGE_2 on the EP_3 receptor of gastric epithelial cells causes an increase in the production of mucus and bicarbonates, and activation of this receptor located on the parietal cells of the stomach leads to a decrease in the production of hydrochloric acid, which provides a complex gastroprotective effect [7, 8].

COX-2 is an inducible enzyme appearance of which is determined by mechanical injury to the cell or exposure to pro-inflammatory stimuli (especially tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, interleukin 1 and 6). COX-2 activity provides the formation of a large amount of PGE_2 and other prostanoids responsible for the development and maintenance of the inflammatory response [8–10].

Pro-inflammatory and constitutional prostanoids are identical in structure. However, the synthetases that determine the formation of specific biologically active substances in normal and inflammatory conditions differ. Thus, the constitutional synthesis of PGE_2 is carried out by synthetase-1. Under conditions of inflammation, synthetase-2 is activated, which also implements the synthesis of PGE_2 , but in large quantities. In addition, the expression of receptors is noted, the

interaction with which ensures the development of pro-inflammatory biological effects of prostanoids in the focus of inflammation. These receptors also differ from the constitutional ones in their structure. Active PG synthesis under the influence of COX-2 causes pain, fever, and inflammation with the involvement of neutrophils, macrophages, eosinophils, basophils, and T-lymphocytes in the lesion site [8, 9, 11].

Based on the mechanism of action of NSAIDs, it becomes clear that the “target” for the implementation of the anti-inflammatory effects of these drugs is COX-2. The occurrence of side effects from GIT is caused, to a great extent, by COX-1 blockade [8]. Different representatives of this pharmacological group have different affinities for the constitutive (COX-1) and inducible (COX-2) forms of the enzyme.

There are several classifications of NSAIDs based on their chemical structure, but from a practical point of view, it is more interesting to separate these drugs according to the selectivity of exposure to COX-1 and COX-2. A number of authors divide NSAIDs into selective (s-NSAIDs), referring to them only “coxibs” (from the abbreviation “COX-2 inhibitor”) and non-selective (n-NSAIDs). The n-NSAIDs block both isoenzymes (COX-1 and COX-2) in therapeutic doses, thereby increasing the damaging effect of external aggressive factors on the gastrointestinal mucosa [1–3]. Russian experts refer to meloxicam, nimesulide and coxibs as s-NSAIDs. Other representatives of NSAIDs belong to n-NSAIDs [2, 3, 12]. A detailed classification of NSAIDs according to the degree of selectivity is presented in Table 1.

The ratio of COX-1 to COX-2 inhibition determines the potential toxicity of NSAIDs, including more frequent gastrointestinal side effects. For nimesulide, this value is 0.22; for meloxicam — 0.33; diclofenac — 2.2; piroxicam — 33;

indomethacin — 107 [1, 2]. COX-2-selective drugs less damage the upper GIT.

The main indications for the use of NSAIDs are diseases of the musculoskeletal system, including rheumatoid, psoriatic, axial spondyloarthritis, osteoarthritis, gouty arthritis, bursitis, tendovaginitis, accompanied by chronic pain and inflammation. At the same time, NSAIDs are prescribed in a variety of clinical situations and as a means of symptomatic therapy that relieves pain, fever and inflammation, as well as basic pathogenetic therapy to reduce the progression of the disease in the group of spondyloarthritis. NSAIDs can be used as a pathogenetic therapy, that is, helping to slow the progression of the disease, in patients with spondyloarthritis. A number of studies have demonstrated that continuous, long-term (for two years) use of s-NSAIDs reduces the progression of structural changes in the spine in patients with ankylosing spondylitis [13–15].

The pronounced analgesic effect of NSAIDs contributes to their use not only in diseases of the musculoskeletal system, but also in pain syndrome of various localization — headache (including migraines), toothache, lumbago, sciatica, neuralgia, radiculopathy, pain syndrome in oncological diseases, post-traumatic and postoperative pain syndrome. According to international standards, NSAIDs are first-line drugs for the treatment of primary dysmenorrhea, surpassing the group of antispasmodics in effectiveness [16, 17]. Data from systematic reviews demonstrates the high efficacy of ibuprofen and naproxen compared to other NSAIDs in the treatment of primary dysmenorrhea [18–20].

In infectious and inflammatory diseases of the oropharynx and upper respiratory tract (pharyngitis, tonsillitis, otitis media, acute respiratory viral diseases), NSAIDs in combination therapy reduce the severity of inflammation [1–3].

Table 1. Classification of NSAIDs by selectivity for COX

Таблица 1. Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ

Selectivity for COX-1 or COX-2 <i>Селективность в отношении ЦОГ-1 или ЦОГ-2</i>	Drug preparations <i>Лекарственные препараты</i>
Pronounced selectivity for COX-1 <i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Acetylsalicylic acid, indomethacin, ketoprofen, piroxicam <i>Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам</i>
Moderate selectivity for COX-1 <i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Diclofenac, ibuprofen, naproxen <i>Диклофенак, ибупрофен, напроксен</i>
Approximately equivalent inhibition of COX-1 and COX-2 <i>Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>	Lornoxicam <i>Лорноксикам</i>
Moderate selectivity for COX-2 <i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Etodolac, meloxicam, nimesulide <i>Этодолак, мелоксикам, нимесулид</i>
Expressed selectivity for COX-2 <i>Pronounced selectivity for COX-2</i>	Celecoxib, etoricoxib <i>Целекоксиб, эторикоксиб</i>

According to randomized clinical trials (RCTs), the analgesic efficacy of various NSAIDs (s-NSAIDs and n-NSAIDs) in medium and high therapeutic doses for injuries, surgeries, and diseases of the musculoskeletal system is almost the same [17, 18]. However, a number of studies have shown that in patients with severe pain syndrome in the units of anesthesiology and neurology, lornoxicam surpassed indomethacin, diclofenac, ketorolac, ketoprofen, naproxen, and tramadol in the strength of anti-inflammatory and analgesic effects, approaching the severity of pain relief to opioid analgesics [21–23].

In some rheumatological diseases, differences in the effectiveness of the use of s-NSAIDs and n-NSAIDs were revealed. Thus, according to van der D. Heijde et al., etoricoxib at a dose of 90 mg/day was more effective than naproxen at a dose of 1000 mg/day in patients with axial spondyloarthritis, which resulted in a significant reduction in back pain and an improvement in the functional activity of the spine [24].

The analgesic and anti-inflammatory effects of NSAIDs are dose dependent. This is confirmed, in particular, by the data of a meta-analysis of 10 RCTs ($n = 1785$), which evaluated the effect of celecoxib in dosages of 200 and 400 mg with a single dose for the relief of acute pain. The authors demonstrated that increasing the dose of the drug showed a faster achievement of analgesic and anti-inflammatory effects (the NNT index (number needed to treat — the number of patients who should be treated to achieve the effect in one patient) decreased more than twofold from the initial level) [25]. A meta-analysis of 76 RCTs ($n = 58,451$) showed that higher doses of diclofenac, naproxen, and etoricoxib increased the degree of pain relief in osteoarthritis [26].

In clinical practice, the choice of NSAIDs is determined not only by the severity of the main therapeutic effects, but also by the risk of adverse effects on the GIT, cardiovascular system, and kidneys, which is especially important in comorbid patients.

Side effects of NSAIDs

Adverse events associated with NSAID use may include dyspepsia, heartburn, and abdominal discomfort (40–60 % of patients), as well as more serious, threatening complications such as gastrointestinal ulcers, bleeding, perforation, strictures, and intestinal obstruction [2, 3, 27]. The incidence of gastrointestinal complications according to various authors is 14.7–30.1 % [1, 3, 28]. According to endoscopic studies, 5.3–30 % of patients who regularly take NSAIDs develop asymptomatic ulcers, more often in the antrum of the stomach.

The annual rate of serious complications (perforation, bleeding, and obstruction) ranges from 1 to 1.5 %. The maximum risk of developing NSAID gastropathy is noted in the first two weeks of taking the drug [1–4, 7, 29].

Some studies show that NSAID use is associated with the risk of developing not only gastrointestinal, but also cardiovascular and renal complications. When prescribing NSAIDs, cardiovascular risks should be considered, especially in comorbid age patients. For example, in a large CNT meta-analysis (754 RCTs, more than 230,000 patients), the risk of serious vascular complications (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or vascular death) increased with diclofenac, ibuprofen, and s-NSAIDs (coxibs) intake. In contrast, naproxen use was not associated with an increased risk of serious vascular complications. It should be noted that in all RCTs standard doses of NSAIDs were used [30]. In general, various large-scale RCTs demonstrate a high risk of cardiovascular complications when taking any NSAIDs, which is directly correlated with the dose of NSAIDs [1, 3, 7, 26].

The mechanism of the negative effect of NSAIDs on the GIT is associated with the blockade of the COX-1 enzyme. A decrease in the protective factors of the mucous membrane leads to its damage by external factors of aggression: hydrochloric acid in the upper GIT, intestinal contents in the small and large intestine. Bacterial flora, including *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), also plays a significant role in this process [31–33]. The mechanism of esophageal damage associated with NSAID use is mainly associated with an indirect decrease in the effectiveness of protective antireflux mechanisms and the resistance of esophageal mucosa to the damaging effect of gastric reflux [34].

Many studies have been conducted evaluating the negative impact of NSAIDs on various parts of GIT.

In 2012, a systematic review and meta-analysis of observational studies (SOS project) demonstrated the variability of the risk of upper gastrointestinal complications when using various NSAIDs in clinical practice. Aceclofenac, celecoxib, and ibuprofen had minimal relative risk; diclofenac, meloxicam, nimesulide, and ketoprofen had moderate relative risk; tenoxicam, naproxen, and indomethacin had high relative risk; and piroxicam and ketorolac had very high relative risk [35]. In another study, indomethacin, diclofenac, and naproxen showed a statistically significantly higher risk of bleeding than ibuprofen [36].

Based on the understanding of the mechanisms of development of gastrointestinal complications

associated with COX-1 blockade, a logical conclusion was made about the possibility of wider use of s-NSAIDs, which are safer than n-NSAIDs. Indeed, there are a number of studies demonstrating greater efficacy and safety of nimesulide compared to naproxen [37] and other n-NSAIDs [4, 12, 38] in rheumatological patients. Other authors show that meloxicam is safer for GIT in comparison with n-NSAIDs [39].

A low risk of serious gastrointestinal complications is observed with the use of coxibs (highly selective COX-2 inhibitors), which is confirmed by two large-scale RCTs – CLASS and SUCCESS-1 [40, 41]. In the CLASS study, the use of high doses of celecoxib (800 mg/day) for 6 months was associated with a reduced risk of gastrointestinal complications compared to diclofenac and ibuprofen at standard therapeutic doses (150 and 2400 mg/day, respectively), but the differences were not significant. The authors attributed this to the fact that in 20 % of cases patients received additional acetylsalicylic acid, which increased the risk of gastrointestinal complications in the celecoxib group [40]. The SUCCESS-1 study evaluated already standard daily doses of celecoxib (200 mg and 400 mg), diclofenac (100 mg), and naproxen (1000 mg) for 3 months. Celecoxib is associated with a significantly lower risk of gastroenterological complications compared to diclofenac and naproxen [41].

The positive data obtained for celecoxib does not apply to etoricoxib. So, in the MEDAL study, where the main goal was to assess the effect of this drug on the risk of developing cardiovascular disasters, it was found that the frequency of gastrointestinal bleeding while taking etoricoxib was comparable to diclofenac. An unpleasant discovery was also the almost identical frequency of side effects of diclofenac and etoricoxib from the distal GIT, mainly due to intestinal bleeding [42].

NSAID-associated intestinal complications are also associated with COX-1 blockade, which leads to increased epithelial permeability, translocation of bacteria through the intestinal mucosa, chronic inflammation, and the action of aggressive intestinal contents. NSAIDs can also have a direct damaging effect on the intestinal mucosa [42]. Damage to the mucous membrane of the jejunum and ileum can be accompanied by extremely poor complaints in the form of flatulence, sometimes diarrhea and abdominal pain; erosions, ulcers and their complications may develop [42]. When analyzing the effect of s-NSAIDs and n-NSAIDs on the mucosa of the small intestine, the high safety of selective drugs is shown. J. Goldstein et al. demonstrated a significantly lower incidence of

damage to the small intestinal mucosa when taking celecoxib compared to naproxen [43].

Risk factors for NSAID-associated upper gastrointestinal tract lesions

Based on numerous retrospective and prospective studies, the main risk factors for erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal mucosa when taking NSAIDs were identified [44–46]:

- age over 65 years;
- smoking;
- *H. pylori* infection;
- the presence of peptic ulcer disease;
- the presence of concomitant diseases (coronary heart disease, arterial hypertension, liver failure, advanced stages of chronic kidney disease);
- concomitant use of NSAIDs with glucocorticosteroids (corticosteroids), anticoagulants, antiplatelet agents, cyclosporine A and methotrexate, selective serotonin reuptake inhibitors;
- use of high-dose NSAIDs;
- a combination of several NSAIDs;
- long-term treatment with NSAIDs.

One of the most important modifiable risk factors for NSAID-associated gastric lesions is *H. pylori* infection. The use of NSAIDs against the background of *H. pylori* infection increases the risk of erosive and ulcerative lesions and bleeding from the upper GIT. According to the recommendations for the management of patients with peptic ulcer disease of the Japanese Society of Gastroenterology, eradication therapy is indicated for patients with *Helicobacter pylori* infection who are scheduled to receive NSAIDs [47]. In a 2012 meta-analysis, the effectiveness of eradication therapy to prevent erosive and ulcerative lesions of GIT was most pronounced in patients who had not yet received NSAIDs, as well as in representatives of the Asian race [48].

It should be noted that the use of proton pump inhibitors (PPIs) against NSAIDs has great protective potential compared with eradication therapy [49].

Prevention of NSAID-associated upper GIT lesions

Various groups of pharmacological agents can potentially be effective for the prevention and treatment of upper gastrointestinal mucosal lesions that occur during the use of COX inhibitors: antacids, gastroprotectors, H₂-histamine blockers, PPIs, and potassium-competitive acid blockers. In accordance with current clinical guidelines, PPIs are the basic drugs for preventing and treating most acid-dependent diseases [50, 51]. The results of clinical studies demonstrate the advantage of

PPIs in terms of efficacy and safety over other groups of drugs and in patients with acid-related diseases [52, 53]. In foreign recommendations, a new class of drugs — potassium-competitive acid blockers is an alternative to PPIs [47]. A number of studies have demonstrated the high efficacy of vonoprazane, but this drug is not yet available in the Russian Federation [54, 55].

Approaches to the prevention and treatment of NSAIDs gastropathies are presented in domestic and foreign publications. There is an algorithm of prevention and treatment of NSAIDs gastropathies in Russian clinical guideline from the 2015 “Rational use of NSAIDs in clinical practice”. According to this algorithm, patients who are scheduled to be prescribed NSAIDs are divided into risk groups for NSAID-associated gastrointestinal complications, which determines the need for gastroprotective therapy (Table 2) [3].

At the same time, the document of the Japanese Society of Gastroenterologists “Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease” (2020), which addresses the issues of prevention and treatment of NSAID-related gastropathies, suggests a different algorithm that involves the therapy of antisecretory drugs in all cases with the exception of coxibs therapy in the absence of risk factors for complications [47] (Fig. 1).

According to the current Japanese guidelines, even in patients who do not receive small doses of acetylsalicylic acid and do not have a history of

ulcers, coxibs or NSAIDs can be combined with PPIs. Concomitant therapy of PPIs is recommended for age-related patients; patients with serious concomitant diseases; patients taking large doses of NSAIDs, receiving small doses of acetylsalicylic acid, any antithrombotic drugs, biphosphonates, corticosteroids with NSAIDs.

A series of studies have described the feasibility of prescribing PPIs to patients who have been treated with NSAIDs for more than 3 months [56, 57]. In patients receiving small doses of acetylsalicylic acid, who have a history of gastric and duodenal ulceration, complicated by bleeding, the option of choice is the combined use of coxibs and PPIs. If gastric and duodenal ulcers have not been accompanied by bleeding in the past, a combination of NSAIDs or coxibs with PPIs may be used in clinical practice [58].

Treatment of NSAID-induced ulcerative lesions of the upper GIT involves the withdrawal of COX inhibitors and the appointment of pharmacological treatment; if the withdrawal of NSAIDs is not possible, the parallel use of PPIs. In a number of studies, the duration of acid-suppressive therapy in patients with NSAID-induced erosive and ulcerative lesions of the upper GIT was 8 weeks [59, 60].

Thus, according to domestic and foreign publications, the basic drugs for the prevention and treatment of NSAID-associated lesions of the upper GIT are proton pump inhibitors.

Table 2. Risk factors for gastrointestinal complications during NSAID therapy and treatment options

Таблица 2. Факторы риска осложнений со стороны ЖКТ на фоне терапии НПВП и варианты выбора терапии

	Low risk <i>Низкий риск</i>	Moderate risk <i>Умеренный риск</i>	High risk <i>Высокий риск</i>
Risk factors <i>Факторы риска</i>	—	Age over 65 <i>Возраст старше 65 лет</i> Dyspepsia <i>Диспепсия</i> Smoking <i>Курение</i> Taking glucocorticosteroids <i>Прием глюкокортикостероидов</i> <i>H. pylori</i> infection <i>Инфицирование H. pylori</i>	History of ulcers (including ulcers complicated by bleeding or perforation) <i>Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией)</i> History of gastrointestinal bleeding or perforation <i>Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе</i> Taking low doses of acetylsalicylic acid <i>Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты</i>
Therapy <i>Терапия</i>	Any NSAIDs <i>Любые НПВП</i>	н-НПВП + ИПП, с-НПВП non-selective NSAIDs + PPIs, selective NSAIDs	Coxibs + PPIs <i>Коксибы + ИПП</i>

Note: NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs — proton pump inhibitors.

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, н-НПВП — неселективные НПВП, с-НПВП — селективные НПВП, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

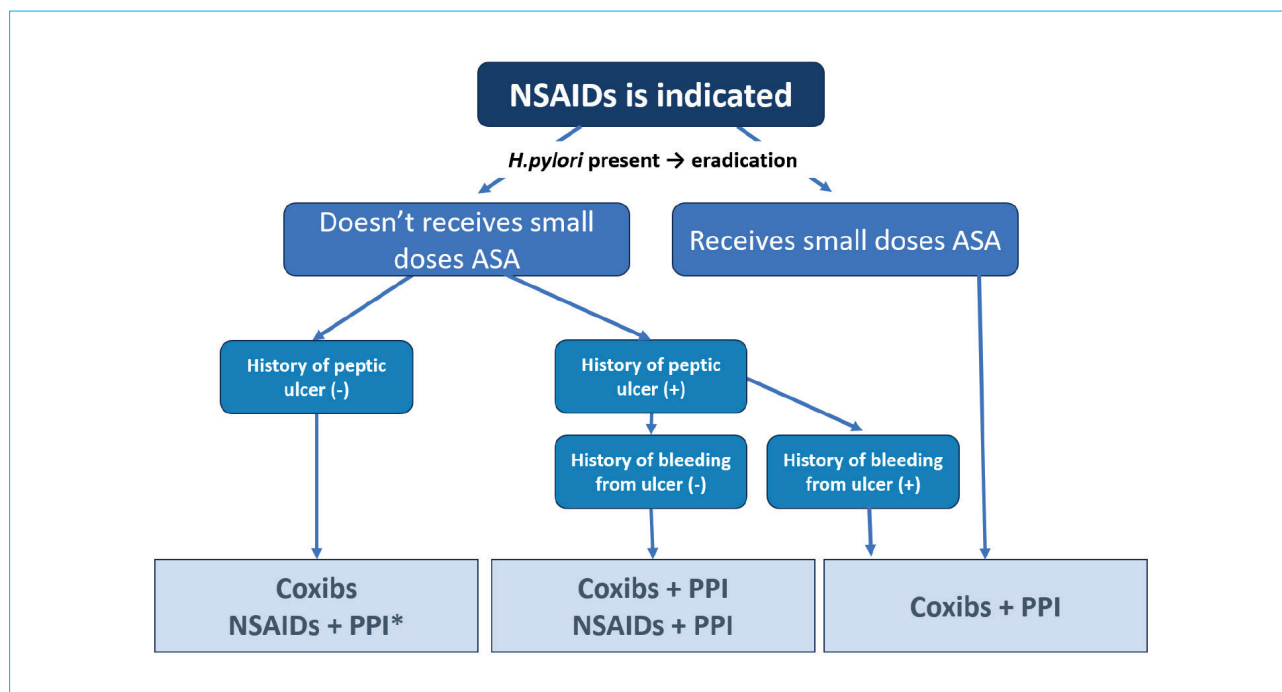


Figure 1. Algorithms for selecting drugs in patients who are planned to be prescribed NSAIDs (according to [47]): NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, ASA — acetylsalicylic acid, PPI — proton pump inhibitors, * — preferably in patients over 65 years of age; with serious concomitant diseases; on high doses of NSAIDs, receiving low doses of acetylsalicylic acid, any antithrombotic drugs, bisphosphonates, glucocorticosteroids in parallel with NSAIDs

Рисунок 1. Алгоритмы выбора препаратов у пациентов, которым планируется назначение НПВП (по [47]): NSAIDs — нестероидные противовоспалительные препараты, ASA — ацетилсалициловая кислота, PPI — ингибиторы протонной помпы, * — предпочтительно у пациентов старше 65 лет; имеющих серьезные сопутствующие заболевания; находящихся на больших дозах НПВП, получающих параллельно с НПВП малые дозы ацетилсалициловой кислоты, любые анти тромботические препараты, бифосфонаты, глюкокортикостероиды

Proton pump inhibitors for the prevention and treatment of NSAID-associated upper GIT lesions

The appearance of a class of PPI drugs became possible after the discovery by A. Ganser and J. Forte in 1973 H^+/K^+ -ATPase (proton pump), an enzyme that consumes the energy of ATP molecules and is responsible for acidification of stomach contents. Reducing the pH in the stomach to a level of 1–2 is achieved by creating a millionfold proton gradient on the parietal cell membrane — the largest gradient of ion concentrations in mammalian tissues. Since its discovery, the structure and function of H^+/K^+ -ATPase has been in the center of interest of researchers, since the proton pump has become the main target for drugs aimed at treating acid-related diseases [61].

In 1975, thymoprazole became the first experimental proton pump-blocking molecule. In 1979, the first PPI, a derivative of thymoprazole — omeprazole, was registered. The omeprazole molecule, being a prodrug and weak base, selectively accumulates and is activated by protonation

under low pH conditions in the secretory tubules of gastric parietal cells. After protonation and structural changes, the active forms of omeprazole (sulfenamide, sulfenic acid) lose the ability to pass through biomembranes (cation trap). Sulfenamide and sulfenic acid irreversibly bind to the cysteine residues of active H^+/K^+ -ATPases, blocking the proton pump, resulting in a decrease in stimulated and basal secretion of hydrochloric acid [62].

In the following decades, other representatives of the PPI class (lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole) were registered on the pharmacological market. These molecules have a number of pharmacokinetic and pharmacodynamic differences, as well as variable clinical efficacy. The next most important step after the discovery of the PPI class was the registration of the levorotatory stereoisomer of omeprazole (esomeprazole) in 2001 [62].

The study of stereoisomers is a separate discipline — stereochemistry, which researches the influence of the spatial structure of molecules on chemical properties (static stereochemistry) and

the characteristics of chemical reactions (dynamic stereochemistry) [63]. Omeprazole is a racemic mixture of dextro- and levorotatory isomers in equal proportions. Preclinical studies have shown that omeprazole molecules are metabolized by cytochrome P450 (CYP) 2C19 to form hydroxy- and 5-O-desmethyl metabolites and the CYP3A4 isoenzyme to form sulfone. At the same time, the activity of these isoenzymes in relation to the levo- and dextrorotatory isomers is different (stereoselective metabolism). Under laboratory conditions, it was demonstrated that the clearance (the volume of blood plasma cleared of a substance per unit of time) of esomeprazole metabolites is three times less than the clearance of metabolites of the dextrorotatory stereoisomer of omeprazole [64].

Further in vivo studies confirmed a lower clearance of the levorotatory isomer of omeprazole, which leads to a larger area under the pharmacokinetic curve (AUC) compared to racemate or the dextrorotatory isomer [64].

The pharmacokinetic advantages of the levorotatory isomer over the racemic mixture of omeprazole are most pronounced in fast metabolizers of CYP2C19, as well as with long-term use. Significant pharmacokinetic advantages in fast metabolizers are explained by the fact that esomeprazole molecules have the ability to inhibit CYP2C19. When CYP2C19 is slowed the intensity the enzyme's functioning in fast metabolizer is like in the slow metabolizer. The severity of CYP2C19 inhibition increases with each subsequent administration of the levorotatory isomer of omeprazole. The enzymatic activity of CYP2C19 is gradually restored approximately 3–4 days after esomeprazole is discontinued [65].

The revealed feature of the effect of esomeprazole on the enzymatic activity of CYP2C19 seems extremely important, given that a significant number of Russian patients are normal, ultrafast and fast metabolizers, which leads to a decrease in the effectiveness of standard acid-suppressive therapy regimens. A domestic study demonstrated that 10 % of patients who were scheduled for eradication therapy had genotype 17*17* (ultrafast metabolizers) and 29 % had 1*17* genotype (fast metabolizers) [66].

According to the clinical guidelines on the pharmacogenetics of PPIs, the effectiveness of esomeprazole does not depend on the CYP2C19 genotype and is equally predictable in fast and slow metabolizers, which does not require dose adjustment [67].

Currently, the esomeprazole molecule has a significant evidence base for the prevention and treatment of NSAID-associated lesions of the upper GIT.

In J.M. Scheiman et al. study 400 patients were randomized to groups taking s-NSAIDs + placebo and s-NSAIDs + esomeprazole 20 mg. During 6 months therapy gastric ulceration developed in 16.5 % of patients in the placebo group and only in 0.9 % in the esomeprazole group [68]. The OBERON randomized clinical trial included 2,426 patients treated with acetylsalicylic acid at a dosage of 75–325 mg. Patients were also randomly assigned to groups taking acetylsalicylic acid + placebo and acetylsalicylic acid + esomeprazole 20 mg. The risk of gastric and duodenal ulcers in the esomeprazole group was 7 times lower after 3 months of therapy [69]. A single-center, prospective, randomized, double-blind study included 441 patients admitted to the hospital for upper gastrointestinal bleeding during n-NSAID therapy for arthritis. Patients were included in the study after the ulcer defect had healed and tested negative for *H. pylori*. All patients were prescribed celecoxib 400 mg daily, 137 received concomitant therapy with esomeprazole 20 mg twice daily, and 136 patients received placebo for 12 months. Recurrent ulcerative bleeding occurred in 8.9 % of patients in the placebo group and none in the esomeprazole group [70].

Currently, according to the instructions for PPIs registered in the Russian Federation (omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole, dexlansoprazole), only omeprazole and esomeprazole have an official indication “prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID use in patients at risk”. The official instructions for esomeprazole indicate the possibility of using the drug in a dosage of 20 or 40 mg once a day for this indication [71].

The safety of PPIs is a very important issue due to the need for long-term therapy in combination with NSAIDs. In the American Gastroenterological Association document on deprescribing it is indicated that long-term acid-suppressive therapy is necessary for patients with severe erosive esophagitis, esophageal ulcer or peptic stricture, Barrett's esophagus, eosinophilic esophagitis, idiopathic pulmonary fibrosis, and a real risk of gastrointestinal bleeding [72].

Considering that patients with GERD often require long-term PPI therapy, the latest American College of Gastroenterologists clinical guidelines for the diagnosis and treatment of GERD include a chapter on safety issues. In accordance with the principles of evidence-based medicine, experts formulate the following consolidated position. Studies that have identified increased risks of adverse drug reactions with long-term use of PPIs (pneumonia, stomach cancer, bone fractures,

nephropathy, deficiency of certain vitamins and minerals, heart attacks, strokes, dementia) have significant methodological disadvantages, which does not allow establish a causal relationship between the use of PPIs and an adverse reaction. Better methodological studies have shown that PPIs do not significantly increase the risk of each of the listed conditions, except for acute intestinal infections and *C. difficile* infection. At the same time, the benefits of PPIs significantly outweigh the potential risks of adverse drug reactions associated with their use [73].

The safety of long-term use of esomeprazole was demonstrated in the multicenter randomized open-label LOTUS study, which included patients with GERD and hiatal hernia: 288 patients underwent laparoscopic fundoplication, 266 received esomeprazole for 5 years. The two treatment methods were equally effective, and no significant adverse events occurred during five years of esomeprazole administration, including changes in laboratory parameters such as hemoglobin, alkaline phosphatase, calcium, homocysteine, gastrin, vitamin B₁₂, and chromogranin A [74].

Conclusion

Active use of NSAIDs, associated with an increased risk of various complications, the most common of which are gastroenterological problems, dictates the need to manage the risks of NSAID-associated lesions of the upper GIT. This

approach implies identification of risk factors for complications, correction of modifiable risk factors (*H. pylori* eradication), differentiated selection of NSAIDs and the need to prescribe PPI.

The studies conducted show that the risks of cardiovascular complications associated with coxibs correlate with the risks associated with the use of other NSAIDs. Recent international recommendations indicate the possibility of starting combination of NSAIDs and PPIs or monotherapy by coxibs in patients without risk factors for gastrointestinal complications. This trend may be explained by the fact that the risks of gastrointestinal complications associated with the use of NSAIDs exceed the potential risks associated with the use of PPIs. From a clinical point of view, it is most appropriate to use a PPI cover in patients of older age groups; with serious concomitant diseases; receiving large doses of NSAIDs; receiving small doses of acetylsalicylic acid, any antithrombotic drugs, biphosphonates, corticosteroids simultaneously with NSAIDs. It is important to remember that gastroenterological side effects most often occur in the first two weeks of therapy. Therefore, it is necessary to prescribe PPIs against the background of short courses of NSAIDs.

In accordance with the available evidence base and instructions for registered medicinal products, the official indication for the prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID use is relevant only for omeprazole and esomeprazole.

References / Литература

1. Журавлева М.В., Кулес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;6:4:687–96. [Zhuravleva M.V., Kules V.G., Prokofev A.B., Serebrova S.Yu., Gorodetskaya G.I., Berdnikova N.G. Rational use of NSAIDs — the balance of efficacy and safety (literature review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;6:4:687–96. (In Russ.)].
2. Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *РМЖ*. 2020;6:2–9. [Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *RMJ*. 2020;6:2–9. (In Russ.)].
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
4. Тарасова Л.В., Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. НПВП-ассоциированные риски у больных с ревматологическими заболеваниями: анализ врачебных назначений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9):11–6. [Tarasova L.V., Bashkova I.B., Busalava E.I. NSAID-associated risks in patients with rheumatological diseases: Analysis of medical prescriptions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9):11–6. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-11-16
5. Moore N., Duong M., Gulmez S.E., Blin P., Droz C. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapie*. 2019;74(2):271–7. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.002
6. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986–1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
7. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс — на безопасность. *РМЖ*. 2017;13:979–85. [Dovgan E.V. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The course is on safety. *RMJ*. 2017;13:979–85. (In Russ.)].
8. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология*. 2016;10(4):73–86. [Karateev A.E., Alejnikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73–86 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86

9. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nat Chem Biol.* 2010;6(6):401–2. DOI: 10.1038/nchembio.375
10. Harizi H. Epigenetic regulations of inflammatory cyclooxygenase-derived prostanoids: Molecular basis and pathophysiological consequences. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:841097. DOI: 10.1155/2015/841097
11. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(4):639–49.
12. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист.* 2020;14(1–2):91–9. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Anichkov D.A. Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Analysis of the last years data. *The Clinician.* 2020;14(1–2):91–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99
13. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1623–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201370
14. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1616–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201252
15. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрδες Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):346–50. [Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):346–50. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-346-350
16. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2018;7:23–6. [Buralkina N.A., Katkova A.S., Kiseleva I.A. Dysmenorrhea: Pathogenetic justification of pharmacotherapy. *Medical Council.* 2018;7:23–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26
17. Debski R., Niemiec T., Mazurek M., Debska M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea – protocol DOROTA. *Ginekol. Pol.* 2007;78(12):933–8.
18. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3
19. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain.* 2018;14:1744806918770320. DOI: 10.1177/1744806918770320
20. Nie W., Xu P., Hao C., Chen Y., Yin Y., Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(19):e19881. DOI: 10.1097/MD.00000000000019881
21. Mowafi H.A., Elmakarim E.A., Ismail S., Al-Mahdy M., El-Safla A.E., Elsaid A.S. Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesic after lower abdominal surgery: A randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012;36(9):2039–44. DOI: 10.1007/s00268-012-1649-2
22. Попов В.В., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ежова Е.А., Белостоцкий А.В., Буланова Н.А. Исследование эффективности и безопасности воспроизведенного препарата лорноксикам у пациентов с острой люмбаго-алгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):42–9. [Popov V.V., Gildeeva G.N., Butuzova D.V., Ezhova E.A., Belostotskiy A.V., Bulanova N.A. A study of the efficacy and safety of lornoxicam in patients with acute sciatica. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(5):42–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012005142
23. Arslan M., Cicek R., Celep B., Yilmaz H., Kalender H.U. Comparison of the analgesic effects of intravenous paracetamol and lornoxicam in postoperative pain following thyroidectomies. *Agri.* 2011;23(4):160–6. DOI: 10.5505/agri.2011.82788
24. Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. *Современная ревматология.* 2020;14(1):108–17. [Karateev A.E. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):108–17. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117
25. Derry S., Moore R.A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD004233. DOI: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
26. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet.* 2017;390(10090):e21–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0
27. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f
28. Chatterjee S., Dureja G.P., Kadhe G., Mane A., Phansalkar A.A., Sawan S., et al. Cross-sectional study for prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal cardiac and renal complications in India: Interim report. *Gastroenterology Res.* 2015;8(3–4):216–21. DOI: 10.14740/gr658w
29. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;27(4):40–5. [Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirjanova V.N. Upper gastrointestinal tract endoscopic injury in patients treated with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018;27(4):40–5. (In Russ.)].
30. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
31. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewska M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology.* 2018;154(3):500–14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049
32. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. DOI: 10.1186/ar4175
33. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nadata Y., Nagami Y., et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion.* 2017;95(1):22–8. DOI: 10.1159/000452356
34. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008;3:6–11. [Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. NSAID intake and esophageal pathology: Association with the main

- symptoms of gastroesophageal reflux disease, frequency of development and risk factors for erosive esophagitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;3:6–11. (In Russ.).
35. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
 36. Nam Y.H., Bresinger C.M., Bilker W.B., Leonard C.E., Kasner S.E., Grosser T., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193800. DOI: 10.1371/journal.pone.0193800
 37. Kriegel W., Korff K., Ehrlich J., Lehnhardt K., Maciocchi A., Moresino C., et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001;55(8):510–4.
 38. Карамеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *РМЖ*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratigina E.A., Ashirova T.B. Assessment of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *RMJ*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)].
 39. Балабанцева А.П., Карамеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. *Современная ревматология*. 2018;12(4):95–100. [Balanantseva A.P., Karateev A.E. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100
 40. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247–55. DOI: 10.1001/jama.284.10.1247
 41. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., Levy R.A., Hanrahan P.S., Bello A.E., et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med*. 2006;119(3):255–66. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
 42. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
 43. Goldstein J., Eisen G., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6
 44. Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):14–21. [Zimmerman Ya.S. Gastric injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAID-gastritis or NSAID-gastropathy? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):14–21. (In Russ.)].
 45. Scheiman J.M. NSAID-induced gastrointestinal injury: a focused update for clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):5–10. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000432
 46. Melcarne L., Garcia-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):723–33. DOI: 10.1586/17474124.2016.1142872
 47. Kamada T., Satoh K., Itoh T., Ito M., Iwamoto J., Okimoto T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(4):303–22. DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0
 48. Tang C.L., Ye F., Liu W., Qian J., Zhang G.X. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(4):286–96. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x
 49. Chan F.K., To K.F., Wu J.C., Yung M.Y., Leung W.K., Kwok T., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: A randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07272-0
 50. Ивашкин 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
 51. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко 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., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
 52. Tricco A.C., Alateeq A., Tashkandi M., Mamdani M., Al-Omran M., Straus S.E. Histamine H2-receptor antagonists for decreasing gastrointestinal harms in adults using acetylsalicylic acid: Systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2012;6(3):e109–17.
 53. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992;51 Suppl 1:59–67. DOI: 10.1159/000200917
 54. Miwa H., Uedo N., Watari J., Mori Y., Sakurai Y., Takanami Y., et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers — results from two phase 3, noninferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):240–52. DOI: 10.1111/apt.13876
 55. Mizokami Y., Oda K., Funao N., Nishimura A., Soen S., Kawai T., et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: Randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut*. 2018;67(6):1042–51. DOI: 10.1136/gut-jnl-2017-314010
 56. Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31(Suppl 1):S54–62.
 57. Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Petrillo M., Manziona G., Montrone F., Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(1):43–7.
 58. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A dou-

- ble-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
59. Agrawal N.M., Campbell D.R., Safdi M.A., Lukasik N.L., Huang B., Haber M.M. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: Results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1455–61. DOI: 10.1001/archinte.160.10.1455
 60. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L., Walker D.G., Barkun A., Swannell A.J., et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNI-UM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(11):727–34. DOI: 10.1056/NEJM199803123381105
 61. Abe K., Irie K., Nakanishi H., Suzuki H., Fujiyoshi Y. Crystal structures of the gastric proton pump. *Nature*. 2018;556(7700):214–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0003-8
 62. Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Василенко Г.Ф., Васильева М.К., Махортова С.А. и др. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):33–40. [Tikhonov S.V., Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Vasilenko G.F., Vasilyeva M.K., Makhortova S.A., et al. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Medical Council*. 2023;17(8):33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-133
 63. Аблесимов Н.Е. Синописис химии: Справочно-учебное пособие по общей химии. Хабаровск: Изд-во ДВГУПС, 2005. [Ablesimov N.E. Synopsis of chemistry: Reference and textbook on general chemistry. Khabarovsk: DVGUPS Publ., 2005. (In Russ.)].
 64. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G., Röhss K., Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(6):411–26. DOI: 10.2165/00003088-200140060-00003
 65. Kaartinen T.J.K., Tornio A., Tapaninen T., Launinen T., Isoherranen N., Niemi M., et al. Effect of high-dose esomeprazole on CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A4 activities in humans: Evidence for substantial and long-lasting inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1254–64. DOI: 10.1002/cpt.1949
 66. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчичина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):34–40. [Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V., Bakulin I.G., Ilchishina T.A., Zagorodnikova K.A., et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(8):34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380
 67. Lima J.J., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417–23. DOI: 10.1002/cpt.2015
 68. Scheiman J.M., Yeomans N.D., Talley N.J., Vakil N., Chan F.K., Tulassay Z., et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and Cox-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(4):701–10. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x
 69. Scheiman J.M., Hertz J., Veldhuyzen van Zanten S.J., Lanas A., Agevall S., Nauck E.C., et al. Esomeprazole for prevention and resolution of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular protection: The OBERON trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(3):250–7. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31827cb626
 70. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double blind, randomized trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
 71. Инструкция к препарату Нексум®. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/neksum-20051>
 72. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247
 73. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
 74. Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S., Ell C., Fiocca R., Eklund S., et al.; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(19):1969–77. DOI: 10.1001/jama.2011.626

Information about the authors

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Sergey V. Tikhonov* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Сведения об авторах

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Тихонов Сергей Викторович* — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Kseniia A. Nagornova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a Pharmacy Course, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: kseniia.nagornova@yandex.ru;
195067, Saint Petersburg, Piskarevsky ave., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Нагорнова Ксения Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kseniia.nagornova@yandex.ru;
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Submitted: 21.09.2024 Accepted: 30.10.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 21.09.2024 Принята: 30.10.2024 Опубликовано: 30.12.2024



Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена *LIPA* у пациентов группы риска

С.В. Штыкалова*, А.А. Егорова, О.С. Глотов, А.В. Киселев, И.Ю. Коган

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: изучить распространенность дефицита лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) (болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина) и результаты секвенирования гена *LIPA* среди пациентов из групп высокого риска в ходе проведения селективного биохимического скрининга.

Материал и методы. Образцы 2805 пациентов представлены сухими пятнами крови на тест-бланках из фильтровальной бумаги. Биохимическое исследование активности фермента ЛКЛ проводили по протоколу Гамильтона с использованием 4-метилумбеллиферилпальмитата в качестве субстрата и ингибитора ЛКЛ Lalistat-2. Для построения калибровочной кривой использовали значения серийных разведений 4-метилумбеллиферона. Изменения флуоресценции в лунках регистрировали при волне поглощения 355 нм и излучения 460 нм. Для проведения генетического исследования из сухих пятен крови пациентов со сниженной активностью фермента ЛКЛ проводили секвенирование гена *LIPA* (NM_001127605) на приборе Illumina MiSeq («Illumina», США).

Результаты. В результате проведенного биохимического скрининга на дефицит ЛКЛ среди пациентов из групп высокого риска было обнаружено 20 пациентов со сниженными значениями активности фермента ЛКЛ. Для 17 пациентов был проведен поиск вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения. У 9 пациентов были найдены патогенные генетические варианты, обуславливающие снижение активности ЛКЛ и проявление клинических симптомов. В 100 % обнаруженных случаев генетические нарушения в гене *LIPA* включали однонуклеотидную замену с.894G>A. Вместе с данным вариантом были обнаружены два ранее не описанных варианта (с.35dup и с.176A>G) в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Выводы. Разнообразие клинических симптомов и широкий диапазон возраста проявления симптомов (в случае болезни накопления эфиров холестерина) обуславливают ошибки при постановке диагноза. Вариант с.894G>A является наиболее распространенным в мире среди пациентов с подтвержденным диагнозом дефицита ЛКЛ и присутствует во всех подтвержденных случаях данного исследования, что позволяет предположить, что данный вариант является превалирующим среди патогенных вариантов в гене *LIPA* в российской популяции. Статус патогенности обнаруженных ранее не описанных вариантов (с.35dup и с.176A>G) требует дополнительного исследования.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомные болезни накопления, NGS, ген *LIPA*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность Ю.А. Эйсмунту, Ю.С. Кошевой, В.Б. Королевой и В.А. Грешняковой за помощь в наборе материала и проведении этапа генетического тестирования.

Финансирование: статья подготовлена к публикации в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1021062812133-0-3.2.2 «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

Для цитирования: Штыкалова С.В., Егорова А.А., Глотов О.С., Киселев А.В., Коган И.Ю. Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена *LIPA* у пациентов группы риска. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1360-3612>

Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients

Sofia V. Shtykalova*, Anna A. Egorova, Oleg S. Glotov, Anton V. Kiselev, Igor Yu. Kogan

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to study the prevalence of lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease and cholesteryl ester storage disease) among high-risk patients using selective biochemical screening.

Material and methods. Samples from 2805 patients are collected as dried blood spots on filter paper test forms. Biochemical study of the lysosomal acid lipase (LAL) enzyme activity was carried out according to Hamilton's protocol of, using 4-methylumbelliferyl palmitate as a substrate and LAL inhibitor Lalstat-2. Changes in fluorescence in the wells were recorded on Wallac 1420 Multilabel Counter analyzer at absorption wavelength of 355 nm and emission wavelength of 460 nm. Sequencing of the *LIPA* gene (NM_001127605) was carried out on an Illumina MiSeq device (Illumina, USA) from dried blood spots from patients with reduced LAL enzyme activity to define genetic variations.

Results. As a result of biochemical screening for LAL deficiency among patients from high-risk groups, 20 patients with reduced values of LAL enzyme activity were found. For 17 patients, search for mutations in the *LIPA* gene was carried out using NGS. In 9 patients, pathogenic genetic variants were found that led to decrease in LAL activity and the manifestation of clinical symptoms. In 100 % of detected cases, genetic mutations in the *LIPA* gene included single nucleotide substitution c.894G>A. Along with this mutation, two previously undescribed mutations (c.35dup and c.176A>G) were discovered in a compound heterozygous state.

Conclusions. The variety of clinical symptoms and wide range of ages at which symptoms may begin (in the case of cholesteryl ester storage disease) can lead to errors in diagnosis. The c.894G>A variant is the most common variant worldwide among patients with a confirmed diagnosis of LAL deficiency and was present in all confirmed cases in this study, suggesting that this variant is the predominant mutation in the *LIPA* gene in Russian population. Pathogenicity status of previously undescribed discovered mutations (c.35dup and c.176A>G) needs to be determined.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesteryl ester storage disease, lysosomal storage diseases, NGS, *LIPA* gene

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

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Yu.A. Eismont, Yu.S. Kosheva, V.B. Koroleva and V.A. Greshnyakova for assistance in collecting material and stages of genetic testing.

Funding: the article was prepared for publication within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 1021062812133-0-3.2.2 "Optimization of methods for prediction, prevention and treatment of "major obstetric syndromes", as well as strategies for delivery in pregnant women from high-risk groups, in order to improve obstetric and perinatal outcomes".

For citation: Shtykalova S.V., Egorova A.A., Glotov O.S., Kiselev A.V., Kogan I.Yu. Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1360-3612>

Введение

Дефицит лизосомной кислой липазы (ОММ 278000) — орфанное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Данное заболевание обусловлено нарушением работы фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) вследствие мутаций в гене *LIPA*. ЛКЛ участвует в расщеплении сложных липидов и триглицеридов; недостаточность данного фермента ведет к их накоплению в клетках и тканях [1]. К основным клиническим проявлениям дефицита ЛКЛ относят гепатомегалию, фиброз печени, дислипидемию и повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови [2]. В зависимости от тяжести заболевания и момента появления первых симптомов дефицит ЛКЛ принято подразделять на две формы: инфантильная форма и болезнь накопления эфиров холестерина [3]. Для инфантильной формы дефицита ЛКЛ (болезни Вольмана) характерны ранняя манифестация заболевания (в течение первых 6 месяцев жизни) и летальный исход в возрасте до года в результате быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности [4]. Болезнь накопления эфиров холестерина отличается широкой вариабельностью как в клинических проявлениях, так и во времени

манифестации, что зачастую затрудняет постановку диагноза [5]; в качестве основных симптомов данной формы дефицита ЛКЛ отмечают дислипидемию и прогрессирующие поражения печени [6].

Частота встречаемости дефицита ЛКЛ варьирует и по разным данным составляет 1:40 000 и 1:300 000 чел. [7]. Метаанализ имеющихся данных позволил уточнить частоту данного заболевания, установив, что она соответствует 1:177 000 [8]. Исследование с целью установления частоты встречаемости дефицита ЛКЛ в России не проводилось, ожидаемую частоту определяют как 1:100 000—1:150 000 [4, 6]. Однако проведенный анализ на установление частоты носительства «мутантной аллели» гена *LIPA* указывает на частоту 1:67 600, что в два раза превышает ожидаемую [9]. По последним данным, частота мажорного патогенного варианта c.894G>A (rs116928232) в России оценивается около 0,001919 (<http://ruseq.ru/#/variant/10-89222511-C-T>) [10]. Однако по другим вариантам информации крайне мало. Поэтому имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости проведения расширенного исследования популяции для установления истинной частоты встречаемости заболевания.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее распространенным генетическим дефектом гена *LIPA*, приводящим к нарушению работы ЛКЛ, является мутация в 8-м экзоне, затрагивающая сайт сплайсинга (с.G894A, p.delS275_Q298). В результате нарушения сплайсинга образуется укороченный белок, лишенный ферментативной активности в результате отсутствия 24 аминокислот. Выявляемая остаточная активность фермента ЛКЛ связана с ошибками сплайсинга «мутантной» формы [11]. Данное генетическое нарушение в гене *LIPA* выявляется приблизительно у 50 % больных с установленным диагнозом дефицита ЛКЛ [5].

В настоящей работе представлены результаты селективного скрининга дефицита лизосомной кислой липазы за 2019–2024 гг.

Цель исследования: изучить распространенность дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина) и результаты секвенирования гена *LIPA* среди пациентов из групп высокого риска в ходе проведения селективного биохимического скрининга.

Материалы и методы

Биологические образцы пациентов

В программу селективного скрининга дефицита ЛКЛ были приняты пациенты, у которых присутствует хотя бы один из следующих признаков: увеличение печени/селезенки; персистирующая диарея; синдром мальабсорбции; дефицит массы тела, задержка роста; повышение уровня холестерина, повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, липопротеинов низкой плотности, гамма-глутамилтрансферазы; снижение уровня липопротеинов высокой плотности; анемия; тромбоцитопения; повышение уровня лактатдегидрогеназы, ферритина; стеатоз/фиброз/цирроз печени; увеличение и кальцификаты надпочечников; заболевание печени невирусного генеза в анамнезе. Образцы 2805 пациентов представлены сухими пятнами крови на тест-бланках из фильтровальной бумаги. Добровольное информированное согласие на проведение исследования было подписано всеми пациентами и/или их законными представителями.

Анализ активности ЛКЛ

Биохимическое исследование активности фермента ЛКЛ проводили по протоколу J. Hamilton et al. [12] с использованием 4-метилумбеллиферилпальмитата («Sigma-Aldrich», США) в качестве субстрата и ингибитора ЛКЛ Lalistat-2 («Sigma-Aldrich», США). Для построения калибровочной кривой использовали значения серийных двукратных разведений 50 мкМ 4-метилумбеллиферона («Sigma-Aldrich», США). Изменения флуоресценции в лунках регистрировали на анализаторе Wallac 1420 Multilabel Counter («Perkin Elmer», США) при волне поглощения 355 нм и излучения 460 нм.

Поиск мутаций в гене LIPA методом секвенирования нового поколения

Для проведения генетического исследования из сухих пятен крови пациентов со сниженной активностью фермента ЛКЛ была выделена геномная ДНК с использованием набора Blood DNA Mini Kit («Foregene», КНР) по протоколу производителя. Измерение концентрации образцов проводили с использованием набора реагентов Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 3.0 («Thermo Fisher Scientific», США). Для подготовки библиотеки для таргетного секвенирования использовался набор реагентов KAPA CustomPanel («Roche», Швейцария). Было проведено секвенирование гена *LIPA* (NM_001127605) на приборе Illumina MiSeq («Illumina», США) с использованием набора реагентов V2 (300 циклов). Для анализа данных в качестве референсной использовалась сборка генома человека «1000 Genomes» (b37) [13]. Все образцы анализировались с использованием биоинформатической обработки на основе программного обеспечения BWA-MEM версии 0.7.15-r1140, PicardTools версии 2.2.2 (broadinstitute.github.io/picard/) и набора инструментов для анализа генома (Genome Analysis Tool kit, GATK) версии 3.5 (github.com/broadinstitute/gatk/releases) в соответствии с рекомендациями GATK Best Practices (software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/) [14] с учетом частот в RUSeq. Метрики обогащения последовательности были получены с помощью инструмента Picard CalculateHsMetrics. Все образцы, включенные в набор данных, были генотипированы с помощью инструмента GATK GenotypeGVCFs. Варианты были отфильтрованы с использованием пороговых значений, рекомендованных GATK. Аннотацию вариантов проводили с использованием пакетов SnpEff и SnpSift. Для аннотации вариантов использовали следующие ресурсы и базы данных: dbSNP build 146, 1000 Genomes phase 3; Exome Aggregation Consortium v. 0.3.1; ClinVar version 2018-04-01 и dbNSFP version 2.9. Для определения изменений сплайсинга использовался сервер NetGene2 (cbs.dtu.dk/services/NetGene2).

Результаты и обсуждение

Алгоритм осуществления селективного скрининга дефицита ЛКЛ

Установленный алгоритм проведения исследования на выявление дефицита ЛКЛ приведен на рисунке 1.

На начальном этапе происходит сбор биологического материала и необходимых сопроводительных документов (направление на проведение исследования и добровольное информированное согласие на проведение исследования). Затем биологический материал (сухие пятна крови) и направления поступают в лабораторию, в которой проводится биохимический анализ активности фермента ЛКЛ.



Рисунок 1. Алгоритм проведения селективного скрининга на выявление дефицита ЛКЛ

Figure 1. Algorithm for selective screening for LAL deficiency

Результаты биохимического анализа обрабатываются и сравниваются с интервалами значений, представленными в таблице 1, в соответствии с которыми делается заключение об активности фермента ЛКЛ.

Образцы пациентов со сниженной активностью фермента направляются на генетическое исследование — поиск патогенных вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения. Одновременно с этим производится повторный забор материала и биохимический анализ активности фермента ЛКЛ. После проведения генетического исследования лечащим врачам направляется заключение.

Результаты биохимического скрининга

В ходе проведения селективного биохимического скрининга было проанализировано 2805 образцов. Активность ЛКЛ в 2785 образцах соответствовала установленным референсным значениям,

в то время как для 20 образцов была зарегистрирована пониженная активность фермента.

Основная масса значений активности ЛКЛ в норме определяется в диапазоне 0,6–1,5 нмоль/панч/час. Среднее значение активности ЛКЛ в норме составило $1,22 \pm 0,77$ нмоль/панч/час, медиана — 1,06 нмоль/панч/час.

Среди образцов, значения которых не соответствовали референсным значениям для здоровых индивидов, у 5 образцов активность фермента ЛКЛ была незначительно снижена, у 3 образцов — снижена, у 12 образцов — резко снижена (рис. 3). Часть образцов со сниженной активностью фермента ЛКЛ была направлена на поиск мутаций в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения в рамках подтверждающего этапа диагностики.

Результаты генетической диагностики

Для пациентов, у которых активность фермента ЛКЛ находилась в диапазонах, соответствующих

Таблица 1. Референсные значения активности фермента ЛКЛ и заключения

Table 1. Reference values for LAL activity and conclusions

Интервалы значений активности фермента ЛКЛ (нмоль/панч/час) <i>Ranges of LAL enzyme activity values (nmol/punch/hour)</i>	Заключение об активности фермента ЛКЛ <i>Conclusion on the activity of LAL enzyme</i>
0–0,061	Резко снижена / <i>Significantly reduced</i>
0,061–0,080	Снижена / <i>Reduced</i>
0,080–0,110	Незначительно снижена / <i>Insignificantly reduced</i>
> 0,110	В пределах референсных значений / <i>Within reference values</i>

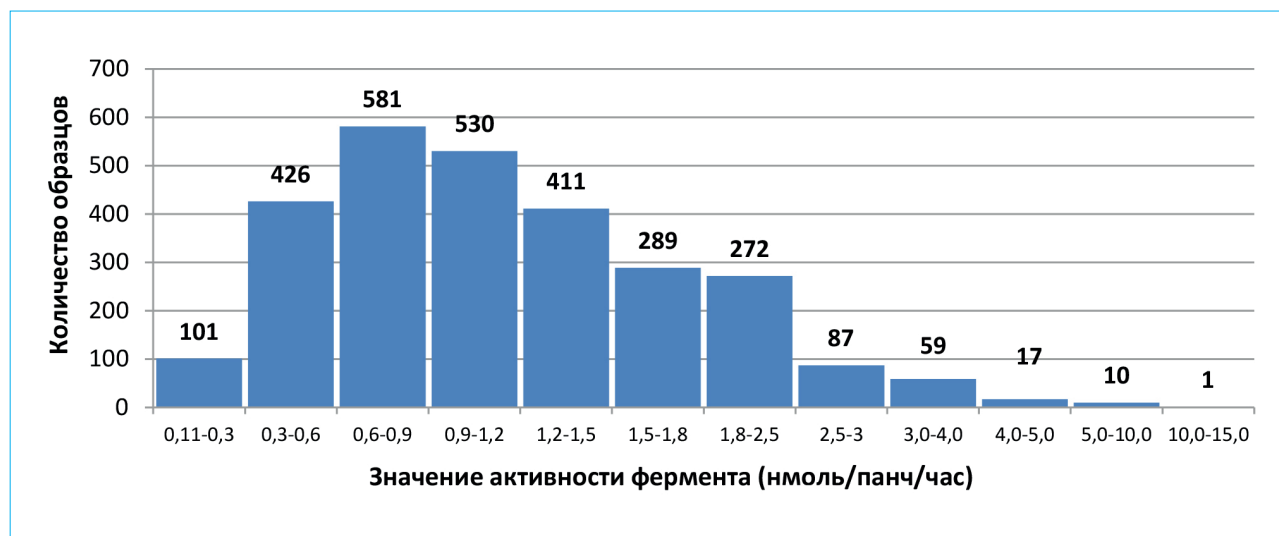


Рисунок 2. Распределение значений активности фермента ЛКЛ среди здоровых индивидов

Figure 2. Distribution of LAL enzyme activity values among healthy individuals

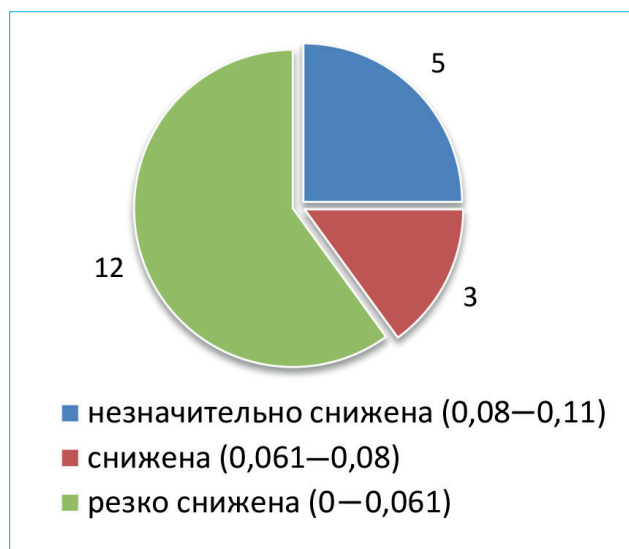


Рисунок 3. Количество образцов со сниженной активностью фермента ЛКЛ

Figure 3. Number of samples with reduced LAL activity

сниженным значениям, предполагающим патологию, была проведена подтверждающая генетическая диагностика — поиск патогенных вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования. Поиск вариантов в гене *LIPA* был проведен для всех образцов с резко сниженной активностью фермента. С конца 2023 г. было решено расширить критерии отбора образцов для подтверждающей диагностики, включив в анализ образцы со сниженной и незначительно сниженной активностью ЛКЛ. Были проанализированы 2 образца со сниженной активностью и 3 образца с незначительно сниженной

активностью фермента ЛКЛ. Результаты подтверждающего этапа диагностики представлены в таблице 2.

В нескольких случаях было зарегистрировано резкое снижение активности фермента ЛКЛ, но отсутствовали генетические нарушения в гене *LIPA*, что позволяет предположить наличие других патологических процессов, влияющих на активность данного фермента. Наиболее распространенным нарушением в гене *LIPA*, приводящим к снижению активности ЛКЛ, являлся патогенный вариант с.894G>A. В 6 случаях подтверждающей диагностики он был обнаружен в гомозиготном состоянии, еще в трех случаях — в компаунд-гетерозиготном состоянии. Замена с.796G>T, являющаяся второй по частоте встречаемости среди пациентов с дефицитом ЛКЛ, была выявлена у одного пациента [15]. Ранее сообщалось, что у пациента с вариантом с.796G>T значительно снижалась активность фермента ЛКЛ (0,030 нмоль/панч/час), что соответствует значениям активности при дефиците ЛКЛ и может обуславливать ряд клинических проявлений заболевания [16]. Были обнаружены ранее не описанные варианты: замена с.176A>G (p.Tyr59Cys) и однонуклеотидная дупликация с.35, приводящая к сдвигу рамки считывания при трансляции, в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.894G>A. Ранее было отмечено, что наличие варианта с.894G>A как в гомозиготном, так и в гетерозиготных состояниях ассоциировано с болезнью накопления эфиров холестерина и более мягким фенотипом дефицита ЛКЛ в целом [15].

Исходя из клинической картины, возраста манифестации и результатов молекулярно-генетического тестирования у 9 пациентов был заподозрен диагноз «болезнь накопления эфиров холестерина». Возрастной интервал проявления

Таблица 2. Результаты подтверждающей диагностики у пациентов со сниженными значениями активности фермента ЛКЛ

Table 2. Results of confirmatory diagnostics in patients with reduced values of LAL activity

Материал <i>Material</i>	Возраст (лет) <i>Age (years)</i>	Активность ЛКЛ (нмоль/панч/час) <i>LAL activity (nmol/punch/hour)</i>	Мутации в гене <i>LIPA</i> <i>Mutations in the LIPA gene</i>
Пациент 1 <i>Patient 1</i>	43	0	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 2 <i>Patient 2</i>	3	0	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 3 <i>Patient 3</i>	5	0	c.894G>A/c.35dup
Пациент 4 <i>Patient 4</i>	14	0	c.894G>A/c.796G>T (p.G266*)
Пациент 5 <i>Patient 5</i>	1	0,0010	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 6 <i>Patient 6</i>	7	0,0080	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 7 <i>Patient 7</i>	14	0,0100	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 8 <i>Patient 8</i>	11	0,0288	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 9 <i>Patient 9</i>	26	0,0378	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 10 <i>Patient 10</i>	17	0,0400	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 11 <i>Patient 11</i>	4	0,0430	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 12 <i>Patient 12</i>	6	0,0510	c.894G>A/c.176A>G (p.Y59C)
Пациент 13 <i>Patient 13</i>	3	0,0640	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 14 <i>Patient 14</i>	5	0,0645	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 15 <i>Patient 15</i>	1	0,09075	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 16 <i>Patient 16</i>	46	0,1000	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 17 <i>Patient 17</i>	11	0,1024	Не обнаружены / <i>Not found</i>

клинических симптомов составил от 4 до 17 лет. Таким образом, частота дефицита ЛКЛ среди пациентов с характерными для заболевания клиническими проявлениями составляет 1:312 человек, при этом частота гомозиготного носительства патогенного варианта c.894G>A составила 1:500 пациентов. Результаты повторной биохимической диагностики трех образцов с резко сниженной активностью фермента, для которых не было найдено генетических нарушений в гене *LIPA*, находились в диапазоне нормальных значений, что предполагает возможные технические ошибки при изготовлении сухих пятен крови, приводящие к ложноположительным результатам [17]. Чтобы исключить возможность получения ложноположительного результата, рекомендуется в дальнейшем

проводить исследование активности контрольного фермента — β-галактозидазы в образцах со сниженной активностью фермента ЛКЛ [17]. В образцах с незначительно сниженной активностью фермента ЛКЛ (пациенты 15–17) не было найдено патогенных вариантов, затрагивающих ген *LIPA*. Полученный результат указывает на необходимость пересмотра интервалов значений активности фермента, указывающих на патологию.

Выводы

Дефицит лизосомной кислой липазы — наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *LIPA*. Разнообразие клинических симптомов и широкий диапазон возраста

проявления симптомов (в случае с болезнью накопления эфиров холестерина) обуславливают ошибки при постановке диагноза. Слабая изученность распространенности дефицита ЛКЛ в российской популяции, а также наличие математически установленных ожидаемых частот дефицита ЛКЛ в России обуславливают необходимость проведения массового исследования. Вариант с.894G>A является наиболее распространенным в мире среди

пациентов с подтвержденным диагнозом дефицит ЛКЛ (болезнь накопления эфиров холестерина) и присутствует во всех подтвержденных случаях данного исследования, что позволяет предположить, что данный вариант является также преобладающим в гене *LIPA* в российской популяции. Статус патогенности обнаруженных ранее не описанных вариантов (с.35dup и с.176A>G) необходимо еще определить.

Литература / References

1. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E., Eckert S., Banikazemi M., Bialer M., et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016;18(5):452–8. DOI: 10.1038/gim.2015.108
2. Burton B.K., Balwani M., Feillet F., Barić I., Burrow T.A., Camarena Grande C., et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1501365
3. Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра. *РМЖ.* 2021;29(4):31–4. [Bokova T.A., Chibrina E.V. Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians. *RMJ.* 2021;29(4):31–4. (In Russ.)].
4. Строчкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. *РМЖ.* 2017;25(19):1346–51. [Strokovaya T.V., Bagayeva M.E., Matinyan I.A. Deficiency of lysosomal acid lipase. *RMJ.* 2017;25(19):1346–51. (In Russ.)].
5. Korbilius M., Kuentzel K.B., Bradić I., Vujić N., Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med.* 2023;29(6):425–38. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.03.001
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнева Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(3):239–43. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Vishnyova E.A., et al. Deficiency of lysosomal acid lipase: Clinical recommendations for child health care delivery. *Pediatric Pharmacology.* 2016;13(3):239–43. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573
7. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
8. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol.* 2019;70(1):142–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
9. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., Первунина Т.М., Власов Н.Н., Корниенко Е.А. и др. Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(2):184–5. [Fedyakov M.A., Barbitov Yu.A., Serebryakova E.A., Pervunina T.M., Vlasov N.N., Kornienko E.A., et al. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian population. *Pediatric Pharmacology.* 2018;15(2):184–5. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1876
10. Barbitov Yu.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: Insights from 6,096 exome samples. *MedRxiv.* 2021; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.02.21265801v1.full.pdf>. DOI: 10.1101/2021.11.02.21265801
11. Mashima R., Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: Genetics, screening, and preclinical study. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15549. DOI: 10.3390/ijms232415549
12. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413(15–16):1207–10. DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.019
13. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68–74. DOI: 10.1038/nature15393
14. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., et al. From FastQ data to high-confidence variant calls: The genome analysis toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013.43(1110): 11.10.1–33. DOI: 10.1002/0471250953.bi1110s43
15. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строчкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика.* 2019;18(8):3–16. [Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaullina V.S., Mikhaylova S.V., Strokovaya T.V., Zharkova M.S., et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: Molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics.* 2019;18(8):3–16. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16
16. Mayanskiy N., Brzhozovskaya E., Pushkov A., Strokovaya T., Vlasov N., Surkov A., et al. A kinetic assay of total lipase activity for detecting lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) and the molecular characterization of 18 LAL-D patients from Russia. *JIMD Rep.* 2019;48(1):75–82. DOI: 10.1002/jmd2.12050
17. Lukacs Z., Barr M., Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta.* 2017;471:201–5. DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.027

Сведения об авторах

Штыкалова Софья Валерьевна* — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Information about the authors

Sofia V. Shtykalova* — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: sofia.shtykalova@gmail.com;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5738-9640>

Егорова Анна Алексеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: egorova_anna@yahoo.com;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-7812>

Глотов Олег Сергеевич — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: olglotov@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Киселев Антон Вячеславович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: kiselev-anton-otta@yandex.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Коган Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: ikogan@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Contact information: sofia.shtykalova@gmail.com;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5738-9640>

Anna A. Egorova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: egorova_anna@yahoo.com;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-7812>

Oleg S. Glotov — Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Genomics, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: olglotov@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Anton V. Kiselev — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: kiselev-anton-otta@yandex.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Igor Yu. Kogan — Dr. Sci. (Medicine), Director, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: ikogan@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Поступила: 07.08.2024 Принята: 28.08.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 07.08.2024 Accepted: 28.08.2024 Published: 30.12.2024



Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients

Sofia V. Shtykalova*, Anna A. Egorova, Oleg S. Glotov, Anton V. Kiselev, Igor Yu. Kogan

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to study the prevalence of lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease and cholesteryl ester storage disease) among high-risk patients using selective biochemical screening.

Material and methods. Samples from 2805 patients are collected as dried blood spots on filter paper test forms. Biochemical study of the lysosomal acid lipase (LAL) enzyme activity was carried out according to Hamilton's protocol of, using 4-methylumbelliferyl palmitate as a substrate and LAL inhibitor Lalstat-2. Changes in fluorescence in the wells were recorded on Wallac 1420 Multilabel Counter analyzer at absorption wavelength of 355 nm and emission wavelength of 460 nm. Sequencing of the *LIPA* gene (NM_001127605) was carried out on an Illumina MiSeq device (Illumina, USA) from dried blood spots from patients with reduced LAL enzyme activity to define genetic variations.

Results. As a result of biochemical screening for LAL deficiency among patients from high-risk groups, 20 patients with reduced values of LAL enzyme activity were found. For 17 patients, search for mutations in the *LIPA* gene was carried out using NGS. In 9 patients, pathogenic genetic variants were found that led to decrease in LAL activity and the manifestation of clinical symptoms. In 100 % of detected cases, genetic mutations in the *LIPA* gene included single nucleotide substitution c.894G>A. Along with this mutation, two previously undescribed mutations (c.35dup and c.176A>G) were discovered in a compound heterozygous state.

Conclusions. The variety of clinical symptoms and wide range of ages at which symptoms may begin (in the case of cholesteryl ester storage disease) can lead to errors in diagnosis. The c.894G>A variant is the most common variant worldwide among patients with a confirmed diagnosis of LAL deficiency and was present in all confirmed cases in this study, suggesting that this variant is the predominant mutation in the *LIPA* gene in Russian population. Pathogenicity status of previously undescribed discovered mutations (c.35dup and c.176A>G) needs to be determined.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesteryl ester storage disease, lysosomal storage diseases, NGS, *LIPA* gene

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

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Yu.A. Eismont, Yu.S. Kosheva, V.B. Koroleva and V.A. Greshnyakova for assistance in collecting material and stages of genetic testing.

Funding: the article was prepared for publication within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 1021062812133-0-3.2.2 "Optimization of methods for prediction, prevention and treatment of "major obstetric syndromes", as well as strategies for delivery in pregnant women from high-risk groups, in order to improve obstetric and perinatal outcomes".

For citation: Shtykalova S.V., Egorova A.A., Glotov O.S., Kiselev A.V., Kogan I.Yu. Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1360-3612>

Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена *LIPA* у пациентов группы риска

С.В. Штыкалова, А.А. Егорова, О.С. Глотов, А.В. Киселев, И.Ю. Коган

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: изучить распространенность дефицита лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) (болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина) и результаты секвенирования гена *LIPA* среди пациентов из групп высокого риска в ходе проведения селективного биохимического скрининга.

Материал и методы. Образцы 2805 пациентов представлены сухими пятнами крови на тест-бланках из фильтровальной бумаги. Биохимическое исследование активности фермента ЛКЛ проводили по протоколу Гамильтона с использованием 4-метилумбеллиферилпальмитата в качестве субстрата и ингибитора ЛКЛ

Lalistat-2. Для построения калибровочной кривой использовали значения серийных разведений 4-метилумбеллиферона. Изменения флуоресценции в лунках регистрировали при волне поглощения 355 нм и излучения 460 нм. Для проведения генетического исследования из сухих пятен крови пациентов со сниженной активностью фермента ЛКЛ проводили секвенирование гена *LIPA* (NM_001127605) на приборе Illumina MiSeq («Illumina», США).

Результаты. В результате проведенного биохимического скрининга на дефицит ЛКЛ среди пациентов из групп высокого риска было обнаружено 20 пациентов со сниженными значениями активности фермента ЛКЛ. Для 17 пациентов был проведен поиск вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения. У 9 пациентов были найдены патогенные генетические варианты, обуславливающие снижение активности ЛКЛ и проявление клинических симптомов. В 100 % обнаруженных случаев генетические нарушения в гене *LIPA* включали однонуклеотидную замену с.894G>A. Вместе с данным вариантом были обнаружены два ранее не описанных варианта (с.35dup и с.176A>G) в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Выводы. Разнообразие клинических симптомов и широкий диапазон возраста проявления симптомов (в случае болезни накопления эфиров холестерина) обуславливают ошибки при постановке диагноза. Вариант с.894G>A является наиболее распространенным в мире среди пациентов с подтвержденным диагнозом дефицита ЛКЛ и присутствует во всех подтвержденных случаях данного исследования, что позволяет предположить, что данный вариант является преобладающим среди патогенных вариантов в гене *LIPA* в российской популяции. Статус патогенности обнаруженных ранее не описанных вариантов (с.35dup и с.176A>G) требует дополнительного исследования.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомные болезни накопления, NGS, ген *LIPA*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность Ю.А. Эйсмунту, Ю.С. Кошевой, В.Б. Королевой и В.А. Грешняковой за помощь в наборе материала и проведении этапа генетического тестирования.

Финансирование: статья подготовлена к публикации в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1021062812133-0-3.2.2 «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

Для цитирования: Штыкалова С.В., Егорова А.А., Глотов О.С., Киселев А.В., Коган И.Ю. Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена *LIPA* у пациентов группы риска. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1360-3612>

Introduction

Lysosomal acid lipase deficiency (OMIM 278000) is an orphan disease from lysosomal storage disorders. This disease is caused by a malfunction of the lysosomal acid lipase (LAL) enzyme due to mutations in the *LIPA* gene. LAL is involved in the breakdown of complex lipids and triglycerides; deficiency of this enzyme leads to their accumulation in cells and tissues [1]. The main clinical manifestations of LAL deficiency include hepatomegaly, liver fibrosis, dyslipidemia, and elevated serum transaminase levels [2]. Depending on the severity of the disease and the time of manifestation, LAL deficiency is usually divided into two forms: infantile LAL deficiency and cholesterol ester storage disease [3]. The infantile form of LAL deficiency, also known as Wolman disease, is characterized by the early onset of symptoms, typically within the first six months of life, and death due to rapidly progressing multi-organ failure before the age of one year [4]. Cholesterol ester storage disease is characterized by wide variability in both clinical symptoms and time of manifestation, which often

complicates diagnosis [5]. The main symptoms of cholesterol ester storage disease include dyslipidemia and progressive liver damage [6].

The frequency of LAL deficiency varies and, according to various sources, lies between 1:40,000 and 1:300,000 [7]. The meta-analysis of the available data allowed clarifying the frequency of this disease, establishing that it corresponds to 1:177,000 [8]. No study has been conducted to establish the incidence of LAL deficiency in Russia; the expected frequency is determined as 1:100,000–1:150,000 [4, 6]. However, the analysis conducted to establish the frequency of the mutation carriage in the *LIPA* gene indicates a frequency of 1:67,600, which is twice as high as expected [9]. According to the latest data, the frequency of the major pathogenic variant с.894G>A (rs116928232) in Russia is estimated at approximately 0.001919 (<http://ruseq.ru/#/variant/10-89222511-C-T>) [10]. However, there is insufficient information on other variants. Therefore, the available data indicates the need for an expanded population study to establish the real frequency of the disease.

The disease is inherited in an autosomal recessive manner. The most common genetic defect of the *LIPA* gene, leading to disruption of LAL function, is a mutation in exon 8, affecting the splicing site (c.G894A, p.delS275_Q298). The splicing defect results in a shortened protein lacking enzymatic activity due to the absence of 24 amino acids. The detected residual activity of the LAL enzyme is associated with splicing errors of the “mutant” form [11]. This genetic variant in the *LIPA* gene is found in approximately 50 % of patients diagnosed with LAL deficiency [5].

This paper presents the interim results of selective screening for lysosomal acid lipase deficiency for 2019–2024.

Aim: to study the prevalence of lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease and cholesterol ester storage disease) among high-risk patients.

Materials and methods

Biological samples from patients

The selective screening program for LAL deficiency included patients with at least one of the following symptoms: enlarged liver/spleen; persistent diarrhea; malabsorption syndrome; underweight; growth retardation; elevated cholesterol; elevated alanine aminotransferase / aspartate aminotransferase, low-density lipoproteins, gamma-glutamyl transferase; decreased high-density lipoproteins; anemia; thrombocytopenia; elevated lactate dehydrogenase, ferritin; steatosis/fibrosis/cirrhosis of the liver; enlarged and calcified adrenal glands; history of non-viral liver disease. Samples from 2805 patients were presented as dried blood spots on filter paper test forms. Informed consent for the study was signed by all patients and/or their legal representatives.

LAL enzyme activity assay

Biochemical study of the LAL enzyme activity was carried out according to the protocol of J. Hamilton et al. [12] using 4-methylumbelliferyl palmitate (Sigma-Aldrich, USA) as a substrate and LAL inhibitor Lalistat-2 (Sigma-Aldrich, USA). To construct a calibration curve, the values of serial two-fold dilutions of 50 μ M 4-methylumbelliferone were used (Sigma-Aldrich, USA). Changes in fluorescence in the wells were recorded on Wallac 1420 Multilabel Counter (Perkin Elmer, USA) at an absorption wavelength of 355 nm and an emission wavelength of 460 nm.

*Genetic analysis of the *LIPA* gene using next-generation sequencing*

To conduct a genetic study, genomic DNA was isolated from dried blood spots of patients with reduced LAL enzyme activity using the Blood DNA Mini Kit (Foregene, China) according to the

manufacturer's protocol. Sample concentrations were measured using the Qubit dsDNA HS Assay Kit on a Qubit 3.0 fluorimeter (Thermo Fisher Scientific, USA). To prepare libraries for targeted sequencing, KAPA CustomPanel was used (Roche, Switzerland). The *LIPA* gene (NM_001127605) was sequenced on an Illumina MiSeq (Illumina, USA) using the V2 reagent kit (300 cycles). “The 1000 Genomes” (b37) human genome assembly was used as a reference for data analysis [13]. All samples were analyzed using bioinformatics processing based on BWA-MEM v.0.7.15-r1140, PicardTools v.2.2.2 (broadinstitute.github.io/picard/) and the genome analysis toolbox (Genome Analysis Tool kit, GATK) v. 3.5 (github.com/broadinstitute/gatk/releases) according to the GATK Best Practices (software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/) [14] considering frequencies in RUSeq. Sequence enrichment metrics were obtained using Picard CalculateHsMetrics. All samples included in the dataset were genotyped using the GATK GenotypeGVCFs tool. Variants were filtered using the thresholds recommended by GATK. Variant annotation was performed using the SnpEff and SnpSift packages. The following resources and databases were used for variant annotation: dbSNP build 146, 1000 Genomes phase 3; Exome Aggregation Consortium r. 0.3.1; ClinVar v. 2018-04-01 и dbNSFP v. 2.9. NetGene2 server (cbs.dtu.dk/services/NetGene2) was used to detect splicing changes.

Results and discussion

Algorithm for the implementation of selective screening for LAL deficiency

The established algorithm for conducting a study to identify LAL deficiency is shown in Fig. 1.

At the initial stage, biological material and the necessary accompanying documents (referral for the study and informed consent) were collected. Then the biological material (dried blood spots) and referrals were sent to the laboratory, where a biochemical analysis of the activity of the LAL enzyme was carried out. The results of the biochemical analysis were processed and compared with the value ranges presented in Table 1, according to which a conclusion was made about the activity of the LAL enzyme.

Samples from patients with reduced enzyme activity were sent for genetic testing — searching for pathogenic variants in the *LIPA* gene using next-generation sequencing. At the same time, the material was re-sampled and a biochemical analysis of the activity of the LAL enzyme was performed. After genetic testing, conclusions were sent to the attending physicians.

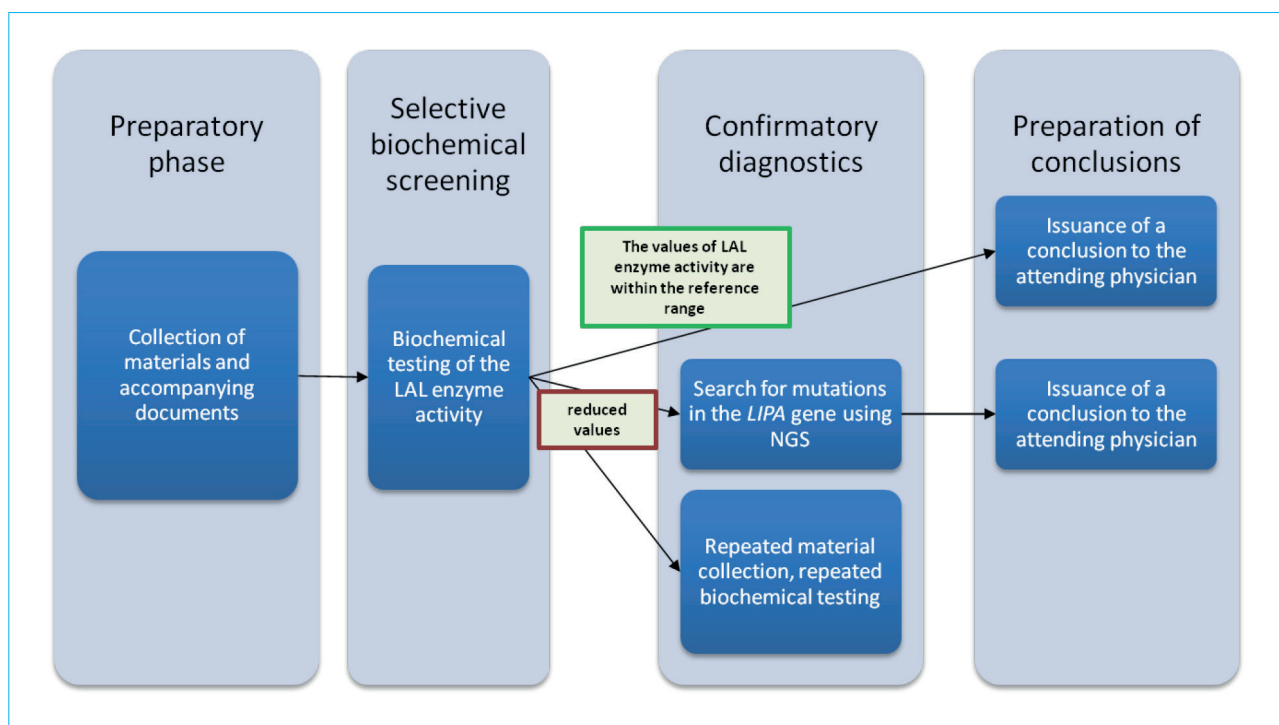


Figure 1. Algorithm for selective screening for LAL deficiency

Рисунок 1. Алгоритм проведения селективного скрининга на выявление дефицита ЛКЛ

Results of biochemical screening

During the selective biochemical screening, 2,805 samples were analyzed. The LAL activity in 2,785 samples corresponded to the established reference values, while decreased enzyme activity was recorded for 20 samples.

The majority of LAL activity values were determined in the range of 0.6–1.5 nmol/punch/hour. The average value of LAL activity was 1.22 ± 0.77 nmol/punch/hour, the median was 1.06 nmol/punch/hour.

Among the samples values of which did not correspond to the reference values for healthy individuals, the activity of the LAL enzyme was insignificantly reduced in 5 samples, decreased in 3 samples, and significantly reduced in 12 samples (Fig. 3). Some of the samples with reduced activity of the LAL enzyme were sent to search for

mutations in the *LIPA* gene using next-generation sequencing as part of the confirmatory stage of diagnosis.

Results of genetic diagnostics

For patients whose LAL enzyme activity was within the ranges corresponding to reduced values suggesting pathology, a confirmatory genetic diagnosis was carried out – a search for pathogenic variants in the *LIPA* gene through sequencing. The search for variants in the *LIPA* gene was performed for all samples with significantly reduced enzyme activity. Since the end of 2023, it was decided to expand the selection criteria for confirmatory diagnostics by including samples with reduced and insignificantly reduced LAL activity into the analysis. Two samples with decreased activity and three samples with insignificantly decreased activity of the LAL enzyme were analyzed.

Table 1. Reference values for LAL activity and conclusions

Таблица 1. Референсные значения активности фермента ЛКЛ и заключения

Ranges of LAL enzyme activity values (nmol/punch/hour) Интервалы значений активности фермента ЛКЛ (нмоль/панч/час)	Conclusion on the activity of LAL enzyme Заключение об активности фермента ЛКЛ
0–0.061	Significantly reduced / Резко снижена
0.061–0.080	Reduced / Снижена
0.080–0.110	Insignificantly reduced / Незначительно снижена
> 0.110	Within reference values / В пределах референсных значений

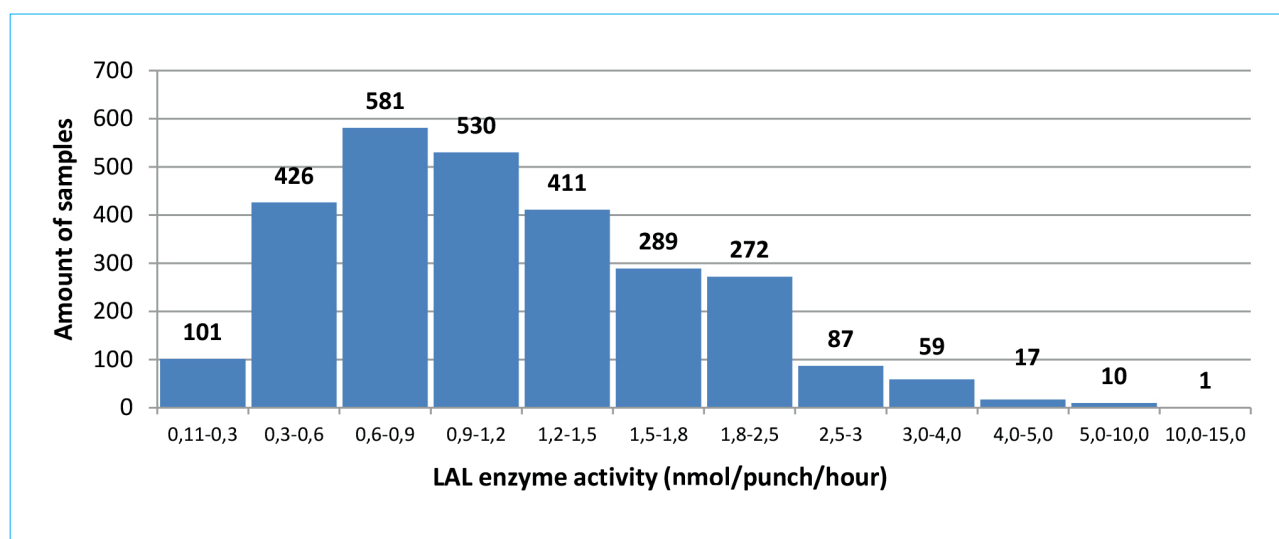


Figure 2. Distribution of LAL enzyme activity values among healthy individuals

Рисунок 2. Распределение значений активности фермента ЛКЛ среди здоровых индивидов

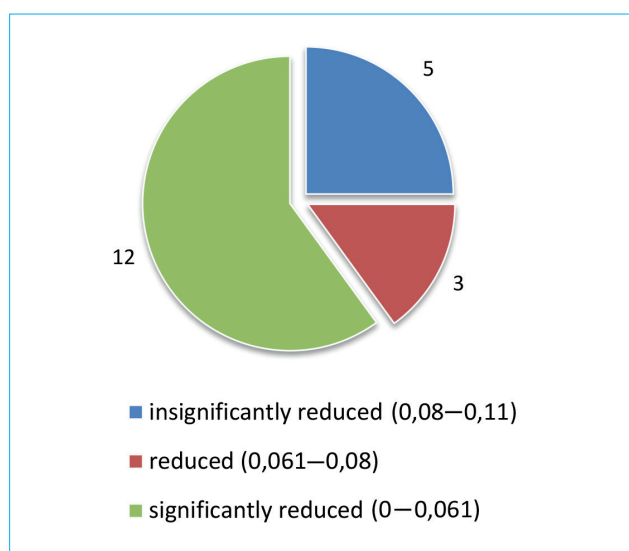


Figure 3. Number of samples with reduced LAL activity

Рисунок 3. Количество образцов со сниженной активностью фермента ЛКЛ

The results of the confirmatory diagnostic stage are presented in Table 2. In several cases, a sharp decrease in the activity of the LAL enzyme was registered, but there were no genetic abnormalities in the *LIPA* gene, which suggests the presence of other pathological processes affecting the activity of this enzyme. The most common abnormality in the *LIPA* gene leading to decreased LAL activity was the pathogenic variant c.894G>A. In 6 cases of confirmatory diagnostics, it was detected in the homozygous state, and in three more

cases — in the compound heterozygous state. The c.796G>T variant, which is the second most common in patients with LAL deficiency, was detected in one patient [15]. It was previously reported that a patient with the c.796G>T variant had a significantly reduced activity of the LAL enzyme (0.030 nmol/punch/hour), which corresponds to the activity ranges for LAL deficiency and may cause a number of clinical manifestations of the disease [16]. Previously undescribed variants were detected — substitution c.176A>G (p.Tyr59Cys) and single nucleotide duplication c.35, leading to a shift in the reading frame during translation, in a compound heterozygous state with the variant c.894G>A. It has been previously noted that the presence of the c.894G>A variant in both homozygous and heterozygous states is associated with cholesterol ester storage disease and a milder phenotype of LAL deficiency in general [15].

Based on the clinical presentation, age of onset, and results of molecular genetic testing, 9 patients were suspected to have cholesterol ester storage disease. The age range of patients experiencing clinical symptoms was between 4 and 17 years old. Thus, the frequency of LAL deficiency among patients with clinical manifestations characteristic of the disease is 1:312, while the frequency of homozygous carriage of the pathogenic variant c.894G>A was 1:500 patients. The results of repeated biochemical diagnostics of three samples with significant reduced LAL enzyme activity, for which no genetic abnormalities in the *LIPA* gene were found, were within reference range, which suggests possible technical errors in the preparation of dried blood spots, leading to false-positive

Table 2. Results of confirmatory diagnostics in patients with reduced values of LAL activity

Таблица 2. Результаты подтверждающей диагностики у пациентов со сниженными значениями активности фермента ЛКЛ

Material <i>Материал</i>	Age (years) <i>Возраст (лет)</i>	LAL activity (nmol/punch/hour) <i>Активность ЛКЛ (нмоль/панч/час)</i>	Mutations in the <i>LIPA</i> gene <i>Мутации в гене LIPA</i>
Patient 1 <i>Пациент 1</i>	43	0	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 2 <i>Пациент 2</i>	3	0	c.894G>A in a homozygous state <i>c.894G>A в гомозиготном состоянии</i>
Patient 3 <i>Пациент 3</i>	5	0	c.894G>A/c.35dup
Patient 4 <i>Пациент 4</i>	14	0	c.894G>A/c.796G>T (p.G266*)
Patient 5 <i>Пациент 5</i>	1	0.0010	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 6 <i>Пациент 6</i>	7	0.0080	c.894G>A in a homozygous state <i>c.894G>A в гомозиготном состоянии</i>
Patient 7 <i>Пациент 7</i>	14	0.0100	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 8 <i>Пациент 8</i>	11	0.0288	c.894G>A in a homozygous state <i>c.894G>A в гомозиготном состоянии</i>
Patient 9 <i>Пациент 9</i>	26	0.0378	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 10 <i>Пациент 10</i>	17	0.0400	c.894G>A in a homozygous state <i>c.894G>A в гомозиготном состоянии</i>
Patient 11 <i>Пациент 11</i>	4	0.0430	c.894G>A in a homozygous state <i>c.894G>A в гомозиготном состоянии</i>
Patient 12 <i>Пациент 12</i>	6	0.0510	c.894G>A/c.176A>G (p.Y59C)
Patient 13 <i>Пациент 13</i>	3	0.0640	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 14 <i>Пациент 14</i>	5	0.0645	c.894G>A in a homozygous state <i>c.894G>A в гомозиготном состоянии</i>
Patient 15 <i>Пациент 15</i>	1	0.09075	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 16 <i>Пациент 16</i>	46	0.1000	Not found / <i>Не обнаружены</i>
Patient 17 <i>Пациент 17</i>	11	0.1024	Not found / <i>Не обнаружены</i>

results [17]. To exclude the possibility of obtaining a false-positive result, it is recommended to conduct a further study of the activity of the control enzyme, β -galactosidase, in samples with reduced activity of the LAL enzyme [17]. No pathogenic variants affecting the *LIPA* gene were found in samples with insignificant reduced LAL enzyme activity (patients 15–17). This finding suggests the need to reconsider the ranges of enzyme activity levels indicating pathology.

Conclusion

Lysosomal acid lipase deficiency is a hereditary disease caused by pathogenic variants in the *LIPA* gene.

The diversity of clinical symptoms and a wide range of ages of symptoms onset (in the case of cholesterol ester storage disease) lead to errors in diagnosis. Due to the lack of knowledge about the prevalence of LAL deficiency among Russian population and the availability of mathematically derived expected frequencies of LAL deficiency in Russia, a large-scale study is required. Variant c.894G>A is the most common variant worldwide among patients with confirmed diagnosis of LAL deficiency (cholesterol ester storage disease) and is present in all confirmed cases at this study, which suggests that this variant is also prevalent in the *LIPA* gene in the Russian population. The pathogenicity status of previously undescribed variants (c.35dup and c.176A>G) remains to be determined.

References / Литература

1. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E., Eckert S., Banikazemi M., Bialer M., et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016;18(5):452–8. DOI: 10.1038/gim.2015.108
2. Burton B.K., Balwani M., Feillet F., Barić I., Burrow T.A., Camarena Grande C., et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1010–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1501365
3. Боккова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра. *РМЖ*. 2021;29(4):31–4. [Bokova T.A., Chibrina E.V. Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians. *RMJ*. 2021;29(4):31–4. (In Russ.)].
4. Строчкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. *РМЖ*. 2017;25(19):1346–51. [Strokovaya T.V., Bagaeva M.E., Matinyan I.A. Deficiency of lysosomal acid lipase. *RMJ*. 2017;25(19):1346–51. (In Russ.)].
5. Korbelyus M., Kuentzel K.B., Bradić I., Vujić N., Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med*. 2023;29(6):425–38. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.03.001
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнева Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):239–43. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Vishnyova E.A., et al. Deficiency of lysosomal acid lipase: Clinical recommendations for child health care delivery. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(3):239–43. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573
7. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
8. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70(1):142–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
9. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., Пераунина Т.М., Власов Н.Н., Корниенко Е.А. и др. Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(2):184–5. [Fedyakov M.A., Barbitov Yu.A., Serebryakova E.A., Pervunina T.M., Vlasov N.N., Kornienko E.A., et al. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian population. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(2):184–5. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1876
10. Barbitov Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: Insights from 6,096 exome samples. *MedRxiv*. 2021; https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.02.21265801v1.full.pdf. DOI: 10.1101/2021.11.02.21265801
11. Mashima R., Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: Genetics, screening, and preclinical study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15549. DOI: 10.3390/ijms232415549
12. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1207–10. DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.019
13. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74. DOI: 10.1038/nature15393
14. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., et al. From FastQ data to high-confidence variant calls: The genome analysis toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2013.43(1110): 11.10.1–33. DOI: 10.1002/0471250953.bi1110s43
15. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строчкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):3–16. [Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaullina V.S., Mikhaylova S.V., Strokovaya T.V., Zharkova M.S., et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: Molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics*. 2019;18(8):3–16. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16
16. Mayanskiy N., Brzhozovskaya E., Pushkov A., Strokovaya T., Vlasov N., Surkov A., et al. A kinetic assay of total lipase activity for detecting lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) and the molecular characterization of 18 LAL-D patients from Russia. *JIMD Rep*. 2019;48(1):75–82. DOI: 10.1002/jmd2.12050
17. Lukacs Z., Barr M., Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta*. 2017;471:201–5. DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.027

Information about the authors

Sofia V. Shtykalova* — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: sofia.shtykalova@gmail.com; 199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-5738-9640

Anna A. Egorova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: egorova_anna@yahoo.com; 199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6345-7812

Сведения об авторах

Штыкалова Софья Валерьевна* — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: sofia.shtykalova@gmail.com; 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-5738-9640

Егорова Анна Алексеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: egorova_anna@yahoo.com; 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6345-7812

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Oleg S. Glotov — Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Genomics, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.
Contact information: olglotov@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Anton V. Kiselev — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.
Contact information: kiselev-anton-otta@yandex.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Igor Yu. Kogan — Dr. Sci. (Medicine), Director, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.
Contact information: ikogan@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Глотов Олег Сергеевич — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».
Контактная информация: olglotov@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Киселев Антон Вячеславович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».
Контактная информация: kiselev-anton-otta@yandex.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Коган Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».
Контактная информация: ikogan@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Submitted: 07.08.2024 Accepted: 28.08.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 07.08.2024 Принята: 28.08.2024 Опубликовано: 30.12.2024



Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.В. Кручинина^{1,2*}, М.Ф. Осипенко², А.И. Валуйских¹, Е.Ю. Валуйских², И.О. Светлова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обследованных в динамике, в качестве возможных предикторов обострения заболевания.

Материалы и методы. В динамике в течение 6–12 месяцев обследованы 24 пациента (средний возраст — $38,2 \pm 4,4$ года) с ВЗК средней и легкой степени тяжести заболевания, из них 10 пациентов — с язвенным колитом, 10 — с болезнью Крона, 4 — с неклассифицируемым колитом: первое обследование — в стадии обострения, второе — в стадии ремиссии. У 48 дополнительно обследованных пациентов с ВЗК в стадии ремиссии (25 пациентов с язвенным колитом, 15 — с болезнью Крона, 8 — с неклассифицируемым колитом) проведен мониторинг течения заболевания в течение последующих 12 месяцев. Группу сравнения составили 53 человека, сопоставимые по возрасту с пациентами основных групп. Исследование состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью системы газовой хромато-масс-спектрометрии на основе трех квадруполов Agilent 7000B («Agilent Technologies Inc.», США).

Результаты. В стадии обострения у пациентов с ВЗК выше суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) в мембранах эритроцитов по сравнению с группой контроля ($p = 0,006$) и, напротив, ниже содержание ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) ($p = 0,005$), преимущественно за счет полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p = 0,026$), а именно — омега-6 ПНЖК ($p = 0,011$). Ремиссия ВЗК ассоциирована с повышением уровня ряда НЖК в сыворотке крови — маргаиновой C17:0 ($p = 0,024$), арахидовой C20:0 — в мембранах эритроцитов и сыворотке ($p = 0,0001$ и $p = 0,019$ соответственно); со снижением суммарного содержания мононенасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов ($p = 0,022$); повышением суммарной концентрации ПНЖК, как за счет омега-3 ПНЖК ($p = 0,0008$), так и омега-6 ПНЖК ($p = 0,033$), в мембранах эритроцитов по сравнению с группой здоровых лиц.

Стадия обострения у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике, ассоциирована с более высокими уровнями стеариновой жирной кислоты C18:0 ($p = 0,005$), отношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$), НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, сывороточным уровнем арахидовой жирной кислоты C20:0 ($p = 0,008$) и, напротив, более низким содержанием ННЖК в мембранах эритроцитов — эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,0023$), эйкозодиеновой C20:2n-6 ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой C16:2n-6 ($p = 0,006$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой C18:3n-3 ($p = 0,039$).

Комбинированная «панель» жирных кислот, включающая уровни C20:2n-6, C18:0 в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови, обеспечила AUC 0,683 (95 % ДИ: 0,500–0,844), чувствительность 91,4 % и специфичность 68,3 %.

Уровни жирных кислот C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3, соотношений НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови, использованные как биомаркеры — предикторы развития обострения у пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии, предсказали развитие обострения ВЗК через 2–4 месяца в случае максимально измененных уровней жирных кислот, через 6–8 месяцев — при умеренно измененных уровнях жирных кислот, сохранение ремиссии в течение 12 месяцев — при минимально измененных уровнях жирных кислот.

Заключение. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови следует рассматривать как перспективные маркеры для дальнейших исследований, связанных с диагностикой и предикцией развития обострения при ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, предикция обострения, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, сыворотка крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Благодарности: авторы выражают глубокую благодарность А.В. Азгалдян, к.м.н., врачу-гастроэнтерологу, — за содействие в обследовании пациентов; А.С. Соколовой, к.х.н., научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», — за помощь в подготовке образцов для проведения исследования жирных кислот эритроцитов; М.В. Шашкову, к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН», — за исследование содержания жирных кислот; А.А. Шестову, к.х.н., доценту Медицинского факультета Перельмана, Университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания (США), — за консультирование и помощь в статистической обработке данных.

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Валуйских А.И., Валуйских Е.Ю., Светлова И.О. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):28–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-28-41>

Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina^{1,2*}, Marina F. Osipenko², Alexander I. Valuiskikh¹, Ekaterina Yu. Valuyskikh², Irina O. Svetlova^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to study the levels of fatty acids in the membranes of erythrocytes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) examined over time, as possible predictors of exacerbation of the disease.

Materials and methods. Over a period of 6–12 months, 24 patients (mean age — 38.2 ± 4.4 years) with IBD with of moderate and mild severity of the disease were examined, of which 10 patients had ulcerative colitis, 10 — Crohn's disease, 4 — unclassified colitis: the first examination was in the acute stage, the second was in the remission stage. In 48 additionally examined patients with IBD in remission (25 patients with ulcerative colitis, 15 — with Crohn's disease, 8 — with unclassified colitis), the course of the disease was monitored over the next 12 months. The comparison group included 53 people comparable to the main groups in age. The study of the composition of fatty acids (FAs) in the membranes of erythrocytes and blood serum was carried out using a gas chromatograph mass spectrometry system based on three quadrupoles Agilent 7000B (Agilent Technologies Inc., USA).

Results. In the acute stage, patients with IBD have a higher total content of saturated fatty acids (SFAs) in erythrocyte membranes compared to the control group ($p = 0.006$), and, on the contrary, lower levels of unsaturated fatty acids (UFAs) ($p = 0.005$), mainly due to polyunsaturated FAs (PUFAs) ($p = 0.026$), namely omega-6 PUFAs ($p = 0.011$). Remission of IBD is associated with an increase in the level of a number of SFAs in the blood serum — margaric C17:0 ($p = 0.024$), arachidic acid (C20:0) — in erythrocyte membranes and serum ($p = 0.0001$ and $p = 0.019$, respectively), with a decrease in the total content of monounsaturated FAs in erythrocyte membranes ($p = 0.022$), an increase in the total concentration of PUFAs due to both omega-3 PUFAs ($p = 0.0008$) and omega-6 PUFAs ($p = 0.033$) in erythrocyte membranes compared with a group of healthy individuals.

The exacerbation stage in patients with IBD examined over time is associated with higher levels of stearic FA C18:0 ($p = 0.005$), SFA/UFA ($p = 0.034$) and SFA/PUFA ($p = 0.039$) ratios in erythrocyte membranes, serum level of arachidic FA C20:0 ($p = 0.008$), and, on the contrary, lower content of UFAs in erythrocyte membranes — eicosapentaenoic C20:5n-3 ($p = 0.0023$), eicosadienoic C20:2n-6 ($p = 0.0027$), hexadecadienoic C16:2n-6 ($p = 0.006$), docosatetraenoic C22:4n-6 ($p = 0.008$) and alpha-linolenic C18:3n-3 ($p = 0.039$).

A combined “panel” of fatty acids, including the levels of C20:2n-6, C18:0 in erythrocyte membranes and the content of C20:0 in blood serum, provided an AUC of 0.683 (95 % CI: 0.500–0.844), sensitivity 91.4 %, specificity 68.3 %.

Levels of C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3 fatty acids, SFA/UFA and SFA/PUFA ratios in erythrocyte membranes and content C20:0 in blood serum, used as biomarkers — predictors of the development of exacerbation in patients with IBD who were in remission, predicted the development of exacerbation of IBD after 2–4 months in the case of maximally changed levels of FAs, after 6–8 months — with moderately changed levels FAs, maintaining remission for 12 months — with minimally changed FAs levels.

Conclusion. Fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum should be considered as promising markers for further studies related to the diagnosis and prediction of exacerbation in IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, prediction of exacerbation, fatty acids, erythrocyte membranes, blood serum

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

Funding: the study was carried out under the State assignment within the framework of the budget theme “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Acknowledgments: the authors express their deep gratitude to A.V. Azgaldyan, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist — for assistance in examining patients; A.S. Sokolova, Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances of the N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — for assistance in preparing samples for the study of erythrocyte fatty acids; M.V. Shashkov, Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Analytical Laboratory of the G.K. Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — for the study of fatty acid content; and A.A. Shestov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor at the Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania (USA) — for consulting and assistance in statistical data processing.

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Valuiskikh A.I., Valuyskikh E.Yu., Svetlova I.O. Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):28–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-28-41>

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуются рецидивирующим и ремиттирующим течением. Целью терапии является как индукция, так и поддержание стойкой ремиссии и предотвращение прогрессирования патологий. Вспышки активности заболеваний возникают случайным образом и в основном непредсказуемы, а постоянный воспалительный фон отрицательно влияет на физическое и психологическое благополучие пациента, социальную деятельность и трудоспособность. Несмотря на эффективную медикаментозную терапию, которая может гарантировать клиническую ремиссию, в слизистой оболочке кишечника может сохраняться некоторая степень субклинического воспаления, что повышает риск «симптоматического» рецидива, когда воспалительный процесс достигает критической интенсивности [1].

Выявление объективных маркеров, способных выявить такое субклиническое воспаление, может представлять собой важный шаг вперед в клинической практике, позволяя гастроэнтерологу отбирать пациентов и планировать индивидуальное лечение. При верификации диагноза ВЗК в клинической практике учитывают сочетание данных анамнеза, клинических симптомов, результатов лабораторных, рентгенологических исследований, эндоскопии и гистологического исследования образцов тканей для оценки активности заболевания и принятия решений о лечении [2]. Ни один из предлагаемых маркеров не является надежным в отдельности в качестве предиктора развития активного процесса при ВЗК [3]. Для повышения предсказательной способности разрабатываются «диагностические панели», интегрирующие клинические и биологические маркеры прогноза с установлением прогностических баллов [4, 5].

С точки зрения потенциальных биомаркеров перспективными представляются жирные кислоты, которые играют разнообразную роль при ВЗК, начиная от про- и противовоспалительных и иммунорегулирующих функций до модуляции микробиоты

кишечника и поддержания корректного функционирования кишечного барьера [6].

Цель работы: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, обследованных в динамике, в качестве возможных предикторов обострения заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 24 пациента (13 женщин, 11 мужчин) с ВЗК (средний возраст — $38,2 \pm 4,4$ года), которые были детально обследованы в активную стадию до начала терапии и в стадию ремиссии. Десять больных страдали язвенным колитом (ЯК), 10 — болезнью Крона (БК), 4 — неклассифицируемым колитом (НKK). Диагноз ВЗК установлен в соответствии с положениями Российских клинических рекомендаций по ЯК и БК [7, 8]. У всех больных была поражена толстая кишка, в основном имелось рецидивирующее течение ВЗК, стаж заболевания составил $5,2 \pm 3,7$ года. У 70,8 % диагностирована среднетяжелая, а у 29,2 % — легкая степень тяжести заболевания. В период обострения преобладала клиническая и эндоскопическая активность умеренной степени. Преобладающая часть пациентов с ЯК и НKK ($n = 10$, 41,7 %) имели среднюю тяжесть настоящей атаки в соответствии с индексом Мейо (6–9 баллов), у остальных четырех человек (16,7 %) установлено наличие легкой атаки (3–5 баллов). Согласно значениям индекса Беста $178,2 \pm 29,1$ балла у пациентов с БК активность настоящей атаки соответствовала легкой.

У преобладающего числа больных ($n = 16$, 66,7 %) в активную стадию заболевания диагностирована анемия различного генеза, беспокоили артралгии ($n = 10$, 41,7 %), у 5 пациентов (20,8 %) выявлены стеатоз печени и стеатогепатит.

Второе исследование уровней жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови выполнено через 6–12 месяцев, в стадию ремиссии, что подтверждено индексом Мейо при ЯК и индексом Беста при БК. Пациенты получали терапию

кортикостероидами, аминосалицилатами, иммуномодуляторами и пр., согласно российским стандартам.

Для проверки предиктивных возможностей параметров эритроцитов дополнительно были обследованы 48 пациентов (26 женщин, 22 мужчины) с ВЗК в стадии клинической и эндоскопической ремиссии (средний возраст — $39,5 \pm 4,9$ года), которая длилась от 6 до 12 месяцев. Из них 25 пациентов с ЯК, 15 — с БК, 8 — с НКК; в 28 (58,3 %) случаях — с хроническим рецидивирующим течением средней степени тяжести, в 20 (41,7 %) — легкой степени тяжести заболевания. На момент обследования неактивная стадия заболевания подтверждена данными клиники, эндоскопии, биохимии и фекальными маркерами. Течение заболевания (сохранение ремиссии, развитие обострения) в данной группе наблюдалось в течение последующего года.

Сформированная группа сравнения включала 53 человека (28 женщин и 25 мужчин; средний возраст — $43,3 \pm 11,7$ года), обследованных в профилактических целях, без вредных привычек, ведущих здоровый образ жизни, без манифестирующих заболеваний терапевтического профиля.

Концентрация жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови, а также суммарные концентрации насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных, омега-3 полиненасыщенных, омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, их соотношения оценивались с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии (на основе трех квадруполов Agilent 7000B («Agilent Technologies Inc.», США)). Содержание жирных кислот выражали в относительных процентах. Подробное описание подготовки образцов, процедуры определения уровней жирных кислот приведено в работе [9].

Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением программы SPSS, ver. 17 («SPSS Inc.», США). Использован метод Колмогорова — Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Достоверность различия показателей оценивали по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для установления уровней жирных кислот — потенциальных предикторов обострения проведена нормализация величин показателей. Для определения различий между уровнями жирных кислот применялся дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (Partial Least-Squares Discriminant Analysis, PLS DA). Парным t -тестом (сопоставление уровней жирной кислоты одного и того же пациента в стадии обострения и ремиссии) и методом Volcano plot оценивали содержание жирных кислот как маркеров обострения основного заболевания. Кластерный анализ (K-means clustering) применялся для измерения предиктивных возможностей выявленного перечня жирных кислот. В работе использована система методов машинного обучения — Random Forest

с программным обеспечением MATLAB (R2019a, «MathWorks», США), языка программирования R с применением стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [10]. Для оценки диагностической точности показателей применен ROC-анализ.

Работа одобрена Комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (протокол № 120 от 17.12.2018). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

На первом этапе было проанализировано содержание разных классов жирных кислот (ЖК) у пациентов с ВЗК и в группе сравнения. При обострении заболевания у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами наблюдались более высокие суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) в мембранах эритроцитов (пальмитиновой C16:0, стеариновой C18:0, арахидиновой C20:0) и в сыворотке крови ($p = 0,0000006-0,05$). Концентрация двух НЖК в мембранах эритроцитов имела тенденцию к снижению при обострении заболевания — пентадекановой C15:0 ($p = 0,075$) и маргариновой C17:0 ($p = 0,052$). Вне обострения отмечено большее, чем в контроле, содержание маргариновой (C17:0) ЖК в сыворотке крови ($p = 0,024$), арахидиновой (C20:0) — в мембранах эритроцитов ($p = 0,0001$) и сыворотке ($p = 0,019$), а также выявлен более низкий уровень стеариновой (C18:0) ЖК в сыворотке крови ($p = 0,05$) и тренд к уменьшению сывороточного суммарного содержания НЖК.

При обострении основного заболевания наблюдались более низкие суммарные уровни мононенасыщенных ЖК по сравнению с группой контроля как в мембранах эритроцитов ($p = 0,001$), так и в сыворотке крови ($p = 0,02$). Содержание отдельных мононенасыщенных ЖК в мембранах эритроцитов было статистически значимо ниже или имело тенденцию к снижению при активных ВЗК: C16:1;7 ($p = 0,079$), C16:1;9 ($p = 0,001$), C18:1;9 ($p = 0,011$), C18:1;11 ($p = 0,018$). Стадия ремиссии ВЗК также оказалась ассоциированной с более низкими уровнями суммарного содержания мононенасыщенных ЖК ($p = 0,022$), в большей степени — за счет C16:1;9 ($p = 0,0001$), отчасти — C16:1;7 ($p = 0,068$).

Мембраны эритроцитов у пациентов с ВЗК в стадии обострения характеризовались более низким суммарным содержанием ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) ($p = 0,005$), в большей степени из-за сниженного уровня полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) ($p = 0,02$), особенно омега-6 ПНЖК ($p = 0,01$), по сравнению с группой контроля. Соотношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК были выше в активной фазе ВЗК как в мембранах

эритроцитов ($p = 0,017$ и $p = 0,041$ соответственно), так и в сыворотке крови ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). При обострении ВЗК в мембранах эритроцитов отмечен более низкий уровень линолевой кислоты C18:2n-6, чем у здоровых лиц ($p = 0,0009$). В сыворотке крови, напротив, содержание C20:2n-6 и C22:4n-6 при активных ВЗК было выше, чем в контроле ($p = 0,051$ и $p = 0,027$ соответственно). Из омега-3 ПНЖК только уровень C22:5n-3 в сыворотке крови оказался выше

у пациентов с ВЗК в стадии обострения ($p = 0,05$), чем у здоровых лиц, в то время как отношение омега-6 ПНЖК/омега-3 ПНЖК было ниже ($p = 0,03$).

В стадии ремиссии ВЗК суммарная концентрация ПНЖК оказалась выше в мембранах эритроцитов пациентов с ВЗК ($p = 0,005$), чем в группе сравнения, как за счет омега-3 ПНЖК ($p = 0,0008$) (включая сумму C20:5n-3 + C22:6n-3; $p = 0,0018$), так и за счет омега-6 ПНЖК ($p = 0,033$). Отношение НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов в стадии ремиссии

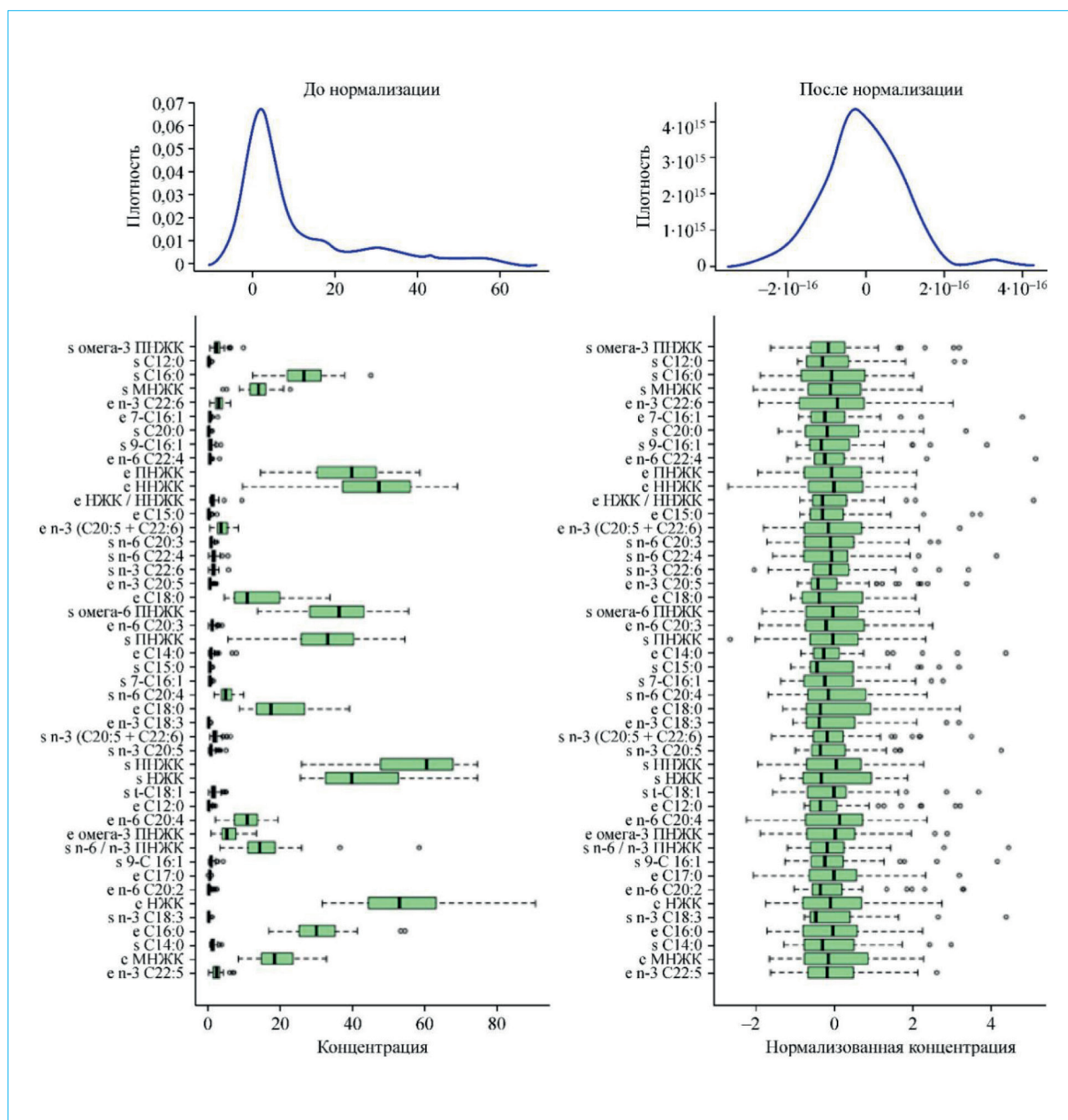


Рисунок 1. Нормализация уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике (слева — параметры до нормализации, справа — после нормализации)

Figure 1. Normalization of fatty acid levels in erythrocyte membranes and blood serum in patients with IBD, examined dynamically (left — parameters before normalization, right — after normalization)

оказалось ниже ($p = 0,039$), а в сыворотке крови — выше ($p = 0,04$), чем в контроле. Относительно группы сравнения пациенты с ВЗК в неактивной стадии имели более высокие уровни отдельных омега-6 ПНЖК как в мембранах эритроцитов (C16:2n-6 — $p = 0,000003$; C20:2n-6 — $p = 0,000006$; C20:3n-6 — $p = 0,0005$), так и в сыворотке крови (C20:4n-6 — $p = 0,036$; C22:4n-6 — $p = 0,001$). Отдельные омега-3 ПНЖК также преобладали в мембранах эритроцитов пациентов с неактивной ВЗК по сравнению со здоровыми лицами: C18:3n-3 — $p = 0,00006$; C20:5n-3 — $p = 0,000001$; C22:5n-3 — $p = 0,0006$; C22:6n-3 — $p = 0,033$. Но суммарно содержание омега-3 ПНЖК оказалось большим по сравнению с омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ВЗК в стадии ремиссии, поэтому отношение омега-3 ПНЖК/омега-6 ПНЖК было выше, чем у лиц группы сравнения ($p = 0,05$).

Анализ изменения уровней жирных кислот пациентов с ВЗК в динамике наблюдения (обострение против ремиссии) показал большую информативность мембран эритроцитов по сравнению с сывороткой. Преобладание суммы насыщенных ЖК над ненасыщенными в мембранах эритроцитов пациентов с ВЗК в стадии обострения ($p = 0,0019$) сказалось на больших величинах соотношений НЖК/ННЖК

($p = 0,01$) и НЖК/ПНЖК ($p = 0,02$) по сравнению с лицами в стадии ремиссии. Большая доля насыщенных ЖК в мембранах эритроцитов оказалась связана с большим содержанием пальмитиновой C16:0 ($p = 0,015$) и стеариновой C18:0 ($p = 0,0005$) ЖК, массовая доля которых была более высокой по сравнению с другими НЖК. В сыворотке крови установлен больший уровень C20:0 ($p = 0,01$) при обострении. Уровни целого перечня НЖК, процентное содержание которых в мембранах эритроцитов невысоко, оказались выше в стадии ремиссии: C12:0 ($p = 0,047$), C14:0 ($p = 0,057$), C15:0 ($p = 0,041$), C17:0 ($p = 0,021$).

Суммарное содержание ННЖК оказалось выше в стадию ремиссии, чем в обострении ВЗК, в том числе за счет полиненасыщенных как омега-3, так и омега-6 жирных кислот: ННЖК — $p = 0,001$; ПНЖК — $p = 0,0009$; омега-3 ПНЖК — $p = 0,004$; омега-6 ПНЖК — $p = 0,0009$.

Следует заметить, что уровни отдельных омега-6 ПНЖК были статистически значимо выше в стадии ремиссии по сравнению с обострением: C16:2n-6 ($p = 0,002$), C18:2n-6 ($p = 0,0001$), C20:2n-6 ($p = 0,002$), C20:3n-6 ($p = 0,004$), C20:4n-6 ($p = 0,064$), C22:4n-6 ($p = 0,001$).

На втором этапе для определения уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальных предикторов обострения концентрации показателей были нормализованы по их сумме (рис. 1).

Дискриминантный анализ (PLS DA) позволил установить наличие отличающихся уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в стадии обострения и ремиссии (рис. 2).

В последующем анализе применен метод Volcano plot, представляющий собой комбинацию кратных изменений и t -тестов (рис. 3). Из данного рисунка видны десять жирных кислот (красные и розовые точки), уровни которых статистически значимо различались в активной и неактивной стадиях заболевания.

В таблице представлены данные по жирным кислотам мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальным предикторам обострения у пациентов с ВЗК.

Из данных таблицы следует, что стадия обострения у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике, ассоциирована с более высокими уровнями стеариновой C18:0 ЖК ($p = 0,005$), соотношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$) и НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, сывороточным уровнем арахидиновой C20:0 ЖК ($p = 0,008$) и, напротив, более низким содержанием ННЖК в мембранах эритроцитов — эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,0023$), эйкозациеновой C20:2n-6 ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой C16:2n-6 ($p = 0,006$), докозатраеновой C22:4n-6 ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой C18:3n-3 ($p = 0,039$).

На рисунке 4 представлено распределение ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови по их

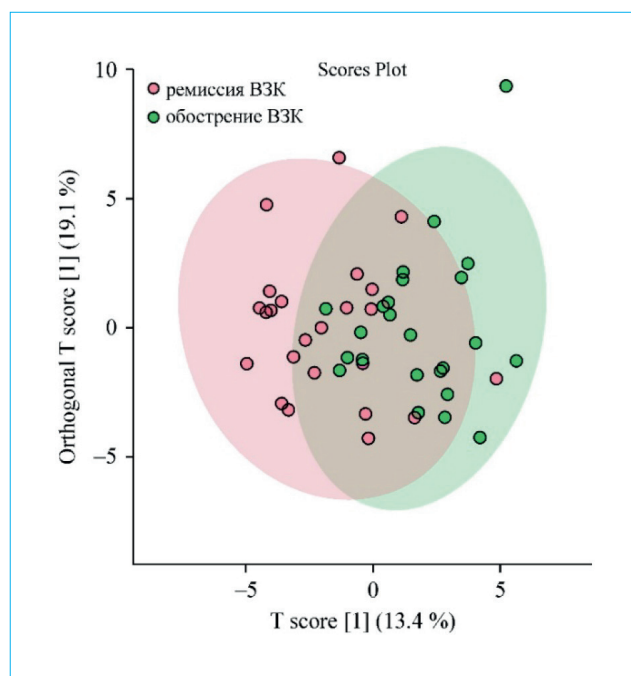


Рисунок 2. Метод PLS DA при анализе уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике: зеленое облако, зеленые точки — в стадии обострения; розовое облако, розовые точки — в стадии ремиссии

Figure 2. PLS DA method in the analysis of fatty acids in erythrocyte membrane and blood serum in patients with IBD, examined in dynamics: green cloud, green dots — in the acute stage; pink cloud, pink dots — in remission

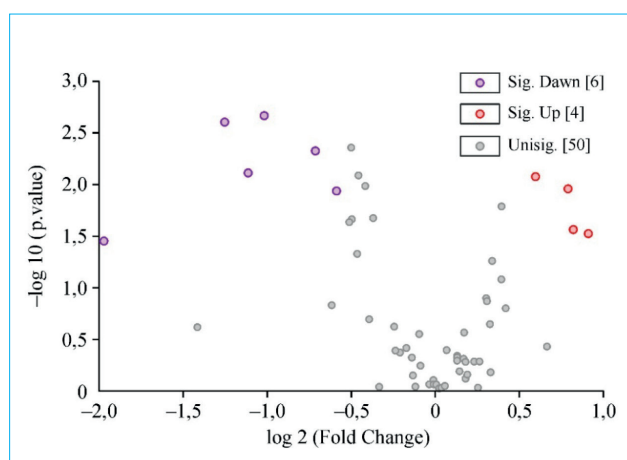


Рисунок 3. Volcano plot (парная статистика) жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в выявлении маркеров — предикторов обострения

Figure 3. Volcano plot (paired statistics) of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in the identification of markers-predictors of exacerbation

Таблица. Показатели жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови и их соотношения — потенциальные предикторы обострения у пациентов с ВЗК (обострение против ремиссии); данные получены при использовании Volcano plot (парная статистика)

Table. Indicators of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum and their ratios — potential predictors of exacerbation in patients with IBD (exacerbation vs. remission); data obtained using Volcano plot (paired statistics)

Жирные кислоты / <i>Fatty acids</i>	Кратность изменений <i>Frequency of changes (FC)</i>	log2(FC)	Значения <i>p</i> <i>p value (raw.p val.)</i>	−log10(<i>p</i>)
Эритроцитарная эйкозапентаеновая кислота <i>Erythrocyte eicosapentaenoic acid</i> C20:5n-3	0,50912	−0,97391	0,002327	2,6332
Эритроцитарная эйкозодиеновая кислота <i>Erythrocyte eicosadienoic acid</i> C20:2n-6	0,43428	−1,2033	0,002768	2,5578
Эритроцитарная стеариновая кислота <i>Erythrocyte stearic acid</i> C18:0	1,5551	0,63699	0,005021	2,2992
Эритроцитарная гексадекадиеновая кислота <i>Erythrocyte octadecadienic acid</i> C16:2n-6	0,48007	−1,0587	0,006332	2,1985
Сывороточная арахидовая кислота <i>Serum arachidic acid</i> C20:0	1,7652	0,81986	0,00819	2,0867
Эритроцитарная докозатетраеновая кислота <i>Erythrocyte docosatetraenoic acid</i> C22:4n-6	0,63131	−0,66357	0,008351	2,0783
Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК <i>Erythrocyte SFA/UFA ratio</i>	1,8178	0,86223	0,034264	1,4652
Эритроцитарная альфа-линоленовая кислота <i>Erythrocyte alpha-linolenic acid</i> C18:3n-3	0,26412	−1,9207	0,039344	1,4051
Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК <i>Erythrocyte SFA/PUFA ratio</i>	1,9341	0,95165	0,03984	1,3997

Примечание: НЖК — насыщенные жирные кислоты, ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

Note: SFA — saturated fatty acids, UFA — unsaturated fatty acids, PUFA — polyunsaturated fatty acids.

вклада в различии обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике.

Проведенный ROC-анализ выявил достаточные уровни диагностической точности при использовании уровней отдельных жирных кислот с большими значениями либо чувствительности, либо специфичности для дифференцирования стадий обострения и ремиссии ВЗК (рис. 5). Так, содержание эритроцитарной эйкозодиеновой кислоты C20:2n-6 обеспечило AUC 0,774 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 0,621–0,878) с чувствительностью 66,7 % и специфичностью 79,2 %; эритроцитарной стеариновой кислоты C18:0 — AUC 0,767 (95% ДИ: 0,61–0,878), чувствительность — 70,8 %, специфичность — 70,8 %; эритроцитарной альфа-линоленовой кислоты C18:3n-3 — AUC 0,766 (95% ДИ: 0,606–0,899), чувствительность — 66,7 %, специфичность — 75,1 %; арахидовой кислоты сыворотки крови C20:0 — AUC 0,727 (95% ДИ: 0,569–0,859), чувствительность — 66,7 %, специфичность — 75,1 %. Комбинированная

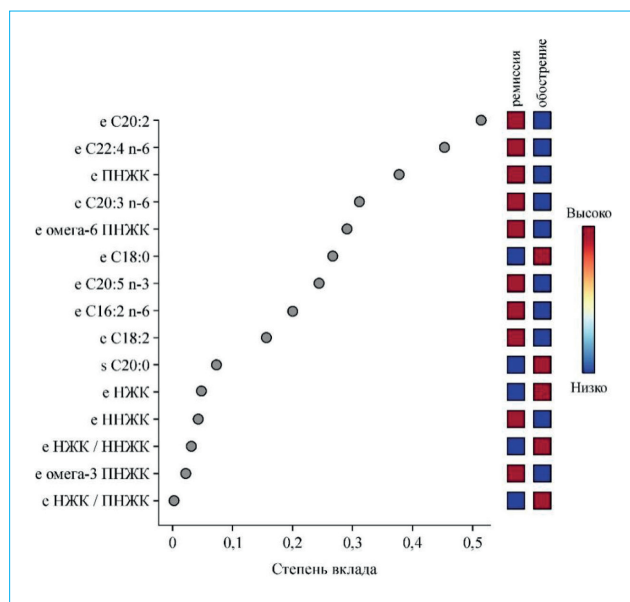


Рисунок 4. Распределение жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови по их степени вклада в различие стадии обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике

Figure 4. Distribution of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum according to their degree of contribution to distinguishing the stage of exacerbation and remission in patients with IBD examined dynamically

модель жирных кислот, состоящая из концентраций C20:2n-6 и C18:0 в мембранах эритроцитов и C20:0 в сыворотке крови, обеспечила более низкую AUC 0,683 (95% ДИ: 0,500–0,844), однако более высокую чувствительность — 91,4 %.

На последующем этапе статистической обработки уровни вышеописанных жирных кислот (C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3), соотношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови использовали как биомаркеры при проведении кластерного анализа 48 пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии. Большая часть пациентов с разными нозологическими формами ВЗК оказалась в пределах одного из трех кластеров (рис. 6).

Наблюдение за состоянием пациентов в течение последующего года позволило выявить некоторые закономерности. У пациентов с ВЗК, находившихся в пределах кластера с минимально измененными уровнями ЖК, отмечено сохранение ремиссии в течение 12 месяцев наблюдения. Большая часть лиц с ВЗК, оказавшихся в пределах кластера с умеренно измененным содержанием ЖК, имели обострение от 6 до 8 месяцев от начала мониторинга. Самые короткие сроки до наступления активной стадии заболевания оказались у пациентов с максимально отклоненными значениями ЖК — 2–4 месяца.

Пациенты, находившиеся в зонах пересечения кластеров, оказались в стадии обострения в промежуточные сроки по сравнению с вышеописанными. Таким образом, уровни жирных кислот обладают потенциалом предсказывать обострение ВЗК и стратифицировать риск развития активности заболевания.

Обсуждение

Проблема поиска биомаркеров — предикторов развития обострения у пациентов с ВЗК остается актуальной. С точки зрения доступности и малоинвазивности исследование жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови имеет определенные преимущества. Жирные кислоты, являясь незаменимыми компонентами пищевых липидов, играют разнообразную роль при ВЗК, начиная от про-/противовоспалительных и иммунорегулирующих функций до модуляции микробиоты кишечника и поддержания функционирования кишечного барьера. Короткоцепочечные жирные кислоты, продукты ферментации пищевых волокон, не перевариваемых микробиотой кишечника, обладают выраженными противовоспалительными свойствами и рассматриваются как ключевые факторы защиты при ВЗК. Среди длинноцепочечных жирных кислот насыщенные жирные кислоты, трансизомеры жирных кислот и омега-6 ПНЖК оказывают провоспалительное действие, в то время как олеиновая кислота и омега-3 ПНЖК проявляют противовоспалительный эффект. Липидные медиаторы, производные ПНЖК, являются биоактивными молекулами, влияющими на функции иммунных клеток и оказывающими как про-, так и противовоспалительное действие. Недавние исследования выявили потенциал жирных кислот со средней и очень длинной цепью в модулировании воспаления, барьеров слизистой оболочки и кишечной микробиоты при ВЗК [6]. Таким образом, рассмотрение уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови как потенциальных биомаркеров предикции обострения при ВЗК патогенетически обосновано.

В настоящей работе наиболее информативными оказались жирные кислоты мембран эритроцитов, что неудивительно, поскольку они в большей степени отражают метаболический профиль по сравнению с жирными кислотами сыворотки, более зависимыми от диетических особенностей [11]. Общим выявленным трендом оказалось повышенное содержание НЖК, как суммарного, так и уровней отдельных кислот (стеариновой, арахидновой), и сниженное — ненасыщенных, в том числе полиненасыщенных.

Реализация провоспалительных эффектов НЖК осуществляется посредством воздействия на рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (PPAR-γ), и ретиноидные X-рецепторы (RXR) [12]. Ранее было показано, что суммарное

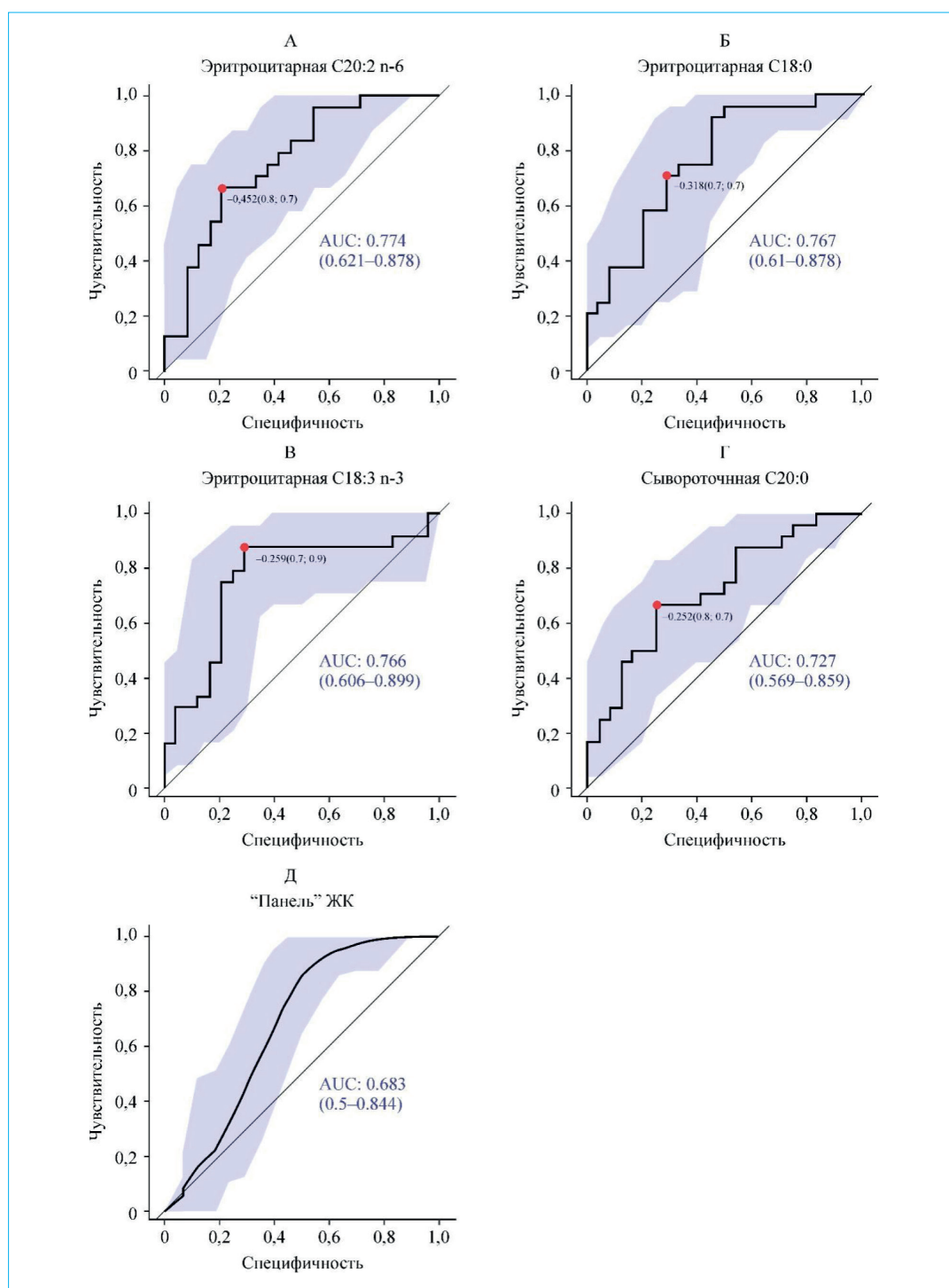


Рисунок 5. ROC-кривые с включением уровней жирных кислот для различения обострения и ремиссии ВЗК у пациентов, обследованных в динамике: А — эритроцитарная эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 (AUC 0,774; 95 % ДИ: 0,621–0,878); Б — эритроцитарная стеариновая кислота C18:0 (AUC 0,767; 95% ДИ: 0,61–0,878); В — эритроцитарная альфа-линоленовая кислота C18:3n-3 (AUC 0,766; 95% ДИ: 0,606–0,899); Г — сывороточная арахидовая C20:0 (AUC 0,727; 95% ДИ: 0,569–0,859); Д — «панель» жирных кислот (эрC20:2n-6, эрC18:0, сывC20:0) (AUC 0,683; 95% ДИ: 0,500–0,844)

Figure 5. ROC curves including fatty acid levels to distinguish between exacerbation and remission of IBD in patients examined dynamically: А — erythrocyte eicosadienoic acid C20:2n-6 (AUC 0.774; 95 % CI: 0.621–0.878); Б — erythrocyte stearic acid C18:0 (AUC 0.767; 95 % CI: 0.61–0.878); В — erythrocyte alpha-linolenic acid C18:3n-3 (AUC 0.766; 95 % CI: 0.606–0.899); Г — serum arachidic C20:0 (AUC 0.727; 95 % CI: 0.569–0.859); Д — “panel” of fatty acids (erC20:2n-6, erC18:0, serumC20:0) (AUC 0.683; 95 % CI: 0.500–0.844)

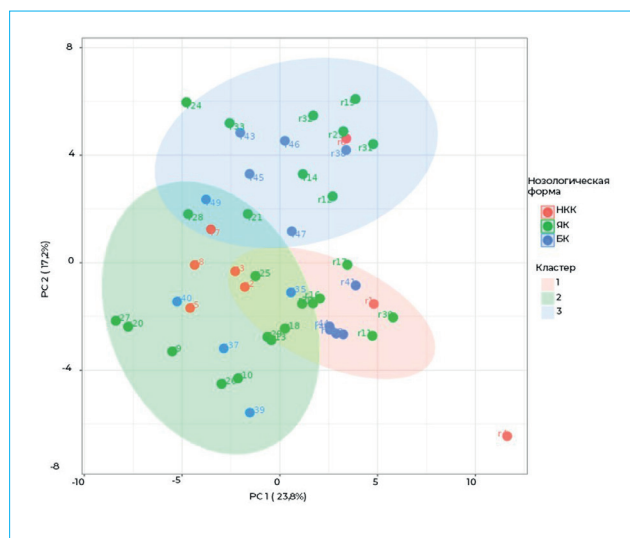


Рисунок 6. Кластерный анализ с использованием уровней ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальных предикторов обострения ВЗК у группы пациентов в стадии ремиссии ($n = 48$). Голубое облако — кластер пациентов с минимально измененными уровнями ЖК; зеленое — кластер пациентов с умеренно измененными уровнями ЖК; розовое — кластер пациентов с максимально измененными уровнями ЖК. Красные точки — пациенты с неклассифицируемым колитом, зеленые — пациенты с язвенным колитом, синие — пациенты с болезнью Крона

Figure 6. Cluster analysis using fatty acid levels of erythrocytes membranes and blood serum — potential predictors of IBD exacerbation in a group of patients in remission ($n = 48$). Blue cloud — cluster of patients with minimally altered FAs levels; green — cluster of patients with moderately altered FAs levels; pink — cluster of patients with maximally altered FAs levels. Red dots — patients with unclassifiable colitis, green — patients with ulcerative colitis, blue — patients with Crohn's disease

содержание НЖК, а также уровни отдельных НЖК — пальмитиновой, стеариновой и арахидоновой — прямо ассоциировали с уровнями маркеров воспаления, в том числе с количеством лейкоцитов, СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена, фекального кальпротектина [13]. Показана связь НЖК с макрофагальным воспалением и липотоксичностью [14], обусловленная их менее эффективной этерификацией в триглицериды. Накопление пальмитиновой кислоты в макрофагах стимулирует их к повышенному выделению воспалительных цитокинов в слизистой оболочке кишечника, поддерживая воспаление [15]. Исследования метаболитов плазмы показали, что пальмитиновая кислота является потенциальным диагностическим маркером для ВЗК [16]. Она способствует воспалению, повышая проницаемость эпителия кишечника [17], активируя путь NF-κB и цитокины [18], вызывая

стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к липотоксичности эпителиальных клеток кишечника [19]. Провоспалительный потенциал НЖК косвенно подтверждают прямые ассоциации их уровней в сыворотке крови с концентрациями тканевых цитокинов у пациентов с язвенным колитом [20].

Результатами ряда экспериментальных исследований показано существенное изменение метаболизма жирных кислот в условиях гипоксии, ассоциированной с воспалением и канцерогенезом, через HIF1α-зависимые и независимые механизмы [21, 22]. Активация синтазы жирных кислот, фермента липогенеза *de novo*, при ВЗК может модулировать проницаемость кишечного барьера посредством ковалентного присоединения пальмитиновой кислоты к муцину-2, ключевому гликопротеину кишечника [23, 24].

Снижение уровня ненасыщенных жирных кислот, включая полиненасыщенные, оказалось другим важным трендом, выявленным в настоящем исследовании. Предикторами развития обострения оказались сниженные уровни как омега-3 (эйкозапентаеновой, альфа-линоленовой кислот), так и омега-6 ПНЖК (эйкозадиеновой, гексадекадиеновой, докозатетраеновой).

ПНЖК могут влиять на течение ВЗК, воздействуя на воспаление в кишечной стенке. Установлены ассоциации повышенного содержания арахидоновой кислоты [25, 26] и сниженного — эйкозапентаеновой [27, 28] с воспалением в слизистой оболочке толстой кишки пациентов с язвенным колитом. ПНЖК могут модулировать противовоспалительные сигнальные пути и поддерживать целостность кишечного барьера путем взаимодействия с рецептором 120, связанным с G-белком (GPR120) [29, 30]. Противовоспалительное действие омега-3 ПНЖК связано со снижением уровня простагландина E_2 (PGE_2), активацией щелочной фосфатазы [25], NF-κB, уровней ФНО-альфа, индуцируемой синтазы оксида азота и интерлейкина 1 бета [31], а также повышением активности PPAR-γ [32]. Альфа-линоленовая кислота может снижать активность ионизированных кальций-связывающих адапторных молекул 1-позитивных макрофагов [33] и снижать экспрессию провоспалительных генов IL-8, циклооксигеназы-2 (COX2) и индуцируемой синтазы оксида азота со снижением воспаления в кишке [34]. Эйкозапентаеновая кислота замедляла воспалительные пути трансформирующего фактора роста бета-1/рецептора эпидермального фактора роста P-EGFR и NF-κB, модулировала окислительно-восстановительный баланс и смягчала прогрессирование ЯК в эксперименте на крысах [35]. В исследованиях показано, что докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты снижали выраженность стресса эндоплазматического ретикулума в бокаловидных клетках, влияя на синтез и секрецию защитных муциновых барьеров муцина-2 (Muc2) [19].

Е. Scaiola et al. оценили способность формы свободной эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК-СЖК) уменьшать воспаление кишечника у пациентов с ЯК и использовали фекальный уровень кальпротектина в качестве маркера [27]. Исследование показало, что соединения, полученные из омега-3 ПНЖК, могут не только индуцировать, но и поддерживать клиническую ремиссию в течение как минимум шести месяцев. А. Prossomariti et al. показали, что добавка с ЭПК-СЖК уменьшает воспаление слизистой оболочки кишки, способствует дифференцированию бокаловидных клеток и изменяет состав микробиоты кишечника у пациентов с ЯК [36].

К. Uchiyama et al. также исследовали влияние диетотерапии с использованием «обменного стола ПНЖК омега-3» (ω 3DP) на состав мембран эритроцитов пациентов с БК и ЯК и их ремиссию. Можно предположить, что ω 3DP изменяет состав клеточных мембран ЖК и влияет на клиническую активность больных ВЗК [37].

По данным настоящего исследования, значимость сниженных уровней ряда омега-3 ПНЖК как предикторов развития обострения может быть связана с перечисленными выше эффектами данных метаболитов.

Ж. Diab et al. установили потенциал повышенных уровней перечня производных арахидоновой кислоты (простагландинов E_2 и D_2 , тромбксана B_2 , гидропероксиэкозатетраеновых кислот) в ткани толстой кишки в прогнозировании развития активного воспаления при язвенном колите [38].

По данным настоящей работы, сниженный уровень омега-6 ПНЖК — эйкозациеновой кислоты ($C_{20:2n-6}$) — оказался предиктором развития обострения у пациентов с ВЗК. Концентрации данной кислоты в тканях и биологических жидкостях организма существенно ниже, чем линолевой и арахидоновой кислот [39, 40]. Концентрация $C_{20:2n-6}$ в крови косвенно отражает уровень других омега-6 ПНЖК и, вероятно, может зависеть как от уровня ее предшественника — линолевой кислоты ($C_{18:2n-6}$), так и от степени активности эндогенного синтеза арахидоновой кислоты, являющейся производной $C_{20:2n-6}$ [41].

Анализ влияния эйкозациеновой ЖК на воспалительные процессы выявил противоположные эффекты. Показан противовоспалительный характер воздействия $C_{20:2n-6}$ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в крупномасштабном европейском исследовании [42, 43], при аутоиммунных заболеваниях (полимиозит, дерматомиозит) [44]. Повышенная активность $\Delta 6$ -десатуразы ($D6D$, ген *FADS2*), определяющая высокие уровни $C_{20:2n-6}$, $C_{20:4n-6}$ и ряда других ПНЖК в плазме крови, может быть ассоциирована с полиморфизмом rs174537 в кластере генов *FADS*, влияющим на концентрации липопротеинов низкой плотности и общего холестерина [45–47]. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что эйкозациеновая

кислота является, скорее, противо-, а не провоспалительным метаболитом [48, 49]. В исследовании S. Sitkin et al. предложен новый метаболомный индекс — отношение уровня арахидоновой кислоты к уровню эйкозациеновой кислоты ($C_{20:4n-6}/C_{20:2n-6}$), отражающий баланс между провоспалительными и противовоспалительными компонентами пула омега-6 ПНЖК [50].

Поскольку синтез докозатетраеновой кислоты $C_{22:4n-6}$ происходит при воздействии энон-газ на арахидоновую $C_{20:4n-6}$, расход последней в арахидоновом каскаде при развитии воспаления приводит к снижению докозатетраеновой кислоты из-за низкого уровня субстрата для ее образования [6].

Для подтверждения наших результатов требуется более крупная когорта с включением пациентов с ВЗК различной тяжести, более продолжительные сроки наблюдения; это может улучшить качество прогностической модели.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены особенности жирно-кислотного профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови пациентов с ВЗК, обследованных в динамике. В стадии обострения ВЗК выявлены более высокие уровни стеариновой ЖК $C_{18:0}$ ($p = 0,005$), отношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$), НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, арахидоновой ЖК $C_{20:0}$ ($p = 0,008$) в сыворотке крови и, напротив, более низкие концентрации ННЖК в мембранах эритроцитов: эйкозапентаеновой $C_{20:5n-3}$ ($p = 0,0023$), эйкозациеновой $C_{20:2n-6}$ ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой $C_{16:2n-6}$ ($p = 0,006$), докозатетраеновой $C_{22:4n-6}$ ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой $C_{18:3n-3}$ ($p = 0,039$).

Использование уровней отдельных жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов обеспечило достаточные уровни диагностической точности в различении обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике. Комбинированная «панель» жирных кислот, включающая уровни $C_{20:2n-6}$ и $C_{18:0}$ в мембранах эритроцитов и содержание $C_{20:0}$ в сыворотке крови, показала AUC 0,683 (95% ДИ: 0,500–0,844) с более высокой чувствительностью (91,4 %) при невысоких значениях специфичности (68,3 %).

Уровни жирных кислот $C_{20:5n-3}$, $C_{20:2n-6}$, $C_{18:0}$, $C_{16:2n-6}$, $C_{22:4n-6}$, $C_{18:3n-3}$, соотношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание $C_{20:0}$ в сыворотке крови, использованные как биомаркеры — предикторы развития обострения у пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии, предсказали развитие обострения ВЗК через 2–4 месяца в случае максимально измененных уровней ЖК, через 6–8 месяцев — при умеренно измененных уровнях ЖК, сохранение ремиссии в течение 12 месяцев — при минимально измененных уровнях ЖК.

Литература / References

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. [Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020902166
2. Cushing K., Higgins P.D.R. Management of Crohn disease: A review. *JAMA*. 2021;325(1):69–80. DOI: 10.1001/jama.2020.18936
3. Liverani E., Scafoli E., Digby R.J., Bellanova M., Belluzzi A. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1017–33. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1017
4. Li M., Tao Y., Sun Y., Wu J., Zhang F., Wen Y., et al. Constructing a prediction model of inflammatory bowel disease recurrence based on factors affecting the quality of life. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1041505. DOI: 10.3389/fmed.2023.1041505
5. Chen P., Zhou G., Lin J., Li L., Zeng Z., Chen M., et al. Serum biomarkers for inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:123. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123
6. Yan D., Ye S., He Y., Wang S., Xiao Y., Xiang X., et al. Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: From mechanism to treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1286667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1286667
7. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's Disease (K50), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
8. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России. Язвенный колит. Клинические рекомендации. М., 2020. [Russian Gastroenterological Association; Association of Coloproctologists of Russia. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
9. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шапков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(2):50–61. [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and blood serum in patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(2):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
10. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
11. Clarke E.D., Stanford J., Ferguson J.J.A., Wood L.G., Collins C.E. Red blood cell membrane fatty acid composition, dietary fatty acid intake and diet quality as predictors of inflammation in a group of Australian adults. *Nutrients*. 2023;15(10):2405. DOI: 10.3390/nu15102405
12. Lechner K., Bock M., von Schacky C., Scherr J., Lorenz E., Lechner B., et al. Trans-fatty acid blood levels of industrial but not natural origin are associated with cardiovascular risk factors in patients with HFpEF: A secondary analysis of the Aldo-DHF trial. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1541–54. DOI: 10.1007/s00392-022-02143-7
13. Кручинина М.В., Светлова И.О., Азгалдян А.В., Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю., Шапков М.В. и др. Профиль жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от стадии заболевания. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021;5:161–84. [Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Azgaldyan A.V., Osipenko M.F., Valuysskikh E.Yu., Shashkov M.V., et al. Fatty acid profile of erythrocyte membranes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases depending on the stage of the disease. *Modern Science: Actual Problems of Theory And Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;5:161–84. (In Russ.)]. DOI: 10.37882/2223–2966.2021.05.18
14. Rosa Neto J.C., Calder P.C., Curi R., Newsholme P., Sethi J.K., Silveira L.S. The immunometabolic roles of various fatty acids in macrophages and lymphocytes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8460. DOI: 10.3390/ijms22168460
15. Korbecki J., Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: An overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2019;68(11):915–32. DOI: 10.1007/s00011-019-01273-5
16. Guan S., Jia B., Chao K., Zhu X., Tang J., Li M., et al. UPLC-QTOF-MS-based plasma lipidomic profiling reveals biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis. *J Proteome Res*. 2020;19(2):600–9. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00440
17. Gori M., Altomare A., Cocca S., Solida E., Ribolsi M., Carotti S., et al. Palmitic acid affects intestinal epithelial barrier integrity and permeability *in vitro*. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):417. DOI: 10.3390/antiox9050417
18. Bashllari R., Molonia M.S., Muscarà C., Speciale A., Wilde P.J., Saija A., et al. Cyanidin-3-O-glucoside protects intestinal epithelial cells from palmitate-induced lipotoxicity. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):379–86. DOI: 10.1080/13813455.2020.1828480
19. Escoula Q., Bellenger S., Narce M., Bellenger J. Docosa-hexaenoic and eicosapentaenoic acids prevent altered-Muc2 secretion induced by palmitic acid by alleviating endoplasmic reticulum stress in LS174T goblet cells. *Nutrients*. 2019;11(9):2179. DOI: 10.3390/nu11092179
20. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T., Allaman M.M., Hodges M.E., Slaughter J.C., et al. Serum fatty acids are correlated with inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156387. DOI: 10.1371/journal.pone.0156387
21. Matsuzaka T. Role of fatty acid elongase Elovl6 in the regulation of energy metabolism and pathophysiological significance in diabetes. *Diabetol Int*. 2020;12(1):68–73. DOI: 10.1007/s13340-020-00481-3
22. Valli A., Rodriguez M., Moutsianas L., Fischer R., Fedele V., Huang H.L., et al. Hypoxia induces a lipogenic cancer cell phenotype via HIF1 α -dependent and -independent pathways. *Oncotarget*. 2015;6(4):1920–41. DOI: 10.18632/oncotarget.3058
23. Jergens A.E., Parvinroo S., Kopper J., Wannemuehler M.J. Rules of engagement: Epithelial-microbe interactions and inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:669913. DOI: 10.3389/fmed.2021.669913
24. Li S., Chen M., Wang Z., Abudourexiti W., Zhang L., Ding C., et al. Ant may well destroy a whole dam: Glycans of colonic mucus barrier disintegrated by gut bacteria. *Microbiol Res*. 2024;281:127599. DOI: 10.1016/j.micres.2023.127599
25. Smyth M., Lunken G., Jacobson K. Insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fatty acid intake with a focus on polyunsaturated fatty acids using preclinical models. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;7(1):104–14. DOI: 10.1093/jcag/gwad058
26. Diab J., Hansen T., Goll R., Stenlund H., Jensen E., Moritz T., et al. Mucosal metabolomic profiling and pathway analysis reveal the metabolic signature of ulcerative colitis. *Metabolites*. 2019;9(12):291. DOI: 10.3390/metabo9120291
27. Scafoli E., Liverani E., Belluzzi A. The imbalance between n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future

- therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2619. DOI: 10.3390/ijms18122619
28. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Mol Aspects Med.* 2018;64:1–17. DOI: 10.1016/j.mam.2017.08.002
 29. Rubbino F., Garlatti V., Garzarelli V., Massimino L., Spanò S., Iadarola P., et al. GPR120 prevents colorectal adenocarcinoma progression by sustaining the mucosal barrier integrity. *Sci Rep.* 2022;12(1):381. DOI: 10.1038/s41598-021-03787-7
 30. Hong S.W., Lee J., Moon S.J., Kwon H., Park S.E., Rhee E.J., et al. Docosahexaenoic acid attenuates palmitate-induced apoptosis by autophagy upregulation via GPR120/mTOR axis in insulin-secreting cells. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(2):353–63. DOI: 10.3803/EnM.2023.1809
 31. Rohwer N., Chiu C.Y., Huang D., Smyl C., Rothe M., Rund K.M., et al. Omega-3 fatty acids protect from colitis via an Alox15-derived eicosanoid. *FASEB J.* 2021;35(4):e21491. DOI: 10.1096/fj.202002340RR
 32. Yao J., Lu Y., Zhi M., Hu P., Wu W., Gao X. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- γ /NFAT. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8315–22. DOI: 10.3892/mmr.2017.7673
 33. Kim J., Ahn M., Choi Y., Kang T., Kim J., Lee N.H., et al. Alpha-linolenic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Inflammation.* 2020;43(5):1876–83. DOI: 10.1007/s10753-020-01260-7
 34. Wang X., Yue H., Zhang H., Wan L., Ji S., Geng C. Preventive effects of long-term intake of plant oils with different linoleic acid/alpha-linolenic acid ratios on acute colitis mouse model. *Front Nutr.* 2022;9:788775. DOI: 10.3389/fnut.2022.788775
 35. El Mahdy R.N., Nader M.A., Helal M.G., Abu-Risha S.E., Abdelmageed M.E. Eicosapentaenoic acid mitigates ulcerative colitis-induced by acetic acid through modulation of NF- κ B and TGF- β /EGFR signaling pathways. *Life Sci.* 2023;327:121820. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121820
 36. Prossomariti A., Scafoli E., Piazzini G., Fazio C., Bellanova M., Biagi E., et al. Short-term treatment with eicosapentaenoic acid improves inflammation and affects colonic differentiation markers and microbiota in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7458. DOI: 10.1038/s41598-017-07992-1
 37. Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katakura K., Shirahashi H., et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1696–707. DOI: 10.1002/ibd.21251
 38. Diab J., Hansen T., Goll R., Stenlund H., Ahnlund M., Jensen E., et al. Lipidomics in ulcerative colitis reveal alteration in mucosal lipid composition associated with the disease state. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(11):1780–7. DOI: 10.1093/ibd/izz098
 39. Edwards B.R. Lipid biogeochemistry and modern lipidomic techniques. *Ann Rev Mar Sci.* 2023;15:485–508. DOI: 10.1146/annurev-marine-040422-094104
 40. Tanaka T., Uozumi S., Morito K., Osumi T., Tokumura A. Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids.* 2014;49(5):423–9. DOI: 10.1007/s11745-014-3896-5
 41. Liou Y.A., Innis S.M. Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo-gamma-linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80(4):201–6. DOI: 10.1016/j.jplefa.2009.02.003
 42. Prada M., Eichelmann F., Wittenbecher C., Kuxhaus O., Schulze M.B. Plasma lipidomic n-6 polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes risk in the EPIC-Potsdam prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2023;46(4):836–44. DOI: 10.2337/dc22-1435
 43. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders. *Front Physiol.* 2021;12:646491. DOI: 10.3389/fphys.2021.646491
 44. Zhao Q., Hu Q., Meng S., Zhang Q., Wang T., Liu C., et al. Metabolic profiling of patients with different idiopathic inflammatory myopathy subtypes reveals potential biomarkers in plasma. *Clin Exp Med.* 2023;23(7):3417–29. DOI: 10.1007/s10238-023-01073-6
 45. Payab M., Tayanloo-Beik A., Falahzadeh K., Mousavi M., Salehi S., Djalalinia S., et al. Metabolomics prospect of obesity and metabolic syndrome; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;21(1):889–917. DOI: 10.1007/s40200-021-00917-w
 46. Coltell O., Sorli J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., et al. Genome-wide association study for serum omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in Mediterranean subjects with metabolic syndrome. *Nutrients.* 2020;12(2):310. DOI: 10.3390/nu12020310
 47. Huang P.C., Cheng H., Su Y.T., Huang M.C., Hsu C.C., Hwang S.J., et al. Interaction among dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake, fatty acid desaturase 2 genetic variants, and low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2023;14(2):297–308. DOI: 10.1111/jdi.13944
 48. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty acid profile and genetic variants of proteins involved in fatty acid metabolism could be considered as disease predictor. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):979. DOI: 10.3390/diagnostics13050979
 49. Coniglio S., Shumskaya M., Vassiliou E. Unsaturated fatty acids and their immunomodulatory properties. *Biology (Basel).* 2023;12(2):279. DOI: 10.3390/biology12020279
 50. Sitkin S., Pokrotnieks J. Alterations in polyunsaturated fatty acid metabolism and reduced serum eicosadienoic acid level in ulcerative colitis: Is there a place for metabolomic fatty acid biomarkers in IBD? *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2480–1. DOI: 10.1007/s10620-018-5182-5

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Gastroenterology Laboratory, Leading Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

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>

Валуиких Александр Игоревич — ординатор, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».
Контактная информация: valuisikh99@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Валуиких Екатерина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valuisikh@mail.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1286-8273>

Светлова Ирина Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».
Контактная информация: iosvetlova@yandex.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9744-6144>

Contact information: kruchmargo@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

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>

Alexander I. Valuisikh — Resident, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: valuisikh99@mail.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Ekaterina Yu. Valuisikh — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Continuing Education and Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: valuisikh@mail.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1286-8273>

Irina O. Svetlova — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Continuing Education and Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; Gastroenterologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: iosvetlova@yandex.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9744-6144>

Поступила: 11.07.2024 Принята: 21.09.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 11.07.2024 Accepted: 21.09.2024 Published: 30.12.2024



Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

Margarita V. Kruchinina^{1,2*}, Marina F. Osipenko², Alexander I. Valuiskikh¹, Ekaterina Yu. Valuyskikh², Irina O. Svetlova^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to study the levels of fatty acids in the membranes of erythrocytes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) examined over time, as possible predictors of exacerbation of the disease.

Materials and methods. Over a period of 6–12 months, 24 patients (mean age — 38.2 ± 4.4 years) with IBD with of moderate and mild severity of the disease were examined, of which 10 patients had ulcerative colitis, 10 — Crohn's disease, 4 — unclassified colitis: the first examination was in the acute stage, the second was in the remission stage. In 48 additionally examined patients with IBD in remission (25 patients with ulcerative colitis, 15 — with Crohn's disease, 8 — with unclassified colitis), the course of the disease was monitored over the next 12 months. The comparison group included 53 people comparable to the main groups in age. The study of the composition of fatty acids (FAs) in the membranes of erythrocytes and blood serum was carried out using a gas chromatograph mass spectrometry system based on three quadrupoles Agilent 7000B (Agilent Technologies Inc., USA).

Results. In the acute stage, patients with IBD have a higher total content of saturated fatty acids (SFAs) in erythrocyte membranes compared to the control group ($p = 0.006$), and, on the contrary, lower levels of unsaturated fatty acids (UFAs) ($p = 0.005$), mainly due to polyunsaturated FAs (PUFAs) ($p = 0.026$), namely omega-6 PUFAs ($p = 0.011$). Remission of IBD is associated with an increase in the level of a number of SFAs in the blood serum — margaric C17:0 ($p = 0.024$), arachidic acid (C20:0) — in erythrocyte membranes and serum ($p = 0.0001$ and $p = 0.019$, respectively), with a decrease in the total content of monounsaturated FAs in erythrocyte membranes ($p = 0.022$), an increase in the total concentration of PUFAs due to both omega-3 PUFAs ($p = 0.0008$) and omega-6 PUFAs ($p = 0.033$) in erythrocyte membranes compared with a group of healthy individuals.

The exacerbation stage in patients with IBD examined over time is associated with higher levels of stearic FA C18:0 ($p = 0.005$), SFA/UFA ($p = 0.034$) and SFA/PUFA ($p = 0.039$) ratios in erythrocyte membranes, serum level of arachidic FA C20:0 ($p = 0.008$), and, on the contrary, lower content of UFAs in erythrocyte membranes — eicosapentaenoic C20:5n-3 ($p = 0.0023$), eicosadienoic C20:2n-6 ($p = 0.0027$), hexadecadienoic C16:2n-6 ($p = 0.006$), docosatetraenoic C22:4n-6 ($p = 0.008$) and alpha-linolenic C18:3n-3 ($p = 0.039$).

A combined “panel” of fatty acids, including the levels of C20:2n-6, C18:0 in erythrocyte membranes and the content of C20:0 in blood serum, provided an AUC of 0.683 (95 % CI: 0.500–0.844), sensitivity 91.4 %, specificity 68.3 %.

Levels of C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3 fatty acids, SFA/UFA and SFA/PUFA ratios in erythrocyte membranes and content C20:0 in blood serum, used as biomarkers — predictors of the development of exacerbation in patients with IBD who were in remission, predicted the development of exacerbation of IBD after 2–4 months in the case of maximally changed levels of FAs, after 6–8 months — with moderately changed levels FAs, maintaining remission for 12 months — with minimally changed FAs levels.

Conclusion. Fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum should be considered as promising markers for further studies related to the diagnosis and prediction of exacerbation in IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, prediction of exacerbation, fatty acids, erythrocyte membranes, blood serum

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

Funding: the study was carried out under the State assignment within the framework of the budget theme “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Acknowledgments: the authors express their deep gratitude to A.V. Azgaldyan, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist — for assistance in examining patients; A.S. Sokolova, Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances of the N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — for assistance in preparing samples for the study of erythrocyte fatty acids;

M.V. Shashkov, Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Analytical Laboratory of the G.K. Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — for the study of fatty acid content; and A.A. Shestov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor at the Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania (USA) — for consulting and assistance in statistical data processing.

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Valuiskikh A.I., Valuyskikh E.Yu., Svetlova I.O. Fatty Acids of Erythrocyte Membranes and Blood Serum as Possible Predictors of Exacerbation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):28–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-28-41>

Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.В. Кручинина^{1,2*}, М.Ф. Осипенко², А.И. Валуysких¹, Е.Ю. Валуysких², И.О. Светлова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить уровни жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обследованных в динамике, в качестве возможных предикторов обострения заболевания.

Материалы и методы. В динамике в течение 6–12 месяцев обследованы 24 пациента (средний возраст — $38,2 \pm 4,4$ года) с ВЗК средней и легкой степени тяжести заболевания, из них 10 пациентов — с язвенным колитом, 10 — с болезнью Крона, 4 — с неклассифицируемым колитом: первое обследование — в стадии обострения, второе — в стадии ремиссии. У 48 дополнительно обследованных пациентов с ВЗК в стадии ремиссии (25 пациентов с язвенным колитом, 15 — с болезнью Крона, 8 — с неклассифицируемым колитом) проведен мониторинг течения заболевания в течение последующих 12 месяцев. Группу сравнения составили 53 человека, сопоставимые по возрасту с пациентами основных групп. Исследование состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью системы газовой хромато-масс-спектрометрии на основе трех квадруполов Agilent 7000B («Agilent Technologies Inc.», США).

Результаты. В стадии обострения у пациентов с ВЗК выше суммарное содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) в мембранах эритроцитов по сравнению с группой контроля ($p = 0,006$) и, напротив, ниже содержание ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) ($p = 0,005$), преимущественно за счет полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p = 0,026$), а именно — омега-6 ПНЖК ($p = 0,011$). Ремиссия ВЗК ассоциирована с повышением уровня ряда НЖК в сыворотке крови — маргаиновой C17:0 ($p = 0,024$), арахидовой C20:0 — в мембранах эритроцитов и сыворотке ($p = 0,0001$ и $p = 0,019$ соответственно); со снижением суммарного содержания мононенасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов ($p = 0,022$); повышением суммарной концентрации ПНЖК, как за счет омега-3 ПНЖК ($p = 0,0008$), так и омега-6 ПНЖК ($p = 0,033$), в мембранах эритроцитов по сравнению с группой здоровых лиц.

Стадия обострения у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике, ассоциирована с более высокими уровнями стеариновой жирной кислоты C18:0 ($p = 0,005$), отношений НЖК/ННЖК ($p = 0,034$), НЖК/ПНЖК ($p = 0,039$) в мембранах эритроцитов, сывороточным уровнем арахидовой жирной кислоты C20:0 ($p = 0,008$) и, напротив, более низким содержанием ННЖК в мембранах эритроцитов — эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,0023$), эйкозациеновой C20:2n-6 ($p = 0,0027$), гексадекадиеновой C16:2n-6 ($p = 0,006$), докозатетраеновой C22:4n-6 ($p = 0,008$) и альфа-линоленовой C18:3n-3 ($p = 0,039$).

Комбинированная «панель» жирных кислот, включающая уровни C20:2n-6, C18:0 в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови, обеспечила AUC 0,683 (95 % ДИ: 0,500–0,844), чувствительность 91,4 % и специфичность 68,3 %.

Уровни жирных кислот C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3, соотношений НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК в мембранах эритроцитов и содержание C20:0 в сыворотке крови, использованные как биомаркеры — предикторы развития обострения у пациентов с ВЗК, находившихся в стадии ремиссии, предсказали развитие обострения ВЗК через 2–4 месяца в случае максимально измененных уровней жирных кислот, через 6–8 месяцев — при умеренно измененных уровнях жирных кислот, сохранение ремиссии в течение 12 месяцев — при минимально измененных уровнях жирных кислот.

Заключение. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови следует рассматривать как перспективные маркеры для дальнейших исследований, связанных с диагностикой и предикцией развития обострения при ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, предикция обострения, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, сыворотка крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Благодарности: авторы выражают глубокую благодарность А.В. Азгалдян, к.м.н., врачу-гастроэнтерологу, — за содействие в обследовании пациентов; А.С. Соколовой, к.х.н., научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», — за помощь в подготовке образцов для проведения исследования жирных кислот эритроцитов; М.В. Шашкову, к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН», — за исследование содержания жирных кислот; А.А. Шестову, к.х.н., доценту Медицинского факультета Перельмана, Университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания (США), — за консультирование и помощь в статистической обработке данных.

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Валуysких А.И., Валуysких Е.Ю., Светлова И.О. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как возможные предикторы развития обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):28–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-28-41>

Introduction

Inflammatory bowel diseases (IBD), such as ulcerative colitis and Crohn's disease, are characterized by recurrent and remitting courses. The aim of therapy is to both induce and maintain persistent remission and prevent progression of pathologies. Outbreaks of activity of the disease occur randomly and are mostly unpredictable, and the constant inflammatory background negatively affects the patient's physical and psychological well-being, social activity and ability to work. Despite effective drug therapy that can guarantee clinical remission, some degree of subclinical inflammation may persist in the intestinal mucosa, increasing the risk of 'symptomatic' relapse when the inflammatory process reaches critical intensity [1].

The identification of objective markers capable of detecting such subclinical inflammation may represent an important step forward in clinical practice, allowing the gastroenterologist to select patients and plan individualized treatment. When verifying the diagnosis of IBD in clinical practice, a combination of case history, clinical symptoms, laboratory, radiological, endoscopy and histological examination of tissue samples are considered to assess disease activity and make treatment decisions [2]. None of the proposed markers are reliable in isolation as a predictor of the development of an active process in IBD [3]. To improve predictive ability, "diagnostic panels" integrating clinical and biological prognostic markers with the establishment of prognostic scores are being developed [4, 5].

From the point of view of potential biomarkers, fatty acids, which play a variety of roles in IBD, ranging from pro- and anti-inflammatory and immunoregulatory functions to modulation of gut microbiota and maintenance of correct functioning of the intestinal barrier, are promising [6].

The aim of the work was to study the levels of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases examined in dynamics as possible predictors of disease exacerbation.

Material and methods

The study included 24 patients (13 women, 11 men) with IBD (mean age — 38.2 ± 4.4 years) who were examined in detail in the active stage before therapy and in the remission stage. Ten patients had ulcerative colitis (UC), 10 — had Crohn's disease (CD), and four had unclassifiable colitis (UCC). The diagnosis of IBD was established in accordance with the provisions of the Russian clinical guidelines for UC and CD [7, 8]. All patients had affected colon, mostly had a recurrent course of ICD, and the disease duration was 5.2 ± 3.7 years. 70.8 % were diagnosed with moderate severity of the disease, and 29.2 % with mild severity. During the period of exacerbation, clinical and endoscopic activity of moderate degree prevailed. The predominant part of patients with UC and NCC ($n = 10$, 41.7 %) had average severity of the present attack according to Mayo index (6–9 points), the remaining four persons (16.7 %) were diagnosed with mild attack (3–5 points). According to the Best's index values of 178.2 ± 29.1 points in patients with CD, the activity of the present attack corresponded to mild.

In the predominant number of patients ($n = 16$, 66.7 %) anaemia of various genesis was diagnosed in the active stage of the disease, arthralgia was of concern ($n = 10$, 41.7 %), liver steatosis and steatohepatitis were detected in 5 patients (20.8 %).

The second study of fatty acid levels of erythrocyte membranes, blood serum was performed in 6–12 months in remission stage, which was

confirmed by Mayo index in UC and Best's index in CD. Patients were treated with corticosteroids, aminosalicylates, immunomodulators, etc., according to Russian standards.

To test the predictive capabilities of erythrocyte parameters, 48 patients (26 women, 22 men) with IBD in clinical and endoscopic remission (mean age — 39.5 ± 4.9 years), which lasted from 6 to 12 months, were additionally examined. Of them 25 patients had UC, 15 — CD, 8 — NCC; 28 (58.3 %) people had a chronic recurrent course of the disease of moderate severity, 20 (41.7 %) patients — a mild one. At the time of examination, the inactive stage of the disease was confirmed by clinical data, endoscopy, biochemistry and fecal markers. The course of the disease (remission persistence, exacerbation development) in this group was monitored during the following year.

The formed comparison group included 53 people (28 women and 25 men; mean age — 43.3 ± 11.7 years), examined for preventive purposes, without bad habits, leading a healthy lifestyle, without manifesting diseases of therapeutic profile.

The concentration of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum, as well as the total concentrations of saturated, unsaturated, polyunsaturated, omega-3 PUFA, omega-6 PUFA, and their ratios, were estimated using gas chromatography/mass spectrometry (based on three Agilent 7000B quadrupoles (Agilent Technologies Inc., USA)). The fatty acid content was expressed as relative percentages. A detailed description of sample preparation, procedure for determination of fatty acid levels is given in the work [9]. The statistical analysis of the results obtained was performed using the SPSS program, ver. 17 (SPSS Inc., USA). Kolmogorov — Smirnov method was used. In the absence of normal distribution, medians (*Me*) were calculated with the indication of interquartile range (25th and 75th percentiles). The reliability of the difference between the indicators was assessed by the nonparametric Mann — Whitney test. The critical level of significance of the null hypothesis (*p*) was taken as 0.05. To determine the levels of fatty acids as potential predictors of exacerbation, the values of the indicators were normalized. Partial least-squares discriminant analysis (PLS DA) was used to determine the differences between the levels of fatty acids. Paired t-test (comparison of fatty acid levels of the same patient in the stage of exacerbation and remission) and Volcano plot method assessed the content of fatty acids as markers of exacerbation of the underlying disease. K-means clustering was used to measure the predictive power of the identified list of fatty acids. The system of machine learning methods — Random Forest with

MATLAB software (R2019a, MathWorks, USA), R programming language with the use of standard libraries of training classifications and sets of statistical tools [10] was used in this work. ROC-analysis was used to assess the diagnostic accuracy of indicators.

The work was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 120, December 17, 2018). All people included in the study signed informed consent for participation.

Results

At the first stage, the content of different classes of fatty acids (FAs) was analyzed in patients with IBD and in the comparison group. During the exacerbation of the disease, higher total saturated fatty acid (SFA) content in erythrocyte membranes (palmitic C16:0, stearic C18:0, arachidic C20:0) and in serum ($p = 0.0000006$ – 0.05) was observed in patients with IBD compared to healthy individuals. Concentrations of two SFAs in erythrocyte membranes tended to decrease in exacerbation of the disease — pentadecane C15:0 ($p = 0.075$) and margaric C17:0 ($p = 0.052$). Beyond the exacerbation, higher than in the control content of margaric (C17:0) FA in serum ($p = 0.024$), arachidic FA (C20:0) — in erythrocyte membranes ($p = 0.0001$) and serum ($p = 0.019$) was observed, and also lower level of C18:0 in serum ($p = 0.05$) and trend to decrease of serum total FA content was revealed.

Lower total levels of monounsaturated FAs were observed in erythrocyte membranes ($p = 0.001$) and serum ($p = 0.02$) during exacerbation of the underlying disease compared to the control group. The content of individual monounsaturated acids in erythrocyte membranes was statistically significantly lower or tended to be lower in active IBD: C16:1;7 ($p = 0.079$), C16:1;9 ($p = 0.001$), C18:1;9 ($p = 0.011$), C18:1;11 ($p = 0.018$). The remission stage of IBD was also found to be associated with lower levels of total monounsaturated FAs ($p = 0.022$), more due to C16:1;9 ($p = 0.0001$), partly — due to C16:1;7 ($p = 0.068$).

Erythrocyte membranes in patients with acute IBD were characterized by a lower total unsaturated fatty acid (UFA) content ($p = 0.005$), to a greater extent due to reduced levels of polyunsaturated FAs (PUFAs) ($p = 0.02$), especially omega-6 PUFAs ($p = 0.01$) compared to the control group. The ratios of SFA/UFA and SFA/PUFA were higher in the active phase of IBD both in

erythrocyte membranes ($p = 0.017$ and $p = 0.041$, respectively) and in serum ($p = 0.03$ and $p = 0.02$, respectively). In exacerbation of IBD, lower levels of linoleic acid C18:2n-6 in erythrocyte membranes were observed than in healthy individuals ($p = 0.0009$). In contrast, serum content of C20:2n-6 and C22:4n-6 was higher in active IBD than in controls ($p = 0.051$ and $p = 0.027$, respectively). Of omega-3 PUFAs, only the serum level

of C22:5n-3 was higher in patients with acute IBD ($p = 0.05$) than in healthy subjects, while the omega-6 PUFA/omega-3 PUFA ratio was lower ($p = 0.03$).

In the remission stage of IBD, the total PUFA concentration was higher in the erythrocyte membranes of patients with IBD ($p = 0.005$) than in the comparison group, both due to omega-3 PUFA ($p = 0.0008$) (including the sum of

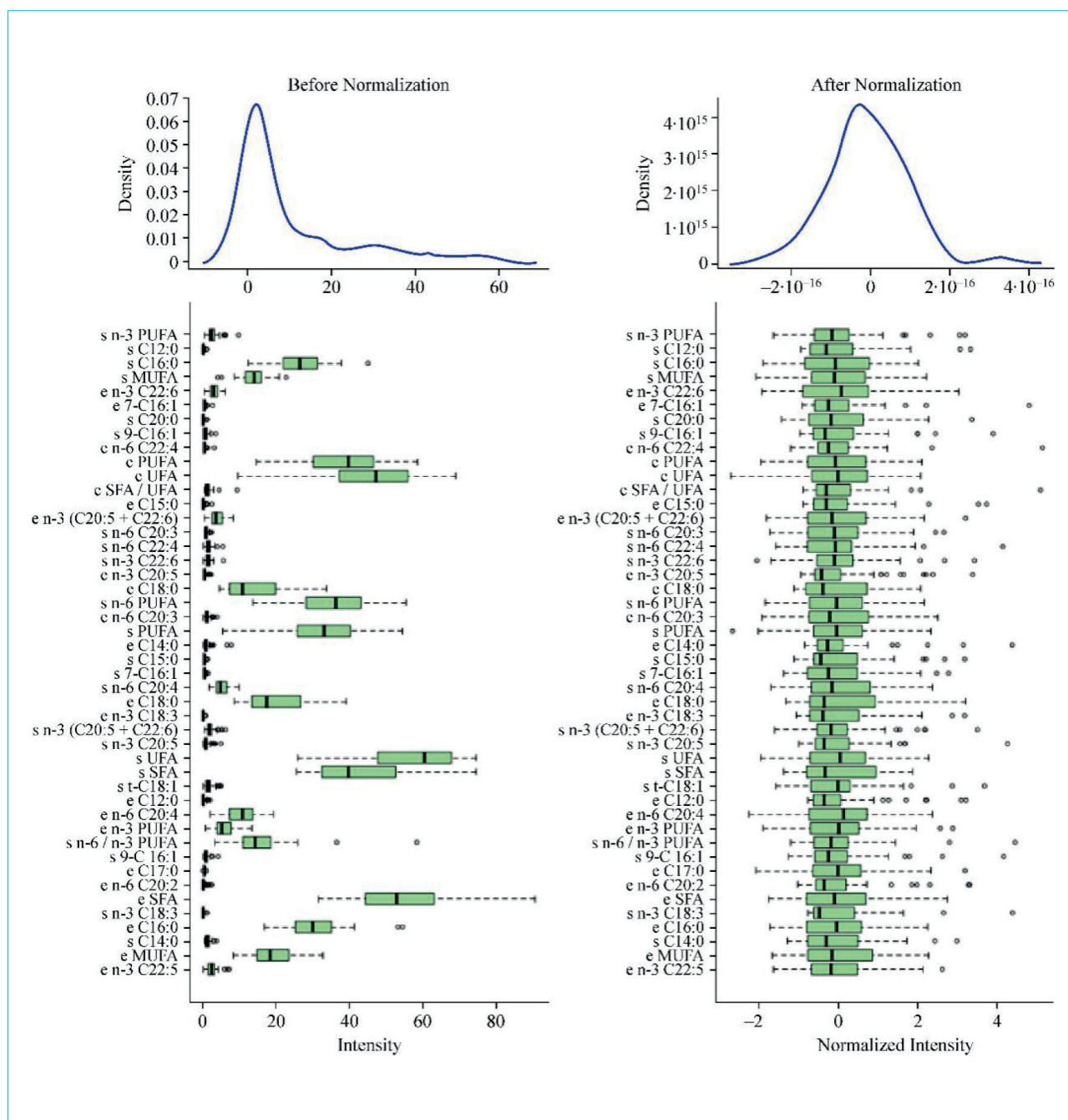


Figure 1. Normalization of fatty acid levels in erythrocyte membranes and blood serum in patients with IBD, examined dynamically (left – parameters before normalization, right – after normalization)

Рисунок 1. Нормализация уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике (слева – параметры до нормализации, справа – после нормализации)

C20:5n-3 + C22:6n-3; $p = 0.0018$) and omega-6 PUFA ($p = 0.033$). The ratio of SFA/PUFA was lower in erythrocyte membranes in the remission stage ($p = 0.039$) and higher in serum than in controls ($p = 0.04$). In the inactive stage, patients with IBD had higher levels of individual omega-6 PUFAs both of C16:2n-6 ($p = 0.000003$), C20:2n-6 ($p = 0.000006$), C20:3n-6 ($p = 0.0005$) in erythrocyte membranes and C20:4n-6 ($p = 0.036$), C22:4n-6 ($p = 0.001$) in serum than in the comparison group. Individual omega-3 PUFAs were also predominant in erythrocyte membranes of patients with inactive IBD compared to healthy individuals: C18:3n-3 ($p = 0.00006$), C20:5n-3 ($p = 0.000001$), C22:5n-3 ($p = 0.0006$), C22:6n-3 ($p = 0.033$). But the total content of omega-3 PUFAs was higher compared to omega-6 PUFAs in erythrocyte membranes of patients with IBD in remission, therefore the ratio of omega-3/omega-6 PUFAs was higher than in comparison group subjects ($p = 0.05$).

Analysis of changes in fatty acid levels in patients with IBD in the dynamics of observation (exacerbation vs. remission) showed greater informativeness of erythrocyte membranes compared to

serum. The predominance of the sum of saturated fatty acids over unsaturated ones in the erythrocyte membranes of patients with IBD in the stage of exacerbation ($p = 0.0019$), affected the higher values of SFA/UFA ($p = 0.01$) and SFA/PUFA ($p = 0.02$) ratios, than in the remission stage. A greater proportion of SFAs in erythrocyte membranes was found to be associated with a higher content of palmitic C16:0 ($p = 0.015$) and stearic C18:0 ($p = 0.0005$) acids, the mass fraction of which was higher compared to other SFAs. Serum levels of C20:0 ($p = 0.01$) were found to be higher in exacerbations. Levels of a whole list of SFAs, the percentage of which in erythrocyte membranes is low, were higher in remission: C12:0 ($p = 0.047$), C14:0 ($p = 0.057$), C15:0 ($p = 0.041$), C17:0 ($p = 0.021$).

The total content of UFAs was higher in the remission stage than in the exacerbation of IBD, including polyunsaturated, both omega-3 and omega-6 FAs: UFAs — $p = 0.001$; PUFAs — $p = 0.0009$; omega-3 PUFAs — $p = 0.004$; omega-6 PUFAs — $p = 0.0009$.

It should be noted that the levels of individual omega-6 PUFAs were statistically significantly higher in remission compared to exacerbation: C16:2n-6 ($p = 0.002$), C18:2n-6 ($p = 0.0001$), C20:2n-6 ($p = 0.002$), C20:3n-6 ($p = 0.004$), C20:4n-6 ($p = 0.064$), C22:4n-6 ($p = 0.001$).

At the second stage, to determine the FAs levels in erythrocyte membrane and in serum as potential predictors of exacerbation, the concentrations of the indicators were normalized by their sum (Fig. 1).

Discriminant analysis (PLS DA) made it possible to establish the presence of different levels of fatty acids in erythrocyte membranes and blood serum in the acute and remission stages (Fig. 2).

The Volcano plot method, which is a combination of multiple changes and t-tests, was applied in the subsequent analysis (Fig. 3). Ten fatty acids (red and pink dots) levels of which differed statistically significantly between active and inactive stages of the disease can be seen from the plot data.

The Table presents data on erythrocyte and serum membrane fatty acids, potential predictors of exacerbation in patients with IBD.

It follows from the data of the Table that the stage of exacerbation in patients with IBD, examined in dynamics, is associated with higher levels of stearic acid C18:0 ($p = 0.005$), SFA/UFA ($p = 0.034$) and SFA/PUFA ($p = 0.039$) ratios in erythrocyte membranes, serum level of arachidic acid C20:0 ($p = 0.008$), and conversely, lower levels of UFAs in erythrocyte membranes: eicosapentaenoic C20:5n-3 ($p = 0.0023$),

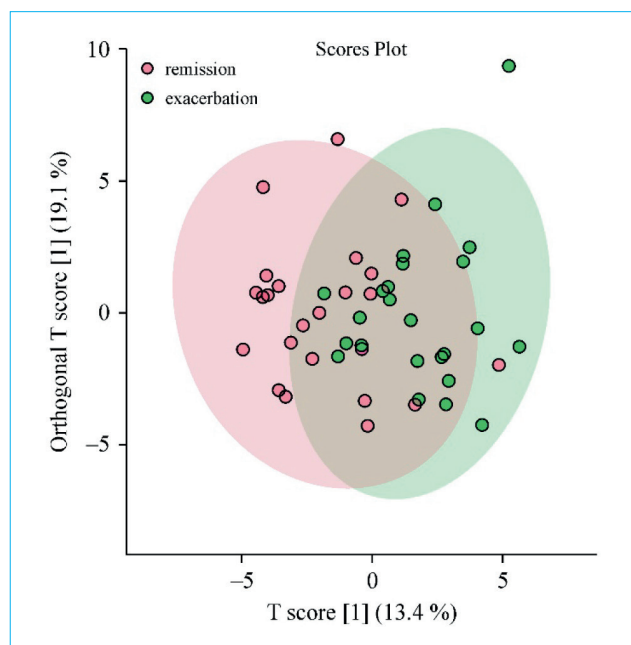


Figure 2. PLS DA method in the analysis of fatty acids in erythrocyte membrane and blood serum in patients with IBD, examined in dynamics: green cloud, green dots — in the acute stage; pink cloud, pink dots — in remission

Рисунок 2. Метод PLS DA при анализе уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике: зеленое облако, зеленые точки — в стадии обострения; розовое облако, розовые точки — в стадии ремиссии

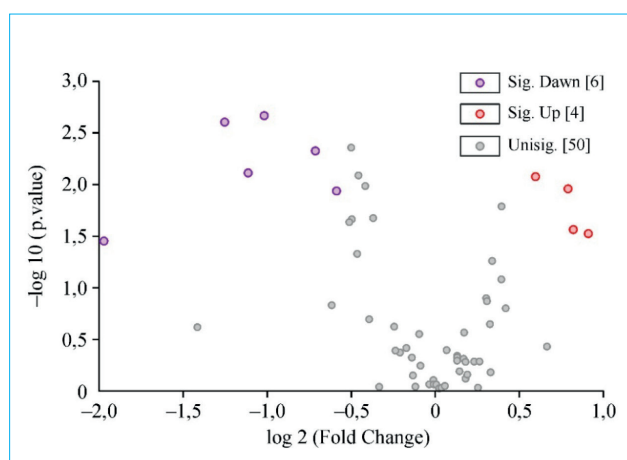


Figure 3. Volcano plot (paired statistics) of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in the identification of markers-predictors of exacerbation

Рисунок 3. Volcano plot (парная статистика) жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови в выявлении маркеров — предикторов обострения

Table. Indicators of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum and their ratios — potential predictors of exacerbation in patients with IBD (exacerbation vs. remission); data obtained using Volcano plot (paired statistics)

Таблица. Показатели жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови и их соотношения — потенциальные предикторы обострения у пациентов с ВЗК (обострение против ремиссии); данные получены при использовании Volcano plot (парная статистика)

Fatty acids / Жирные кислоты	Frequency of changes (FC) / Кратность изменений	log2(FC)	p value (raw.p val.) / Значения p	−log10(p)
Erythrocyte eicosapentaenoic acid / Эритроцитарная эйкозапентаеновая кислота C20:5n-3	0.50912	−0.97391	0.002327	2.6332
Erythrocyte eicosadienoic acid / Эритроцитарная эйкозодиеновая кислота C20:2n-6	0.43428	−1.2033	0.002768	2.5578
Erythrocyte stearic acid / Эритроцитарная стеариновая кислота C18:0	1.5551	0.63699	0.005021	2.2992
Erythrocyte octadecadienic acid / Эритроцитарная гексадекадиеновая кислота C16:2n-6	0.48007	−1.0587	0.006332	2.1985
Serum arachidic acid / Сывороточная арахидовая кислота C20:0	1.7652	0.81986	0.00819	2.0867
Erythrocyte docosatetraenoic acid / Эритроцитарная докозатетраеновая кислота C22:4n-6	0.63131	−0.66357	0.008351	2.0783
Erythrocyte SFA/UFA ratio / Эритроцитарное соотношение НЖК/ННЖК	1.8178	0.86223	0.034264	1.4652
Erythrocyte alpha-linolenic acid / Эритроцитарная альфа-линоленовая кислота C18:3n-3	0.26412	−1.9207	0.039344	1.4051
Erythrocyte SFA/PUFA ratio / Эритроцитарное соотношение НЖК/ПНЖК	1.9341	0.95165	0.03984	1.3997

Note: SFA — saturated fatty acids, UFA — unsaturated fatty acids, PUFA — polyunsaturated fatty acids.

Примечание: НЖК — насыщенные жирные кислоты, ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

eicosa-diene C20:2n-6 ($p = 0.0027$), hexadecadiene C16:2n-6 ($p = 0.006$), docosatetraenoic C22:4n-6 ($p = 0.008$) and alpha-linolenic C18:3n-3 ($p = 0.039$).

Figure 4 shows the distribution of erythrocyte membrane and blood serum fatty acids according to their contribution to distinguishing between exacerbation and remission in patients with IBD examined dynamically.

ROC analysis revealed sufficient levels of diagnostic accuracy when using levels of individual fatty acids with high values of either sensitivity or specificity to differentiate between stages of exacerbation and remission of IBD (Fig. 5). For example, erythrocyte eicosadienoic acid C20:2n-6 content provided an AUC of 0.774 (95 % CI: 0.621–0.878) with a sensitivity of 66.7 % and specificity 79.2 %; erythrocyte stearic acid C18:0 — AUC 0.767 (95 % CI: 0.61–0.878), sensitivity — 70.8 %, specificity — 70.8 %; erythrocyte alpha-linolenic

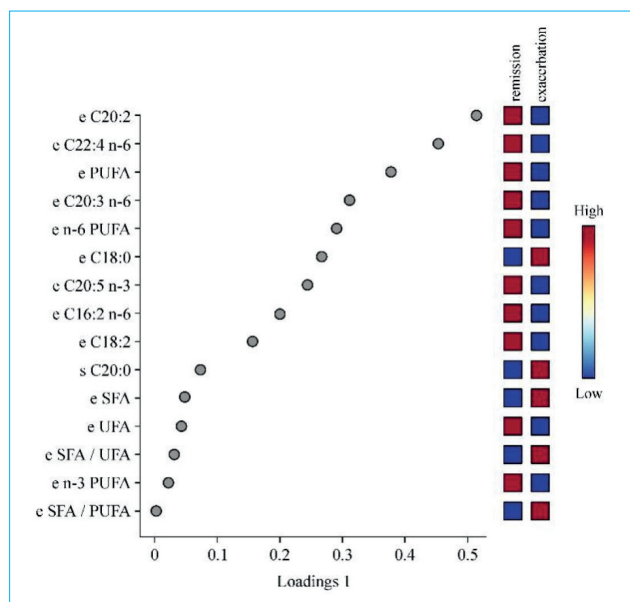


Figure 4. Distribution of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum according to their degree of contribution to distinguishing the stage of exacerbation and remission in patients with IBD examined dynamically

Рисунок 4. Распределение жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови по их степени вклада в различие стадии обострения и ремиссии у пациентов с ВЗК, обследованных в динамике

acid C18:3n-3 — AUC 0.766 (95 % CI: 0.606–0.899), sensitivity — 66.7 %, specificity — 75.1 %; serum arachidic acid C20:0 — AUC 0.727 (95 % CI: 0.569–0.859), sensitivity — 66.7 %, specificity — 75.1 %. A combined fatty acid model consisting of C20:2n-6 and C18:0 concentrations in erythrocyte membranes and C20:0 content in serum provided a lower AUC of 0.683 (95 % CI: 0.500–0.844), but a higher sensitivity — 91.4 %.

At the subsequent stage of statistical processing, the levels of the above mention fatty acids (C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3), the ratios of SFA/UFA and SFA/PUFA in erythrocyte membranes, and the content of C20:0 in serum were used as biomarkers in cluster analysis of 48 patients with IBD in remission. The majority of patients with different nosological forms of IBD were found to be within one of these three clusters (Fig. 6).

The follow-up of the patients during the next year revealed some regularities. Patients with IBD, who were within the cluster with minimally changed FAs levels, had remission during 12 months of follow-up. The majority of individuals with IBD who were within the cluster with moderately altered FAs levels had an exacerbation from 6 to 8 months from the beginning of monitoring. The shortest terms before

the onset of the active stage of the disease were in patients with maximally deviated FAs values — 2–4 months. Patients who were placed in the clusters intersection areas appeared in the stage of exacerbation in intermediate terms in comparison with those described above. Thus, fatty acid levels have the potential to predict exacerbation of IBD and stratify the risk of disease activity.

Discussion

The problem of searching for biomarkers — predictors of exacerbation development in patients with IBD continues to be relevant. From the point of view of accessibility and minimally invasiveness, the study of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum has certain advantages. Fatty acids, as essential components of dietary lipids, play a variety of roles in IBD, ranging from pro-/anti-inflammatory and immunoregulatory functions to modulation of the gut microbiota and maintenance of the intestinal barrier. Short-chain fatty acids, products of the fermentation of non-digestible dietary fibre by the gut microbiota, have strong anti-inflammatory properties and are considered as key protective factors in IBD. Among long-chain fatty acids, saturated fatty acids, trans-isomers of fatty acids and omega-6 PUFAs have pro-inflammatory effects, while oleic acid and omega-3 PUFAs have anti-inflammatory effects. PUFA-derived lipid mediators are bioactive molecules that influence immune cell function and exert both pro- and anti-inflammatory effects. Recent studies have highlighted the potential of medium and very long chain fatty acids in modulating inflammation, mucosal barriers and intestinal microbiota in IBD [6]. Thus, the consideration of fatty acid levels in erythrocyte membranes and blood serum as potential biomarkers of exacerbation prediction in IBD is pathogenetically justified.

In the present study, erythrocyte membrane fatty acids were the most informative, which is not surprising since they reflect the metabolic profile to a greater extent than serum fatty acids, which are more dependent on dietary characteristics [11]. The general trend revealed was an increased content of saturated fatty acids, both total one and the content of individual fatty acids levels — stearic acid, arachidic acid — and a decreased content of unsaturated fatty acids, including polyunsaturated fatty acids.

The proinflammatory effects of saturated fatty acids are realized through the effect on the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) and retinoid X receptors (RXR) [12]. It has been previously shown that total saturated fatty acid content, as well as levels of individual

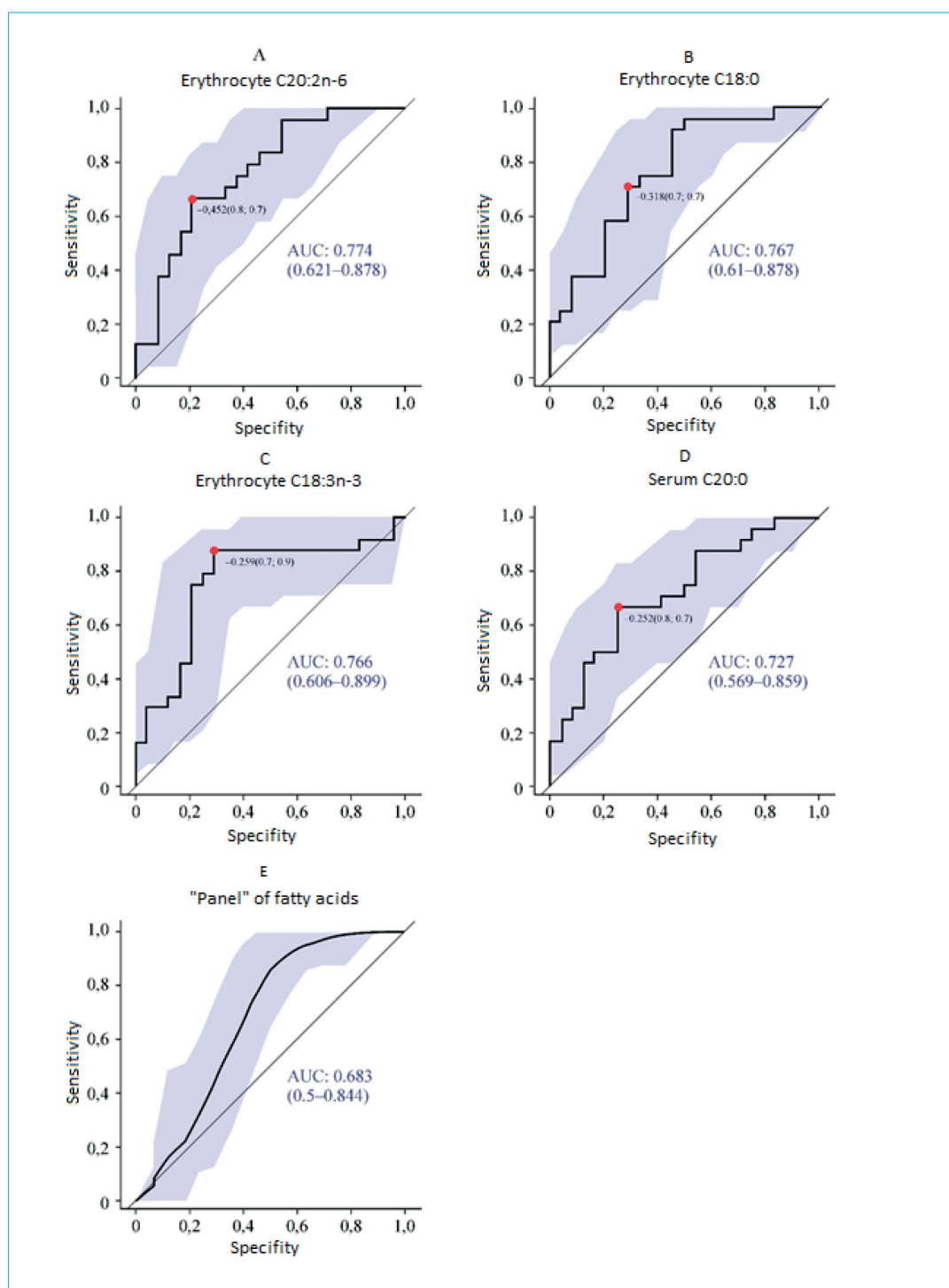


Figure 5. ROC curves including fatty acid levels to distinguish between exacerbation and remission of IBD in patients examined dynamically: A — erythrocyte eicosadienoic acid C20:2n-6 (AUC 0.774; 95 % CI: 0.621–0.878); B — erythrocyte stearic acid C18:0 (AUC 0.767; 95 % CI: 0.61–0.878); C — erythrocyte alpha-linolenic acid C18:3n-3 (AUC 0.766; 95% CI: 0.606–0.899); D — serum arachidic C20:0 (AUC 0.727; 95 % CI: 0.569–0.859); E — “panel” of fatty acids (erC20:2n-6, erC18:0, serumC20:0) (AUC 0.683; 95 % CI: 0.500–0.844)

Рисунок 5. ROC-кривые с включением уровней жирных кислот для различения обострения и ремиссии ВЗК у пациентов, обследованных в динамике: А — эритроцитарная эйкозодиеновая кислота C20:2n-6 (AUC 0,774; 95% ДИ: 0,621–0,878); В — эритроцитарная стеариновая кислота C18:0 (AUC 0,767; 95% ДИ: 0,61–0,878); С — эритроцитарная альфа-линоленовая кислота C18:3n-3 (AUC 0,766; 95% ДИ: 0,606–0,899); D — сывороточная арахидовая C20:0 (AUC 0,727; 95% ДИ: 0,569–0,859); E — «панель» жирных кислот (эрC20:2n-6, эрC18:0, сывC20:0) (AUC 0,683; 95% ДИ: 0,500–0,844)

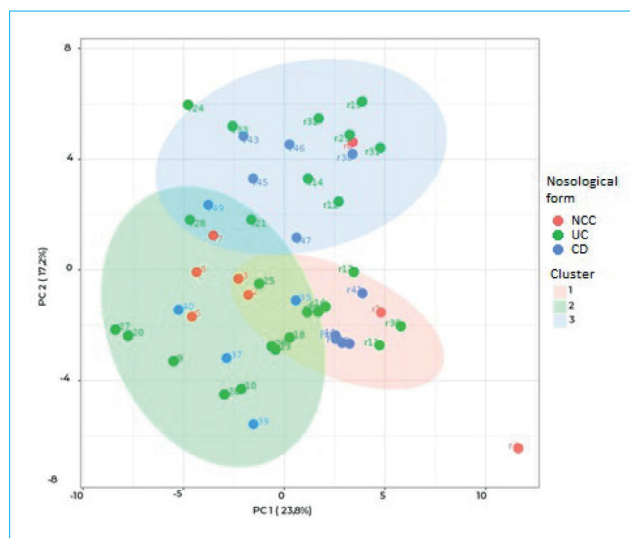


Figure 6. Cluster analysis using fatty acid levels of erythrocytes membranes and blood serum — potential predictors of IBD exacerbation in a group of patients in remission ($n = 48$). Blue cloud — cluster of patients with minimally altered FAs levels; green — cluster of patients with moderately altered FAs levels; pink — cluster of patients with maximally altered FAs levels. Red dots — patients with unclassifiable colitis, green — patients with ulcerative colitis, blue — patients with Crohn's disease

Рисунок 6. Кластерный анализ с использованием уровней ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови — потенциальных предикторов обострения ВЗК у группы пациентов в стадии ремиссии ($n = 48$). Голубое облако — кластер пациентов с минимально измененными уровнями ЖК; зеленое — кластер пациентов с умеренно измененными уровнями ЖК; розовое — кластер пациентов с максимально измененными уровнями ЖК. Красные точки — пациенты с неклассифицируемым колитом, зеленые — пациенты с язвенным колитом, синие — пациенты с болезнью Крона

saturated fatty acids — palmitic acid, stearic acid and arachidic acid — were directly associated with levels of inflammatory markers, including leukocyte counts, blood sedimentation rate, C-reactive protein, fibrinogen, and fecal calprotectin [13]. Saturated fatty acids have been shown to be associated with macrophage inflammation and lipotoxicity [14], that is due to their less efficient esterification into triglycerides. Accumulation of palmitic acid in macrophages stimulates them to increased release of inflammatory cytokines in the intestinal mucosa, supporting inflammation [15]. Studies on plasma metabolites have shown that palmitic acid is a potential diagnostic marker for IBD [16]. It promotes inflammation by increasing intestinal epithelial permeability [17], activating the NF- κ B pathway and cytokines

[18], causing endoplasmic reticulum stress leading to lipotoxicity of intestinal epithelial cells [19]. The proinflammatory potential of saturated FAs is indirectly confirmed by direct associations of their levels in serum with concentrations of tissue cytokines in patients with ulcerative colitis [20].

A number of experimental studies have shown significant changes in fatty acid metabolism under conditions of hypoxia associated with inflammation and carcinogenesis through HIF1 α -dependent and independent mechanisms [21, 22]. Activation of fatty acid synthase, an enzyme of de novo lipogenesis, in IBD can modulate the permeability of the intestinal barrier through covalent attachment of palmitic acid to mucin-2, a key intestinal glycoprotein [23, 24].

Reduced levels of unsaturated fatty acids, including polyunsaturated fatty acids, was another important trend identified in the present study. Reduced levels of both omega-3 (eicosapentaenoic acid, alpha-linolenic acid) and omega-6 PUFAs (eicosadienoic acid, hexadecadienoic acid, docosatetraenoic acid) were found to be predictors of exacerbation development.

PUFAs may influence the course of IBD by affecting inflammation in the intestinal wall. Increased arachidonic acid [25, 26] and decreased eicosapentaenoic acid [27, 28] have been found to be associated with inflammation in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. PUFAs can modulate anti-inflammatory signaling pathways and maintain the integrity of the intestinal barrier by interacting with G-protein coupled receptor 120 (GPR120) [29, 30]. The anti-inflammatory effects of omega-3 PUFAs have been associated with a decrease in prostaglandin E₂ (PGE₂) levels, alkaline phosphatase activity [25], NF- κ B, TNF- α , inducible nitric oxide synthase and interleukin 1 beta levels [31], and an increase in PPAR- γ activity [32]. Alpha-linolenic acid can reduce the activity of ionized calcium-binding adaptor molecule 1-positive macrophages [33] and decrease the expression of pro-inflammatory genes IL-8, cyclooxygenase-2 (COX2) and inducible nitric oxide synthase with decreased inflammation in the gut [34].

Eicosapentaenoic acid slowed down the inflammatory pathways of transforming growth factor beta-1/epidermal growth factor receptor P-EGFR and NF- κ B, modulated the reductive-oxidative balance and mitigated the progression of UC in a rat experiment [35]. In studies, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid were shown to reduce the severity of endoplasmic reticulum stress in bocaloid cells, affecting the synthesis and secretion of protective mucin barrier mucin-2 (Muc2) [19].

E. Scaiola et al. evaluated the ability of free eicosapentaenoic acid (EPA-FFA) form to reduce intestinal inflammation in patients with UC and used fecal calprotectin level as a marker [27]. The study showed that compounds derived from omega-3 PUFAs can not only induce but also maintain clinical remission for at least six months. A. Prossomariti et al. showed that supplementation with EPA-FFAs reduces inflammation of the intestinal mucosa, promotes the differentiation of goblet cells and changes the composition of the intestinal microbiota in patients with UC [36].

K. Uchiyama et al. also investigated the effect of dietary therapy using 'omega-3 PUFA exchange table' (ω 3DP) on the composition of erythrocyte membranes of patients with CD and UC and their remission. It can be assumed that ω 3DP changes the composition of cell membranes of FA and affects the clinical activity of patients with IBD [37].

The significance of reduced levels of a number of omega-3 PUFAs in the present study as predictors of exacerbation development may be related to the above effects of these metabolites.

J. Diab et al. established the potential of increased levels of arachidonic acid derivatives (prostaglandins E_2 and D_2 , thromboxane B_2 , hydroperoxyecosatetraenoic acids) in colon tissue in predicting the development of active inflammation in ulcerative colitis [38].

According to the present work, the reduced level of omega-6 PUFA — eicosadienoic acid (C20:2n-6) turned out to be a predictor of exacerbation development in patients with IBD. The concentrations of this acid in tissues and body fluids are significantly lower than linoleic and arachidonic acids [39, 40]. The concentration of C20:2n-6 in blood indirectly reflects the level of other omega-6 PUFAs and, probably, may depend both on the level of its precursor, linoleic acid (C18:2n-6), and on the degree of activity of endogenous synthesis of arachidonic acid, which is a derivative of C20:2n-6 [41].

Analyses of the effect of eicosadienoic FA on inflammatory processes revealed opposite effects. The anti-inflammatory nature of the effect of C20:2n-6 in patients with type 2 diabetes mellitus in a large-scale European study [42, 43], in autoimmune diseases (polymyositis, dermatomyositis) was shown [44]. Increased activity of Δ 6-desaturase (D6D, FADS2 gene), which determines high levels of C20:2n-6, C20:4n-6, and a number of other PUFAs in blood plasma, may be associated with the rs174537 polymorphism in the FADS gene cluster affecting the concentrations of low-density lipoproteins and total cholesterol [45–47]. The results of experimental and clinical studies suggest that

eicosadienoic acid is an anti- rather than pro-inflammatory metabolite [48, 49]. The study by S. Sitkin et al. proposed a new metabolomic index — the ratio of the level of arachidonic acid to the level of eicosadienoic acid (C20:4n-6/C20:2n-6), reflecting the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory components of the omega-6 PUFA pool [50].

Since the synthesis of docosatetraenoic acid C22:4n-6 occurs through the action of elongases on arachidonic acid C20:4n-6, the consumption of the latter in the arachidonic cascade during the development of inflammation leads to a decrease in docosatetraenoic acid due to the low level of substrate for its formation [6].

To confirm our results, a larger cohort including patients with IBD of different severity, longer follow-up periods are required; this may improve the quality of the prognostic model.

Conclusion

Thus, the study revealed the peculiarities of fatty acid profile of erythrocyte membranes and blood serum of patients with IBD examined in dynamics. Higher levels of stearic FA C18:0 ($p = 0.005$), SFA/UFA ($p = 0.034$) and SFA/PUFA ($p = 0.039$) ratios in erythrocyte membranes, arachidic acid C20:0 ($p = 0.008$) in blood serum, and in contrast, lower concentrations of unsaturated fatty acids were revealed in erythrocyte membranes: eicosapentaenoic C20:5n-3 ($p = 0.0023$), eicosadiene C20:2n-6 ($p = 0.0027$), hexadecadiene C16:2n-6 ($p = 0.006$), docosatetraenoic C22:4n-6 ($p = 0.008$) and alpha-linolenic C18:3n-3 ($p = 0.039$).

The use of levels of individual fatty acids in blood serum and erythrocyte membranes provided sufficient levels of diagnostic accuracy in distinguishing between exacerbation and remission in patients with IBD examined in dynamics. A combined panel of fatty acids including C20:2n-6, C18:0 levels in erythrocyte membranes and C20:0 content in serum showed an AUC of 0.683 (95 % CI: 0.500–0.844) with a higher sensitivity (91.4 %) and a low specificity (68.3 %).

Levels of C20:5n-3, C20:2n-6, C18:0, C16:2n-6, C22:4n-6, C18:3n-3 fatty acids, ratios of SFA/UFA and SFAs/PUFAs in erythrocyte membranes and the content of C20:0 in blood serum, used as biomarkers-predictors of exacerbation development in patients with IBD in remission, predicted the development of IBD exacerbation in 2–4 months in case of maximally altered FA levels, in 6–8 months — in case of moderately altered FA levels, and remission persistence for 12 months — in case of minimally altered FA levels.

References / Литература

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. [Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020902166
2. Cushing K., Higgins P.D.R. Management of Crohn disease: A review. *JAMA*. 2021;325(1):69–80. DOI: 10.1001/jama.2020.18936
3. Liverani E., Scafoli E., Digby R.J., Bellanova M., Belluzzi A. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1017–33. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1017
4. Li M., Tao Y., Sun Y., Wu J., Zhang F., Wen Y., et al. Constructing a prediction model of inflammatory bowel disease recurrence based on factors affecting the quality of life. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1041505. DOI: 10.3389/fmed.2023.1041505
5. Chen P., Zhou G., Lin J., Li L., Zeng Z., Chen M., et al. Serum biomarkers for inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:123. DOI: 10.3389/fmed.2020.00123
6. Yan D., Ye S., He Y., Wang S., Xiao Y., Xiang X., et al. Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: From mechanism to treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1286667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1286667
7. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(3):10–49. [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's Disease (K50), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
8. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация колопроктологов России. Язвенный колит. Клинические рекомендации. М., 2020. [Russian Gastroenterological Association; Association of Coloproctologists of Russia. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/>
9. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шапков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(2):50–61. [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and blood serum in patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(2):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
10. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
11. Clarke E.D., Stanford J., Ferguson J.J.A., Wood L.G., Collins C.E. Red blood cell membrane fatty acid composition, dietary fatty acid intake and diet quality as predictors of inflammation in a group of Australian adults. *Nutrients*. 2023;15(10):2405. DOI: 10.3390/nu15102405
12. Lechner K., Bock M., von Schacky C., Scherr J., Lorenz E., Lechner B., et al. Trans-fatty acid blood levels of industrial but not natural origin are associated with cardiovascular risk factors in patients with HFpEF: A secondary analysis of the Aldo-DHF trial. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1541–54. DOI: 10.1007/s00392-022-02143-7
13. Кручинина М.В., Светлова И.О., Азгалдян А.В., Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю., Шапков М.В. и др. Профиль жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от стадии заболевания. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021;5:161–84. [Kruchinina M.V., Svetlova I.O., Azgaldyan A.V., Osipenko M.F., Valuysskikh E.Yu., Shashkov M.V., et al. Fatty acid profile of erythrocyte membranes and blood serum in patients with inflammatory bowel diseases depending on the stage of the disease. *Modern Science: Actual Problems of Theory And Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;5:161–84. (In Russ.)]. DOI: 10.37882/2223–2966.2021.05.18
14. Rosa Neto J.C., Calder P.C., Curi R., Newsholme P., Sethi J.K., Silveira L.S. The immunometabolic roles of various fatty acids in macrophages and lymphocytes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8460. DOI: 10.3390/ijms22168460
15. Korbecki J., Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: An overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2019;68(11):915–32. DOI: 10.1007/s00011-019-01273-5
16. Guan S., Jia B., Chao K., Zhu X., Tang J., Li M., et al. UPLC-QTOF-MS-based plasma lipidomic profiling reveals biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis. *J Proteome Res*. 2020;19(2):600–9. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00440
17. Gori M., Altomare A., Cocca S., Solida E., Ribolsi M., Carotti S., et al. Palmitic acid affects intestinal epithelial barrier integrity and permeability *in vitro*. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):417. DOI: 10.3390/antiox9050417
18. Bashllari R., Molonia M.S., Muscarà C., Speciale A., Wilde P.J., Saija A., et al. Cyanidin-3-O-glucoside protects intestinal epithelial cells from palmitate-induced lipotoxicity. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):379–86. DOI: 10.1080/13813455.2020.1828480
19. Escoula Q., Bellenger S., Narce M., Bellenger J. Docosa-hexaenoic and eicosapentaenoic acids prevent altered-Muc2 secretion induced by palmitic acid by alleviating endoplasmic reticulum stress in LS174T goblet cells. *Nutrients*. 2019;11(9):2179. DOI: 10.3390/nu11092179
20. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T., Allaman M.M., Hodges M.E., Slaughter J.C., et al. Serum fatty acids are correlated with inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156387. DOI: 10.1371/journal.pone.0156387
21. Matsuzaka T. Role of fatty acid elongase Elovl6 in the regulation of energy metabolism and pathophysiological significance in diabetes. *Diabetol Int*. 2020;12(1):68–73. DOI: 10.1007/s13340-020-00481-3
22. Valli A., Rodriguez M., Moutsianas L., Fischer R., Fedele V., Huang H.L., et al. Hypoxia induces a lipogenic cancer cell phenotype via HIF1 α -dependent and -independent pathways. *Oncotarget*. 2015;6(4):1920–41. DOI: 10.18632/oncotarget.3058
23. Jergens A.E., Parvinroo S., Kopper J., Wannemuehler M.J. Rules of engagement: Epithelial-microbe interactions and inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:669913. DOI: 10.3389/fmed.2021.669913
24. Li S., Chen M., Wang Z., Abudourexiti W., Zhang L., Ding C., et al. Ant may well destroy a whole dam: Glycans of colonic mucus barrier disintegrated by gut bacteria. *Microbiol Res*. 2024;281:127599. DOI: 10.1016/j.micres.2023.127599
25. Smyth M., Lunken G., Jacobson K. Insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fatty acid intake with a focus on polyunsaturated fatty acids using preclinical models. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;7(1):104–14. DOI: 10.1093/jcag/gwad058
26. Diab J., Hansen T., Goll R., Stenlund H., Jensen E., Moritz T., et al. Mucosal metabolomic profiling and pathway analysis reveal the metabolic signature of ulcerative colitis. *Metabolites*. 2019;9(12):291. DOI: 10.3390/metabo9120291
27. Scafoli E., Liverani E., Belluzzi A. The imbalance between n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future

- therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2619. DOI: 10.3390/ijms18122619
28. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Mol Aspects Med.* 2018;64:1–17. DOI: 10.1016/j.mam.2017.08.002
 29. Rubbino F., Garlatti V., Garzarelli V., Massimino L., Spanò S., Iadarola P., et al. GPR120 prevents colorectal adenocarcinoma progression by sustaining the mucosal barrier integrity. *Sci Rep.* 2022;12(1):381. DOI: 10.1038/s41598-021-03787-7
 30. Hong S.W., Lee J., Moon S.J., Kwon H., Park S.E., Rhee E.J., et al. Docosahexaenoic acid attenuates palmitate-induced apoptosis by autophagy upregulation via GPR120/mTOR axis in insulin-secreting cells. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(2):353–63. DOI: 10.3803/EnM.2023.1809
 31. Rohwer N., Chiu C.Y., Huang D., Smyl C., Rothe M., Rund K.M., et al. Omega-3 fatty acids protect from colitis via an Alox15-derived eicosanoid. *FASEB J.* 2021;35(4):e21491. DOI: 10.1096/fj.202002340RR
 32. Yao J., Lu Y., Zhi M., Hu P., Wu W., Gao X. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- γ /NFAT. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8315–22. DOI: 10.3892/mmr.2017.7673
 33. Kim J., Ahn M., Choi Y., Kang T., Kim J., Lee N.H., et al. Alpha-linolenic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Inflammation.* 2020;43(5):1876–83. DOI: 10.1007/s10753-020-01260-7
 34. Wang X., Yue H., Zhang H., Wan L., Ji S., Geng C. Preventive effects of long-term intake of plant oils with different linoleic acid/alpha-linolenic acid ratios on acute colitis mouse model. *Front Nutr.* 2022;9:788775. DOI: 10.3389/fnut.2022.788775
 35. El Mahdy R.N., Nader M.A., Helal M.G., Abu-Risha S.E., Abdelmageed M.E. Eicosapentaenoic acid mitigates ulcerative colitis-induced by acetic acid through modulation of NF- κ B and TGF- β /EGFR signaling pathways. *Life Sci.* 2023;327:121820. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121820
 36. Prossomariti A., Scafoli E., Piazzini G., Fazio C., Bellanova M., Biagi E., et al. Short-term treatment with eicosapentaenoic acid improves inflammation and affects colonic differentiation markers and microbiota in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7458. DOI: 10.1038/s41598-017-07992-1
 37. Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katsuhira K., Shiraiishi H., et al. N-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1696–707. DOI: 10.1002/ibd.21251
 38. Diab J., Hansen T., Goll R., Stenlund H., Ahnlund M., Jensen E., et al. Lipidomics in ulcerative colitis reveal alteration in mucosal lipid composition associated with the disease state. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(11):1780–7. DOI: 10.1093/ibd/izz098
 39. Edwards B.R. Lipid biogeochemistry and modern lipidomic techniques. *Ann Rev Mar Sci.* 2023;15:485–508. DOI: 10.1146/annurev-marine-040422-094104
 40. Tanaka T., Uozumi S., Morito K., Osumi T., Tokumura A. Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids.* 2014;49(5):423–9. DOI: 10.1007/s11745-014-3896-5
 41. Liou Y.A., Innis S.M. Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo-gamma-linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009;80(4):201–6. DOI: 10.1016/j.jplefa.2009.02.003
 42. Prada M., Eichelmann F., Wittenbecher C., Kuxhaus O., Schulze M.B. Plasma lipidomic n-6 polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes risk in the EPIC-Potsdam prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2023;46(4):836–44. DOI: 10.2337/dc22-1435
 43. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders. *Front Physiol.* 2021;12:646491. DOI: 10.3389/fphys.2021.646491
 44. Zhao Q., Hu Q., Meng S., Zhang Q., Wang T., Liu C., et al. Metabolic profiling of patients with different idiopathic inflammatory myopathy subtypes reveals potential biomarkers in plasma. *Clin Exp Med.* 2023;23(7):3417–29. DOI: 10.1007/s10238-023-01073-6
 45. Payab M., Tayanloo-Beik A., Falahzadeh K., Mousavi M., Salehi S., Djalalinia S., et al. Metabolomics prospect of obesity and metabolic syndrome; a systematic review. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;21(1):889–917. DOI: 10.1007/s40200-021-00917-w
 46. Coltell O., Sorli J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., et al. Genome-wide association study for serum omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in Mediterranean subjects with metabolic syndrome. *Nutrients.* 2020;12(2):310. DOI: 10.3390/nu12020310
 47. Huang P.C., Cheng H., Su Y.T., Huang M.C., Hsu C.C., Hwang S.J., et al. Interaction among dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake, fatty acid desaturase 2 genetic variants, and low-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2023;14(2):297–308. DOI: 10.1111/jdi.13944
 48. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty acid profile and genetic variants of proteins involved in fatty acid metabolism could be considered as disease predictor. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):979. DOI: 10.3390/diagnostics13050979
 49. Coniglio S., Shumskaya M., Vassiliou E. Unsaturated fatty acids and their immunomodulatory properties. *Biology (Basel).* 2023;12(2):279. DOI: 10.3390/biology12020279
 50. Sitkin S., Pokrotnieks J. Alterations in polyunsaturated fatty acid metabolism and reduced serum eicosadienoic acid level in ulcerative colitis: Is there a place for metabolomic fatty acid biomarkers in IBD? *Dig Dis Sci.* 2018;63(9):2480–1. DOI: 10.1007/s10620-018-5182-5

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Gastroenterology Laboratory, Leading Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: kruchmargo@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

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>

Alexander I. Valuiskikh — Resident, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: valuiskikh99@mail.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Ekaterina Yu. Valuyskikh — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Continuing Education and Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: valuyskich@mail.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1286-8273>

Irina O. Svetlova — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Continuing Education and Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; Gastroenterologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: iosvetlova@yandex.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9744-6144>

Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

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>

Валуyskikh Александр Игоревич — ординатор, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».
Контактная информация: valuiskikh99@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6776-7583>

Валуyskikh Екатерина Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: valuyskich@mail.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1286-8273>

Светлова Ирина Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».
Контактная информация: iosvetlova@yandex.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9744-6144>

Submitted: 11.07.2024 Accepted: 21.09.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 11.07.2024 Принята: 21.09.2024 Опубликовано: 30.12.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-42-48>
УДК 616.34-008.87-07/-08



Частота, диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста по данным клинической практики в Южном федеральном округе Российской Федерации

Н.В. Корочанская^{1,2*}, И.Л. Кляритская³, С.Н. Серикова^{1,2}, А.В. Ткачев⁴,
М.В. Королева⁵, М.А. Басенко¹

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

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

³ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁵ ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград, Российская Федерация

Цель: оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в Южном федеральном округе на основании уточнения данных о частоте его распространения и унификации подходов к диагностике и лечению.

Материалы и методы. Проведен анализ анкет, заполненных главными гастроэнтерологами регионов, входящих в Южный федеральный округ. Они включают вопросы об эпидемиологии, диагностике и лечении СИБР.

Результаты. Проведенный опрос главных гастроэнтерологов регионов, входящих в Южный федеральный округ, продемонстрировал, что точные данные о распространенности СИБР в Южном федеральном округе отсутствуют. Верификация диагноза во всех регионах осуществляется с использованием различных модификаций дыхательного теста. Чаще всего высказывают подозрение на СИБР и выписывают направление на дыхательный тест для пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительной системы (32,4 %) и дивертикулярной болезнью (36,5 %). В группе лиц с преобладанием водород-продуцирующей микробиоты мужчин было меньше, чем женщин (30,8 % против 69,2 %). В группе пациентов с превалированием метан-продуцирующей микрофлоры соотношение мужчин и женщин составило 27,4 и 72,6 %, а в группе с водород- и метан-продуцирующей микробиотой данное соотношение было 16,6 и 83,4 % соответственно.

Антибактериальную терапию после подтверждения диагноза проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи назначали пробиотики, в подавляющем большинстве случаев — *Saccharomyces boulardii*.

Выводы. Широкое внедрение различных вариантов дыхательного теста в работу учреждений системы здравоохранения позволит преодолеть диагностические трудности в отношении верификации диагноза СИБР, обосновать и индивидуализировать подход к назначению антибактериальной и пробиотической терапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, распространенность, дыхательный тест, этиологическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Корочанская Н.В., Кляритская И.Л., Серикова С.Н., Ткачев А.В., Королева М.В., Басенко М.А. Частота, диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста по данным клинической практики в Южном федеральном округе Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-42-48>

Prevalence, Diagnostics and Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in the Clinical Practice in Southern Federal District of the Russian Federation

Natalia V. Korochanskaya^{1,2*}, Irina L. Kliaritskaya³, Svetlana N. Serikova^{1,2}, Alexandr V. Tkachev⁴,
Marina V. Koroleva⁵, Mikhail A. Basenko¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Regional Clinic Hospital No 2, Krasnodar, Russian Federation

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital of Emergency Care No 25, Volgograd, Russian Federation

Aim: to optimize the provision of medical care to patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in the Southern Federal District based on clarification of data on the epidemiology of the syndrome (disease), unification of approaches to diagnostics and treatment.

Materials and methods. We analysed the questionnaires sent to the main gastroenterologists of the federal subjects included in the Southern Federal District, which contained questions in epidemiology, diagnostics and treatment SIBO in different districts.

Results. A survey of chief gastroenterologists of the Southern Federal District has demonstrated that there is no accurate data on the prevalence of SIBO in the Southern Federal District. Verification of the diagnosis in all regions is carried out using various modifications of the breath test. Most often, SIBO is suspected and patients with functional gastrointestinal diseases (32.4 %) and diverticular disease (36.5 %) are sent for a breath test. In the group of people with a predominance of hydrogen-producing microbiota, there are fewer men than women (30.8 % vs. 69.2 %), in the group with a predominance of methane-producing microflora, the ratio of men and women was 27.4 % vs. 72.6 %, and in the group with a predominance of hydrogen- and methane-producing microbiota, this ratio was 16.6 % vs. 83.4 %, respectively.

Antibacterial therapy after confirmation of the diagnosis is carried out in accordance with national clinical guidelines; probiotics, mainly *Saccharomyces boulardii*, are prescribed to prevent antibiotic-associated diarrhea.

Conclusions. The widespread introduction of various versions of the breath test into the work of healthcare institutions will make it possible to overcome diagnostic difficulties in relation to verification of this diagnosis, substantiate and individualize the approach to prescribing antibacterial and probiotic therapy.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, prevalence, breath test, etiological treatment

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

For citation: Korochanskaya N.V., Klyaritskaya I.L., Serikova S.N., Tkachev A.V., Koroleva M.V., Basenko M.A. Prevalence, Diagnostics and Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in the Clinical Practice in Southern Federal District of the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-42-48>

Введение

Вопрос распространенности синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в регионах Российской Федерации (РФ) недостаточно изучен [1]. В настоящее время эта проблема привлекает все большее внимание ученых, организаторов здравоохранения и практических врачей. Большинство исследователей подчеркивают, что в реальной клинической практике этот синдром, как правило, своевременно не диагностируется [2]. Этиопатогенез СИБР включает много факторов, в том числе имеющих значение и для других гастроэнтерологических заболеваний. Наиболее изучены взаимосвязи СИБР и синдрома раздраженного кишечника [3], функциональной диспепсии [4], неалкогольной жировой болезни печени [5], воспалительных заболеваний кишечника [6], хронического панкреатита [7], целиакии [8].

Специфическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста основана на культуральном методе и различных вариантах дыхательного теста [1, 9]. До настоящего времени отсутствовали точные данные о том, какие методы диагностики СИБР используются в различных регионах РФ.

С целью получения новых сведений об эпидемиологии синдрома в регионах РФ и оптимизации подходов к диагностике и лечению данного синдрома 16 декабря 2023 г. в Москве под эгидой главного гастроэнтеролога РФ академика В.Т. Ивашкина состоялся экспертный совет «Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей». Представлены доклады

главных гастроэнтерологов федеральных округов РФ об эпидемиологии, диагностике и лечении СИБР в субъектах РФ [10]. Исследования проведены в рамках подготовки к экспертному совету.

Цель исследования

Оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с синдромом избыточного бактериального роста в Южном федеральном округе на основании уточнения данных о частоте его распространения, унификации подходов к диагностике и лечению, повышения приверженности практических врачей к выполнению национальных клинических рекомендаций.

Материалы и методы

Разработанная главным внештатным гастроэнтерологом Южного федерального округа анкета, включающая вопросы о распространенности СИБР, методах его диагностики и лечения, была разослана главным гастроэнтерологам регионов, входящих в ЮФО (Адыгея, Калмыкия, Крым, Краснодарский край, Астраханская, Волгоградская, Ростовская области, г. Севастополь). В ответах учитывали данные федеральных учетных статистических форм о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации (форма № 12), и регистры пациентов с СИБР, которые ведут в ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», ГАУ

РО «Областной консультативно-диагностический центр» (г. Ростов-на-Дону), ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» (г. Волгоград) и ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар).

Результаты исследования

Отсутствуют точные данные об эпидемиологии синдрома избыточного бактериального роста в Южном федеральном округе, в федеральных учетных статистических формах о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации (форма № 12), и о деятельности подразделений медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 14), нозологической формы СИБР нет. Главные внештатные специалисты (гастроэнтерологи) указывали, что в их регионах диагностика СИБР осуществляется на основании дыхательного теста в рамках платных услуг или добровольного медицинского страхования. Межрегиональные различия заключались в зависимости от вида дыхательного теста и нагрузки на имеющиеся в учреждениях здравоохранения аппараты для проведения исследования в течение года.

Так, в Областном консультативно-диагностическом центре (г. Ростов-на-Дону) применяют дыхательный водородный тест с лактулозой (не менее 1800 исследований в год), в Волгоградской области в Городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 25 используют водородно-метановый дыхательный тест (нагрузка на аппарат — 200 исследований в год, за 3 года проведено 700 исследований).

С 2007 г. на базе Центра клинических исследований кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» для диагностики СИБР проводится водородный дыхательный тест. В 2015 г. в рамках программы развития Крымского федерального университета приобретен монитор GastroСНЕК для одновременного отслеживания уровня водорода (H_2) и метана (CH_4), что позволило расширить методику и проводить водородно-метановый лактулозный дыхательный тест. С 2018 г. ведется реестр пациентов, направленных на это исследование. Согласно данным реестра, проведено 317 водородно-метановых дыхательных тестов в рамках комплексной дифференциальной диагностики у пациентов с метеоризмом, расстройством дефекации, а также у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, желчнокаменной болезнью. В группе исследованных пациентов было 117 (36,9 %) мужчин и 200 (63,1 %) женщин в возрасте от 18 до 78 лет. Результаты четырех исследований являлись сомнительными, что, вероятно,

обусловлено некачественной подготовкой к их проведению. Среди протестированных пациентов положительные результаты на СИБР оказались у 41,8 % мужчин и у 62,5 % женщин.

Из 313 полученных результатов 170 (54,3 %) оказались положительными, в том числе тесты с преобладанием водород-продуцирующей микрофлоры — 107 (62,9 %); с преобладанием метан-продуцирующей микробиоты — 51 (30 %); метан- и водород-продуцирующей микрофлоры — 12 (7,1 %). В группе пациентов с преобладанием водород-продуцирующей микробиоты было 33 (30,8 %) мужчины (средний возраст — 36,5 года) и 74 (69,2 %) женщины (средний возраст — 42 года). В группе с преобладанием метан-продуцирующей микрофлоры — 14 (27,4 %) мужчин (средний возраст — 45,2 года) и 37 (72,6 %) женщин (47 лет); в группе с преобладанием водород- и метан-продуцирующей микробиоты — 2 (16,6 %) мужчин (средний возраст — 39 лет) и 10 (83,4 %) женщин (53,5 года).

В Краснодарском крае в рамках добровольного медицинского страхования и платных услуг проводят водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой. При подозрении на СИБР на основании клинической картины заболевания в план обследования включают выполнение рутинных анализов крови (с определением уровня фолиевой кислоты и цианокобаламина при наличии показаний) и кала, проведение эзофагогастродуоденоскопии с взятием биопсии из двенадцатиперстной кишки. Далее пациента направляют на выполнение дыхательного теста в рамках платных услуг.

Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что среди амбулаторных гастроэнтерологических пациентов по итогам клинического исследования высказывалось подозрение на СИБР в 25,2 % случаев (табл. 1). Проведение водородно-метанового лактулозного дыхательного теста рекомендовано 838 пациентам. Он был выполнен только у 365 больных и оказался положительным у 138 (37,8 %). Полученные данные позволили утверждать, что чаще всего предположение о наличии синдрома избыточного бактериального роста высказывают на основе клинической симптоматики. Для проведения дыхательного теста направляют пациентов с дивертикулярной болезнью (19 из 52, т. е. 36,5 %) и лиц с функциональными заболеваниями пищеварительной системы (178 из 550, т. е. 32,4 %). Отсутствие возможности проводить дыхательный тест всем пациентам с клиническими проявлениями СИБР для верификации диагноза не позволяет получить точные данные о реальной картине распространенности этого клинически значимого синдрома.

Проанализированы варианты лечения СИБР у 838 пациентов с положительными результатами дыхательного теста (табл. 2). Большинству больных в качестве этиологического лечения назначали рифаксимин — 508 (60,6 %) чел., 101 (12,1 %) пациенту — ципрофлоксацин, 73 (8,7 %) чел.

Таблица 1. Структура нозологических форм у пациентов, проходивших обследование и лечение в поликлинической службе гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар), и удельный вес пациентов с СИБР за 2022 г.

Table 1. Structure of patients treated in the outpatient service of the Gastroenterological Center of the Regional Clinic Hospital No. 2 (Krasnodar) and the proportion of patients with SIBO in 2022

Нозологическая форма <i>Nosological form</i>	Всего пациентов, чел. (%) <i>Total number of patients, abs. (%)</i>	Пациенты с подозрением на СИБР, направленные на дыхательный тест <i>Patients with suspected SIBO referred for breath testing</i>	СИБР по результатам дыхательного теста <i>SIBO according to breath test</i>
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь <i>Gastroesophageal reflux disease</i>	1077 (32,4)	321 (9,7)	34 (1,0)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки <i>Duodenal ulcer, gastric ulcer</i>	258 (7,8)	45 (1,4)	13 (0,4)
Эрозивный гастрит, дуоденит <i>Erosive gastritis, duodenitis</i>	92 (2,8)	19 (0,6)	5 (0,2)
Дивертикулярная болезнь <i>Diverticular disease</i>	52 (1,6)	19 (0,6)	2 (0,1)
Хронический панкреатит <i>Chronic pancreatitis</i>	786 (23,6)	201 (6,0)	34 (1,0)
Функциональные заболевания пищеварительной системы (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника) <i>Functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome)</i>	550 (16,5)	178 (5,4)	25 (0,8)
Язвенный колит, болезнь Крона <i>Ulcerative colitis, Crohn's disease</i>	135 (4,1)	23 (0,7)	14 (0,4)
Цирроз печени <i>Liver cirrhosis</i>	92 (2,8)	14 (0,4)	6 (0,2)
Хронический гепатит <i>Chronic hepatitis</i>	40 (1,2)	9 (0,3)	3 (0,1)
Неалкогольная жировая болезнь печени <i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>	43 (1,3)	9 (0,3)	2 (0,1)
Доброкачественные новообразования (полипы желудка и кишечника) <i>Benign neoplasms (polyps of the stomach and intestines)</i>	5 (0,2)	0 (0)	0 (0)
Злокачественные новообразования <i>Malignant neoplasms</i>	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)
Всего / Total	3325 (100,0)	838 (25,2)	138 (4,2)

получали метронидазол, 156 (18,6 %) — комбинацию антибиотиков. Для профилактики антибиотикоассоциированной диареи 798 (95,2 %) пациентам назначали пробиотики, в большинстве случаев — *Saccharomyces boulardii* (456 (54,4 %) чел.) как штамм, имеющий наибольшую доказательную базу в отношении снижения риска развития антибиотикоассоциированной диареи и инфекции, вызванной *C. difficile* [1].

Заключение

Сведений об эпидемиологии СИБР в Южном федеральном округе, как и в других регионах РФ, недостаточно. Синдром избыточного бактериального роста является патогенетической основой нарушения пищеварения и развития мальабсорбции. Проанализированные нами данные подтверждают представления о том, что клиника СИБР неспецифична [1] и может наслаиваться на клинические

Таблица 2. Лекарственные препараты, применяемые при верифицированном диагнозе СИБР в поликлинической службе гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар)

Table 2. Medicines used for a verified diagnosis of SIBO in the outpatient service of the Gastroenterological Center of the Region Clinic Hospital No. 2 (Krasnodar)

Лекарственный препарат <i>Medicine</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, abs. (%)</i>
Рифаксимин (400 мг, 3 раза в день, 14 дней) <i>Rifaximin (400 mg, 3 times a day, 14 days)</i>	508 (60,6)
Ципрофлоксацин (500 мг, 2 раза в день, 10 дней) <i>Ciprofloxacin (500 mg, twice a day, 10 days)</i>	101 (12,1)
Метронидазол (250 мг, 3 раза в день, 10 дней) <i>Metronidazole (250 mg, 3 times a day, 10 days)</i>	73 (8,7)
Комбинация антибиотиков <i>Combination of antibiotics</i>	156 (18,6)
Пробиотики <i>Probiotics</i>	798 (95,2)
<i>Saccharomyces boulardii</i> (250 мг, 2 раза в день, на период приема антибиотиков) <i>Saccharomyces boulardii (250 mg, twice a day, during all period of antibiotics treatment)</i>	456 (54,4)
Всего / Total	838 (100,0)

проявления других хронических неинфекционных заболеваний. Согласно полученным данным, чаще всего подозревают СИБР у пациентов, которых направляют на дыхательный тест, с функциональными заболеваниями пищеварительной системы, такими как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника (32,4 %), и лиц с дивертикулярной болезнью (36,5 %). Полученные результаты совпадают со сведениями литературных источников [1]. К сожалению, имеющихся данных недостаточно для оценки взаимосвязи степени тяжести болезней органов пищеварения и наличия СИБР. Широкое внедрение различных вариантов дыхательного теста в работу учреждений системы здравоохранения позволит преодолеть диагностические трудности в отношении верификации данного диагноза, обосновать и индивидуализировать подход к назначению антибактериальной и пробиотической терапии. В настоящее время сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, референс-центр

по микробиоте Сеченовского Университета, а также Научное сообщество по изучению микробиома человека при поддержке главного гастроэнтеролога РФ академика В.Т. Ивашкина объединяют усилия для проведения научных исследований в этой области, координируют работу практикующих врачей, представителей индустриального общества с целью повышения уровня выявляемости этого синдрома (заболевания), уточнения факторов риска его развития, оптимизации подходов к индивидуализированной профилактике, диагностике, лечению и последующему наблюдению этого сложного контингента пациентов. Полученные нами данные указывают на необходимость более широкого внедрения водородно-метанового лактулозного дыхательного теста в стандарты (клинические рекомендации) оказания медицинской помощи больным с заболеваниями пищеварительной системы. Материалы исследований позволят существенно улучшить результаты лечения и индивидуализировать терапию пациентов.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):68–85. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Zolnikova O.Yu., et al. Practical recommendations of the Scientific community for human microbiome research (CHMR) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on small intestinal bacterial overgrowth in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(3):68–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85
2. Quigley E.M.M., Murray J.A., Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: Expert review. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1526–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.090
3. Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504
4. Gurusamy S.R., Shah A., Talley N.J., Koloski N., Jones M., Walker M.M., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: A systematic review

- and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):935–42. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001197
5. Ghoshal U.C., Baba C.S., Ghoshal U., Alexander G., Misra A., Saraswat V.A., et al. Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with nonalcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(5):390–9. DOI: 10.1007/s12664-017-0797-6
 6. Shah A., Morrison M., Burger D., Martin N., Rich J., Jones M., et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):624–35. DOI: 10.1111/apt.15133
 7. Kurdi B., Babar S., Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M., Young M., et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000072
 8. Rubio-Tapia A., Barton S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(2):157–61. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181557e67
 9. Achufusi T.G.O., Sharma A., Zamora E.A., Manocha D. Small intestinal bacterial overgrowth: Comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods. *Cureus.* 2020;12(6):e8860. DOI: 10.7759/cureus.8860
 10. Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полужикова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(2):14–34. [Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(2):14–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-954

Сведения об авторах

Корочанская Наталья Всеволодовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГБОУ 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>

Серикова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая гастроэнтерологическим центром, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: sericovasn@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tkachev@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Information about the authors

Natalia V. Korochanskaya* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterology Center, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Irina L. Klyaritskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) of the S.I. Georgievsky Medical Academy, 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>

Svetlana N. Serikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterology Center, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: sericovasn@mail.ru;
350063, Krasnodar, Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Alexandr V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Rostov State Medical University.
Contact information: tkachev@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Королева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, главный врач, ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25».
Контактная информация: koroleva@kb25.ru;
400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 74.

Marina V. Koroleva — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 25.
Contact information: koroleva@kb25.ru;
400138, Volgograd, Zemlyachki str., 74.

Басенко Михаил Андреевич — аспирант кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mihailbasenko@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Mikhail A. Basenko — Postgraduate, Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: mihailbasenko@mail.ru;
350063, Krasnodar, Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Поступила: 28.12.2023 Принята: 12.04.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 28.12.2023 Accepted: 12.04.2024 Published: 30.12.2024



Prevalence, Diagnostics and Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in the Clinical Practice in Southern Federal District of the Russian Federation

Natalia V. Korochanskaya^{1,2*}, Irina L. Kliaritskaya³, Svetlana N. Serikova^{1,2},
Alexandr V. Tkachev⁴, Marina V. Koroleva⁵, Mikhail A. Basenko¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Regional Clinic Hospital No 2, Krasnodar, Russian Federation

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital of Emergency Care No 25, Volgograd, Russian Federation

Aim: to optimize the provision of medical care to patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in the Southern Federal District based on clarification of data on the epidemiology of the syndrome (disease), unification of approaches to diagnostics and treatment.

Materials and methods. We analysed the questionnaires sent to the main gastroenterologists of the federal subjects included in the Southern Federal District, which contained questions in epidemiology, diagnostics and treatment SIBO in different districts.

Results. A survey of chief gastroenterologists of the Southern Federal District has demonstrated that there is no accurate data on the prevalence of SIBO in the Southern Federal District. Verification of the diagnosis in all regions is carried out using various modifications of the breath test. Most often, SIBO is suspected and patients with functional gastrointestinal diseases (32.4 %) and diverticular disease (36.5 %) are sent for a breath test. In the group of people with a predominance of hydrogen-producing microbiota, there are fewer men than women (30.8 % vs. 69.2 %), in the group with a predominance of methane-producing microflora, the ratio of men and women was 27.4 % vs. 72.6 %, and in the group with a predominance of hydrogen- and methane-producing microbiota, this ratio was 16.6 % vs. 83.4 %, respectively.

Antibacterial therapy after confirmation of the diagnosis is carried out in accordance with national clinical guidelines; probiotics, mainly *Saccharomyces boulardii*, are prescribed to prevent antibiotic-associated diarrhea.

Conclusions. The widespread introduction of various versions of the breath test into the work of healthcare institutions will make it possible to overcome diagnostic difficulties in relation to verification of this diagnosis, substantiate and individualize the approach to prescribing antibacterial and probiotic therapy.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, prevalence, breath test, etiological treatment

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

For citation: Korochanskaya N.V., Klyaritskaya I.L., Serikova S.N., Tkachev A.V., Koroleva M.V., Basenko M.A. Prevalence, Diagnostics and Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in the Clinical Practice in Southern Federal District of the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-42-48>

Частота, диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста по данным клинической практики в Южном федеральном округе Российской Федерации

Н.В. Корочанская^{1,2*}, И.Л. Кляритская³, С.Н. Серикова^{1,2}, А.В. Ткачев⁴, М.В. Королева⁵, М.А. Басенко¹

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

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

³ ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁵ ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград, Российская Федерация

Цель: оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в Южном федеральном округе на основании уточнения данных о частоте его распространения и унификации подходов к диагностике и лечению.

Материалы и методы. Проведен анализ анкет, заполненных главными гастроэнтерологами регионов, входящих в Южный федеральный округ. Они включают вопросы об эпидемиологии, диагностике и лечении СИБР.

Результаты. Проведенный опрос главных гастроэнтерологов регионов, входящих в Южный федеральный округ, продемонстрировал, что точные данные о распространенности СИБР в Южном федеральном округе отсутствуют. Верификация диагноза во всех регионах осуществляется с использованием различных модификаций дыхательного теста. Чаще всего высказывают подозрение на СИБР и выписывают направление на дыхательный тест для пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительной системы (32,4 %) и дивертикулярной болезнью (36,5 %). В группе пациентов с преобладанием водород-продуцирующей микробиоты мужчины были меньше, чем женщины (30,8 % против 69,2 %). В группе с преобладанием метан-продуцирующей микрофлоры соотношение мужчин и женщин составило 27,4 и 72,6 %, а в группе с водород- и метан-продуцирующей микробиотой данное соотношение было 16,6 и 83,4 % соответственно.

Антибактериальную терапию после подтверждения диагноза проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи назначали пробиотики, в подавляющем большинстве случаев — *Saccharomyces boulardii*.

Выводы. Широкое внедрение различных вариантов дыхательного теста в работу учреждений системы здравоохранения позволит преодолеть диагностические трудности в отношении верификации диагноза СИБР, обосновать и индивидуализировать подход к назначению антибактериальной и пробиотической терапии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, распространенность, дыхательный тест, этиологическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Корочанская Н.В., Кляритская И.Л., Серикова С.Н., Ткачев А.В., Королева М.В., Басенко М.А. Частота, диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста по данным клинической практики в Южном федеральном округе Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):42–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-42-48>

Introduction

The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in the Russian Federation has not been sufficiently studied [1] but this problem is attracting increasing attention from scientists, healthcare providers and practicing physicians. Most researchers emphasize that in real clinical practice, this syndrome is usually not diagnosed timely [2]. The etiopathogenesis of SIBO includes many factors, including those that are important for other gastrointestinal diseases. The relationships most thoroughly studied are between SIBO and irritable bowel syndrome [3], functional dyspepsia [4], non-alcoholic fatty liver disease [5], inflammatory bowel diseases [6], chronic pancreatitis [7], and celiac disease [8].

Specific diagnostics of SIBO is based on the cultural method and various types of breath tests [1, 9]. There are no precise data about diagnostic methods using in different regions of the Russian Federation today.

To obtain new information on the SIBO epidemiology in the regions of the Russian Federation and optimize approaches to its diagnosis and treatment on December 16, 2023, in Moscow, under the auspices of the Chief Gastroenterologist of the Russian Federation, academician V.T. Ivashkin, the Expert Council “Syndrome of small intestinal

bacterial overgrowth in the practice of doctors of various specialties” was held. The reports by chief gastroenterologists of the federal districts of the Russian Federation on the epidemiology, diagnosis and treatment of SIBO in the Russian Federation were presented [10]. This study was conducted in preparation for the Expert Council.

The aim of the study

To optimize the provision of medical care to patients with SIBO in the Southern Federal District based on clarification of the SIBO frequency, unification of approaches to its diagnosis and treatment, and increasing the commitment of doctors to the implementation of national clinical guidelines.

Materials and methods

The Chief Freelance Gastroenterologist of the Southern Federal Region has developed a questionnaire that includes questions on the SIBO prevalence, methods of its diagnosis and treatment. It was sent to Chief Gastroenterologists of the Southern Federal Region (Adygea, Kalmykia, Crimea, Krasnodar Region, Astrakhan, Volgograd, Rostov Regions, Sevastopol). When answering the questions, the data of federal statistical registration forms about the number of diseases registered

in patients living in the service area of the medical organization (form No. 12) and registries of patients with SIBO maintained at the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, the Regional Consultative and Diagnostic Center (Rostov-on-Don), City Clinical Emergency Hospital No. 25 (Volgograd) and Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar) were taken into account.

Results of the study

There is no exact data on the epidemiology of SIBO in the Southern Federal Region. There is no nosological form of SIBO in the federal statistical registration forms of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization (form No. 12) and data about departments of medical organizations providing medical care in inpatient settings (form No. 14) are absent. The main freelance specialists (gastroenterologists) indicated that in their regions, SIBO is diagnosed based on a breath test as part of paid services or voluntary health insurance. Interregional differences consisted only in the type of breath test and the load on the equipment available in health-care institutions to conduct the study during the year. In the Regional Consultative and Diagnostic Center (Rostov-on-Don), a hydrogen breath test with lactulose is carried out (at least 1800 studies per year), in the Volgograd Region, in the City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 25, a hydrogen-methane breath test is used, the load on the device is 200 studies per year, 700 studies have been carried out over 3 years.

Since 2007, at the Clinical Research Center of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) of the Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadskiy Crimean Federal University, a hydrogen breath test has been carried out to diagnose SIBO. In 2015, as part of the development program of the Crimean Federal University, a monitor for simultaneous monitoring of hydrogen (H_2) and methane (CH_4) GastroCHEK was purchased, which allows expanding the methodology and conduct a hydrogen-methane lactulose breath test. Since 2018, a registry of patients referred to that test has been maintained. According to the registry, 317 hydrogen-methane breath tests were performed as part of a comprehensive differential diagnosis in patients with flatulence, bowel disorder, as well as in patients with non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis. The group of patients studied included 117 (36.9 %) men and 200 (63.1 %) women aged 18 to 78 years. The results of four studies were questionable, because of poor preparation for

the study. Among all the patients tested, 41.8 % men and 62.5 % of women had a positive result for SIBO.

Of the 313 results obtained, 170 (54.3 %) were positive, including 107 (62.9 %) positive tests with a predominance of hydrogen-producing microflora; 51 (30 %) with a predominance of methane-producing microbiota; methane- and hydrogen-producing microflora — 12 (7.1 %). In the group of patients with a predominance of hydrogen-producing microbiota, there were 33 (30.8 %) men (mean age — 36.5 years) and 74 (69.2 %) women (mean age — 42 years); in the group with a predominance of methane-producing microflora, there were 14 (27.4 %) men (mean age — 45.2 years) and 37 (72.6 %) women (mean age — 47 years); in the group with a predominance of hydrogen- and methane-producing microbiota — 2 (16.6 %) men (mean age — 39 years) and 10 (83.4 %) women (mean age — 53.5 years), respectively.

In the Krasnodar Region, a hydrogen-methane breath test with lactulose is carried out as part of voluntary health insurance and paid services. If SIBO is suspected based on the clinical picture of the disease, the examination plan includes routine blood tests (with determination of the level of folic acid and cyanocobalamin if indicated) and feces, esophagogastroduodenoscopy with biopsy from the duodenum; then the patient is referred for a breath test as a paid service.

The analysis performed demonstrated that among outpatient gastroenterological patients, based on the results of a clinical study, SIBO was suspected in 25.2 % of cases (Table 1). 838 patients were recommended to undergo hydrogen-methane lactulose breath test, which was performed only in 365 patients and was positive in 138 (37.8 %). Based on the data we obtained, it can be stated that most often, based on clinical symptoms, an assumption is made about the presence of SIBO and patients are referred for a breath test with diverticular disease (19 out of 52 patients, i.e. 36.5 %) and individuals with functional diseases of the digestive system (178 out of 550, i.e. 32.4 %). Unfortunately, the inability to conduct a breath test in all patients with clinical manifestations of SIBO to verify this diagnosis does not allow obtaining accurate data on the true prevalence of this clinically significant syndrome.

We analyzed the treatment options for SIBO in 838 patients with positive breath test results (Table 2). Most patients were prescribed rifaximin as etiologic treatment (508 (60.6 %) patients), 101 (12.1 %) patients received ciprofloxacin, 73 (8.7 %) people received metronidazole, 156 (18.6 %) — a combination of antibiotics. Almost all patients (798 (95.2 %) patients) were

Table 1. Structure of patients treated in the outpatient service of the Gastroenterological Center of the Regional Clinic Hospital No. 2 (Krasnodar) and the proportion of patients with SIBO in 2022

Таблица 1. Структура нозологических форм у пациентов, проходивших обследование и лечение в поликлинической службе гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар), и удельный вес пациентов с СИБР за 2022 г.

Nosological form <i>Нозологическая форма</i>	Total number of patients, abs. (%) <i>Всего пациентов, чел. (%)</i>	Patients with suspected SIBO referred for breath testing <i>Пациенты с подозрением на СИБР, направленные на дыхательный тест</i>	SIBO according to breath test <i>СИБР по результатам дыхательного теста</i>
Gastroesophageal reflux disease <i>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</i>	1077 (32.4)	321 (9.7)	34 (1.0)
Duodenal ulcer, gastric ulcer <i>Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки</i>	258 (7.8)	45 (1.4)	13 (0.4)
Erosive gastritis, duodenitis <i>Эрозивный гастрит, дуоденит</i>	92 (2.8)	19 (0.6)	5 (0.2)
Diverticular disease <i>Дивертикулярная болезнь</i>	52 (1.6)	19 (0.6)	2 (0.1)
Chronic pancreatitis <i>Хронический панкреатит</i>	786 (23.6)	201 (6.0)	34 (1.0)
Functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia, irritable bowel syndrome) <i>Функциональные заболевания пищеварительной системы (функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника)</i>	550 (16.5)	178 (5.4)	25 (0.8)
Ulcerative colitis, Crohn's disease <i>Язвенный колит, болезнь Крона</i>	135 (4.1)	23 (0.7)	14 (0.4)
Liver cirrhosis <i>Цирроз печени</i>	92 (2.8)	14 (0.4)	6 (0.2)
Chronic hepatitis <i>Хронический гепатит</i>	40 (1.2)	9 (0.3)	3 (0.1)
Nonalcoholic fatty liver disease <i>Неалкогольная жировая болезнь печени</i>	43 (1.3)	9 (0.3)	2 (0.1)
Benign neoplasms (polyps of the stomach and intestines) <i>Доброкачественные новообразования (полипы желудка и кишечника)</i>	5 (0.2)	0 (0)	0 (0)
Malignant neoplasms <i>Злокачественные новообразования</i>	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)
Total / <i>Всего</i>	3325 (100.0)	838 (25.2)	138 (4.2)

prescribed probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea, and in most cases, *Saccharomyces boulardii* (456 (54.4 %) patients), as the strain with the largest evidence base for reducing the risk of developing antibiotic-associated diarrhea and infection caused by *C. difficile* [1].

Conclusion

Information on the epidemiology of SIBO in the Southern Federal Region, as well as in other regions of the Russian Federation, is insufficient. SIBO is a pathogenetic basis for digestive disorders and the development of malabsorption. The data obtained confirms the idea that the

Table 2. Medicines used for a verified diagnosis of SIBO in the outpatient service of the Gastroenterological Center of the Region Clinic Hospital No. 2 (Krasnodar)

Таблица 2. Лекарственные препараты, применяемые при верифицированном диагнозе СИБР в поликлинической службе гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар)

Medicine <i>Лекарственный препарат</i>	Number of patients, abs. (%) <i>Количество пациентов, чел. (%)</i>
Rifaximin (400 mg, 3 times a day, 14 days) <i>Рифаксимин (400 мг, 3 раза в день, 14 дней)</i>	508 (60.6)
Ciprofloxacin (500 mg, twice a day, 10 days) <i>Ципрофлоксацин (500 мг, 2 раза в день, 10 дней)</i>	101 (12.1)
Metronidazole (250 mg, 3 times a day, 10 days) <i>Метронидазол (250 мг, 3 раза в день, 10 дней)</i>	73 (8.7)
Combination of antibiotics <i>Комбинация антибиотиков</i>	156 (18.6)
Probiotics <i>Пробиотики</i>	798 (95.2)
<i>Saccharomyces boulardii</i> (250 mg, twice a day, during all period of antibiotics treatment) <i>Saccharomyces boulardii</i> (250 мг, 2 раза в день, на период приема антибиотиков)	456 (54.4)
Total / <i>Всего</i>	838 (100.0)

clinical picture of SIBO is nonspecific [1] and can overlap with the clinical manifestations of other chronic non-infectious diseases. According to our data, patients with functional diseases of the digestive system, such as functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (32.4 %) and individuals with diverticular disease (36.5 %), are most often suspected of having SIBO and are referred for a breath test. The data obtained coincides with the literature [1]. Unfortunately, the data we have is insufficient to assess the relationship between the severity of digestive diseases and the presence of SIBO. Widespread implementation of various breath test options in the practice of healthcare institutions allows to overcome diagnostic difficulties in verifying this diagnosis, substantiate and individualize the approach to prescribing antibacterial and probiotic therapy. Today, the Department of Propaedeutics of

Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, the Microbiota Reference Center of Sechenov University and the Scientific Society for the Study of the Human Microbiome under the auspices of the Chief Gastroenterologist of the Russian Federation, Academician V.T. Ivashkin, are combining efforts to conduct scientific research in this area, coordinate the work of practicing doctors, representatives of the industrial society to increase the detection of this syndrome, clarify the risk factors for its development, optimize approaches to individualized prevention, diagnosis, treatment and subsequent observation of this complex contingent of patients. Our data shows the need for a wider introduction of hydrogen-methane lactulose breath test into standards (clinical guidelines) for providing medical care to patients with diseases of the digestive system that improve significantly treatment results and individualize therapy.

References / Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю. и др.* Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):68–85. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Zolnikova O.Yu., et al. Practical recommendations of the Scientific community for human microbiome research (CHMR) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on small intestinal bacterial overgrowth in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(3):68–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85
2. *Quigley E.M.M., Murray J.A., Pimentel M.* AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: Expert review. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1526–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.090
3. *Shah A., Talley N.J., Jones M., Kendall B.J., Koloski N., Walker M.M., et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190–201. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000504
4. *Gurusamy S.R., Shah A., Talley N.J., Koloski N., Jones M., Walker M.M., et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: A systematic review

- and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):935–42. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001197
5. Ghoshal U.C., Baba C.S., Ghoshal U., Alexander G., Misra A., Saraswat V.A., et al. Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with nonalcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(5):390–9. DOI: 10.1007/s12664-017-0797-6
 6. Shah A., Morrison M., Burger D., Martin N., Rich J., Jones M., et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):624–35. DOI: 10.1111/apt.15133
 7. Kurdi B., Babar S., Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M., Young M., et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000072
 8. Rubio-Tapia A., Barton S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(2):157–61. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181557e67
 9. Achufusi T.G.O., Sharma A., Zamora E.A., Manocha D. Small intestinal bacterial overgrowth: Comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods. *Cureus.* 2020;12(6):e8860. DOI: 10.7759/cureus.8860
 10. Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полужикова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(2):14–34. [Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(2):14–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-954

Information about the authors

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

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;

350063, Krasnodar, Sedina str., 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Irina L. Kliaritskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) of the S.I. Georgievsky Medical Academy, 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>

Svetlana N. Serikova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterology Center, Regional Clinical Hospital No. 2.

Contact information: sericovasn@mail.ru;

350063, Krasnodar, Sedina str., 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Alexandr V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Rostov State Medical University.

Contact information: tkachev@aaanet.ru;

344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Сведения об авторах

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

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Контактная информация: klira3@yandex.ru;

295017, г. Симферополь, 6-й Ленин, 5/7.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Серикова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая гастроэнтерологическим центром, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: sericovasn@mail.ru;

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tkachev@aaanet.ru;

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Marina V. Koroleva — Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 25.
Contact information: koroleva@kb25.ru;
400138, Volgograd, Zemlyachki str., 74.

Mikhail A. Basenko — Postgraduate, Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University.
Contact information: mihailbasenko@mail.ru;
350063, Krasnodar, Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Королева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, главный врач, ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25».
Контактная информация: koroleva@kb25.ru;
400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 74.

Басенко Михаил Андреевич — аспирант кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mihailbasenko@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Submitted: 28.12.2024 Accepted: 12.04.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 28.12.2023 Принята: 12.04.2024 Опубликовано: 30.12.2024



Результаты хирургического лечения первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы

И.С. Игнатов, В.В. Балабан, Е.А. Безруков, А.В. Никишина*, М. Хэ, П.В. Царьков

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

Цель исследования: проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с первично-множественным раком толстой кишки и предстательной железы.

Материалы и методы. На базе Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России проведено наблюдательное ретроспективное исследование. Изучено 3640 протоколов предоперационных онкологических консилиумов за период с июля 2018 по апрель 2024 г. Критерием включения был установленный диагноз первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы. Далее производился анализ медицинской документации с занесением полученной информации в базу данных.

Результаты. В исследование вошли 39 пациентов: 24 пациента с метакронным вариантом первично-множественного рака и 15 пациентов с синхронным вариантом заболевания, что составило 1,1 % среди всех пациентов, прошедших предоперационный консилиум за указанный период. Достоверных различий по возрасту, локализации опухолей в толстой кишке, методам их лечения, доступу при хирургическом лечении колоректального рака, частоте конверсий и послеоперационных осложнений получено не было ($p > 0,05$). Рак предстательной железы выявлялся первым в группе с метакронным вариантом первично-множественного рака достоверно чаще, чем в группе с синхронным вариантом (95,8 % vs. 40,0 % соответственно; $p < 0,001$), а также достоверно чаще лечился хирургически (75,0 % vs. 33,3 %; $p = 0,018$). Радикальная простатэктомия выполнялась лапаротомным доступом значительно реже в группе с синхронным вариантом по сравнению с группой с метакронным раком (0 % vs. 58,8 %; $p = 0,046$). Достоверных различий при сравнении общей и безрецидивной выживаемости в группах с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака получено не было.

Выводы. Необходима настороженность врача-клинициста в отношении первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы. Первым этапом терапии синхронного варианта следует выбрать хирургическое лечение колоректального рака. Наличие в анамнезе хирургического лечения одной из опухолей не является противопоказанием для применения малоинвазивных методик, однако подход к выбору доступа должен быть индивидуализированным. Наличие рака предстательной железы может быть дополнительным фактором в пользу выполнения латеральной лимфодиссекции у пациентов с синхронным раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, первично-множественный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Игнатов И.С., Балабан В.В., Безруков Е.А., Никишина А.В., Хэ М., Царьков П.В. Результаты хирургического лечения первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):49–66. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-49-66>

Outcomes of Surgical Treatment of Multiple Primary Colorectal and Prostate Cancer

Ivan S. Ignatov, Vladimir V. Balaban, Eugene A. Bezrukov, Anna V. Nikishina*, Mingze He, Petr V. Tsarkov
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the outcomes of surgical treatment of patients with multiple primary cancer of the colon and prostate.

Materials and methods. An observational retrospective study was conducted at the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University). A total of 3,640 protocols of the preoperative multidisciplinary team were studied from July 2018 to April 2024. The inclusion criterion was the diagnosis of multiple colorectal and prostate cancer. The medical documentation was collected in the database and analyzed.

Results. The study included 39 patients: 24 patients with a metachronous variant of multiple primary cancer and 15 patients with a synchronous variant of the disease, which amounted to 1.1 % of all patients who underwent a preoperative consultation during the specified period. There were no significant differences in age, localization of tumors in the colon, methods of their treatment, access in surgical treatment of colorectal cancer, frequency of conversions and postoperative complications ($p > 0.05$). Prostate cancer was verified first in the group with the metachronous variant of multiple primary cancer significantly more often than in the group with the synchronous variant (95.8 % vs. 40.0 %, respectively; $p < 0.001$), and was also significantly more often treated surgically (75.0 % vs. 33.3 %; $p = 0.018$). Radical prostatectomy was performed via laparotomy significantly less frequently in the group with the synchronous variant than in the group with the metachronous cancer (0 % vs. 58.8 %; $p = 0.046$). No significant differences were found when comparing overall and recurrence-free survival in groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer.

Conclusions. A clinician should be alert to multiple primary colorectal and prostate cancer. The first stage of therapy for the synchronous variant should be surgical treatment of colorectal cancer. The history of surgical treatment of one of the tumors is not a contraindication for the use of minimally invasive techniques, however, the choice of surgical approach should be individualized. The presence of prostate cancer may be another factor in favor of performing lateral lymph node dissection in patients with synchronous rectal cancer.

Keywords: colon cancer, colorectal cancer, prostate cancer, multiple primary cancer

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

For citation: Ignatov I.S., Balaban V.V., Bezrukov E.A., Nikishina A.V., He M., Tsarkov P.V. Outcomes of Surgical Treatment of Multiple Primary Colorectal and Prostate Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):49–66. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-49-66>

Обоснование

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) за 2022 г., рак предстательной железы занимает второе место по встречаемости и пятое место по смертности среди мужчин во всем мире. В то же время колоректальный рак стоит на третьем месте по встречаемости и смертности в мужской популяции [1]. Несмотря на лидирующие позиции этих двух онкологических заболеваний в мировой статистике, встречаемость первично-множественного рака (ПМР) толстой кишки и предстательной железы невелика — до 0,45 % от всех пациентов с колоректальным раком и раком предстательной железы [2]. Тем не менее разработка общей стратегии хирургического лечения ПМР толстой кишки и предстательной железы является актуальной проблемой по ряду причин. Во-первых, лечение рака толстой кишки и предстательной железы по-отдельности регламентировано отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями, в то время как стандарты лечения ПМР любых локализаций в настоящее время не разработаны [3, 4]. Во-вторых, в случае синхронного варианта ПМР толстой кишки и предстательной железы неясна очередность лечения двух нозологий [5]. В-третьих, безопасность и онкологическая эффективность симультанного хирургического лечения синхронного варианта ПМР являются предметом дискуссий [6]. В-четвертых, неясна роль малоинвазивных технологий в хирургическом лечении ПМР толстой кишки и предстательной железы. В-пятых, интересным представляется вопрос о необходимости и объеме латеральной лимфодиссекции при синхронном варианте ПМР

прямой кишки и предстательной железы [7]. Перечисленные спорные вопросы в хирургическом лечении ПМР толстой кишки и предстательной железы послужили поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования: проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с первично-множественным раком толстой кишки и предстательной железы в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное исследование. Изучено 3640 протоколов предоперационных онкологических консилиумов за период с июля 2018 по апрель 2024 г. с целью поиска пациентов с ПМР толстой кишки и предстательной железы. Далее производился анализ медицинской документации пациентов, включенных в исследование, с занесением полученной информации в базу данных.

Использовалась следующая терминология:

- первично-множественный рак — независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более злокачественных новообразований;
- первично-множественный синхронный рак — вариант ПМР, при котором интервал между обнаружением двух злокачественных новообразований составляет менее 6 мес.;
- первично-множественный метакронный рак — вариант ПМР, при котором интервал между обнаружением двух злокачественных новообразований составляет более 6 мес. [8].

В исследование включались пациенты только с гистологически верифицированным раком толстой кишки и предстательной железы. Материал для гистологического исследования при колоректальном раке забирался во время видеокколоноскопии, при раке предстательной железы — путем трансректальной или трансперинеальной трепанобиопсии под ультразвуковым контролем.

В перечень обязательных методов дооперационного обследования пациентов, включенных в исследование, входили: физикальный осмотр с обязательным пальцевым исследованием прямой кишки; общеклинические лабораторные исследования; мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастным усилением. При раке прямой кишки, раке ректосигмоидного отдела и предстательной железы выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастным усилением. При раке предстательной железы выполнялась остеосцинтиграфия для исключения метастазов в кости, а также определение простат-специфического антигена и его фракций. При колоректальном раке определялись онкомаркеры — раковый эмбриональный антиген и СА 19-9.

Составлена база данных в программе Microsoft Excel 2020 («Microsoft Corp.», США). Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics Version 20 («SPSS Inc.», США). Количественные параметры оценивали с помощью средней (M)

и среднеквадратического отклонения (SD). При сравнении средних в двух независимых выборках использовали двухвыборочный t -критерий Стьюдента. Номинальные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Отдаленные результаты оценивались путем собеседования с пациентом или его родственниками по телефону. Общая выживаемость рассчитывалась от момента верификации второго злокачественного новообразования до даты смерти или даты последнего осмотра. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от момента верификации второго злокачественного новообразования до даты рецидива/прогрессирования одного из злокачественных новообразований или даты смерти или даты последнего осмотра. Оценка общей и безрецидивной выживаемости осуществлялась методом Каплана — Мейера. Сравнение общей и безрецидивной выживаемости в группах с метакронным и синхронным вариантом первично-множественного рака осуществлялось с помощью лог-ранк-теста.

Результаты

В период с февраля 2018 по апрель 2024 г. в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России было пролечено 39 пациентов с ПМР толстой кишки и предстательной железы: 24 пациента с метакронным вариантом и 15 пациентов с синхронным вариантом заболевания. Распределение пациентов по периодам времени представлено на рисунке 1.

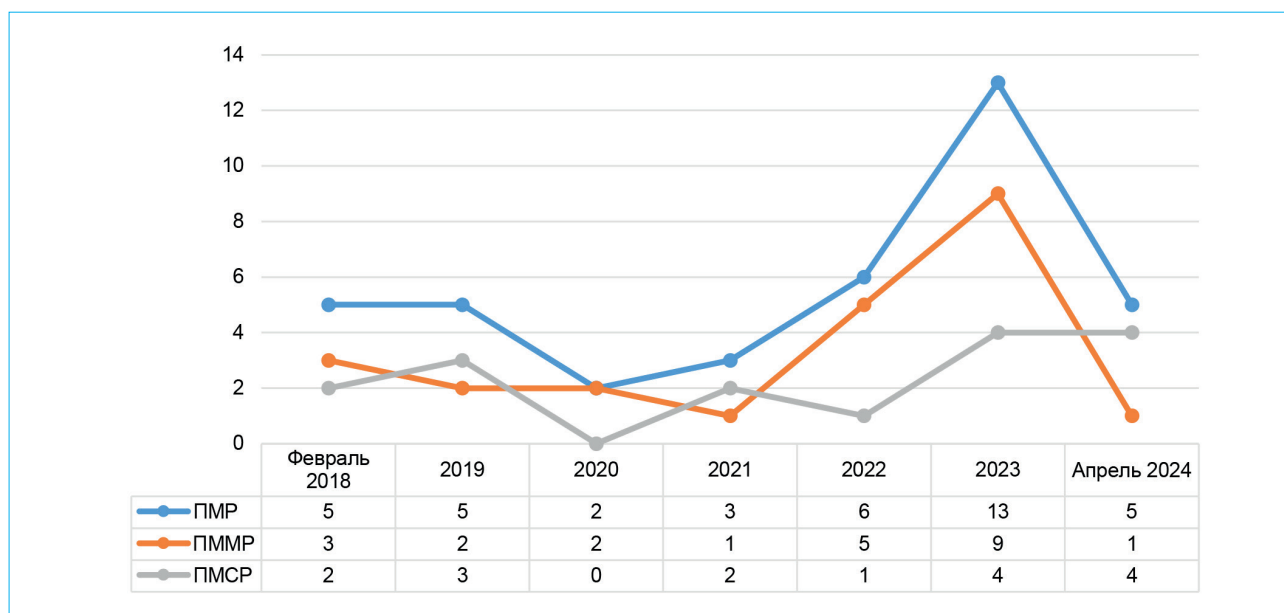


Рисунок 1. Динамика количества пролеченных пациентов с первично-множественным раком толстой кишки и предстательной железы: ПМР — первично-множественный рак, ПММР — метакронный вариант, ПМСР — синхронный вариант

Figure 1. Dynamics of the number of treated patients with multiple primary colon and prostate cancer: ПМР — multiple primary cancer, ПММР — metachronous variant, ПМСР — synchronous variant

Первично-множественный метакронный рак

Характеристики пациентов с метакронным вариантом ПМР и непосредственные результаты их лечения приведены в таблицах 1 и 3. Средний возраст пациентов составил $72,83 \pm 7,80$ года. Первым злокачественным новообразованием в 95,8 % выявлялся рак предстательной железы. Колоректальный рак выявлялся в среднем через $84,0 \pm 50,4$ мес. (8–204 мес., медиана — 69 мес.) после рака предстательной железы. У единственного пациента с первичным раком прямой кишки срок до выявления рака предстательной железы составил 33 года. Распределение пациентов по локализации колоректального рака было следующим: 15 (54 %) пациентов — рак прямой кишки, 2 (8,5 %) — рак ректосигмоидного отдела, 9 (37,5 %) — рак ободочной кишки.

В 18 (75 %) наблюдениях первичным методом лечения рака предстательной железы было хирургическое вмешательство: в одном случае — трансуретральная резекция предстательной железы, в 17 наблюдениях — простатэктомия. У остальных 6 пациентов применялась гормональная терапия, дистанционная лучевая терапия или брахитерапия. Среди 18 оперированных пациентов у трех отмечено прогрессирование заболевания, что требовало дальнейшего назначения гормонального лечения или дистанционной лучевой терапии. У 5 (20,8 %) пациентов применялось комбинированное лечение.

Основным методом лечения колоректального рака был хирургический. Резекция толстой кишки в том или ином объеме была выполнена у 22 (91,7 %) пациентов. В 2 (8,3 %) случаях принято решение воздержаться от хирургического лечения из-за диссеминации процесса: в первом случае пациенту со множественными метастазами в печени и печеночно-клеточной недостаточностью назначено паллиативное лечение; во втором — пациенту с генерализованной лимфаденопатией назначена лечебная полихимиотерапия. Комбинированное лечение применялось в 7 (29,2 %) случаях.

Среди 17 пациентов с раком предстательной железы, которым была выполнена простатэктомия, у 10 (58,8 %) использовался лапаротомный доступ, у 6 (35,3 %) — роботический, у 1 (5,9 %) — лапароскопический. Среди 22 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, 11 (50 %) пациентов были оперированы лапароскопическим доступом, у 11 (50 %) была выполнена лапаротомия. В 3 (27,3 %) случаях потребовалась конверсия до лапаротомии: в первом случае — из-за местнораспространенной опухоли слепой кишки; во втором — из-за рубцовых изменений в области ложа удаленной предстательной железы; в третьем случае — из-за прорастания опухоли прямой кишки в тазовую брюшину и узкого таза.

Провести достоверный анализ осложнений после хирургического лечения рака предстательной железы в группе с метакронным вариантом ПМР не представлялось возможным в связи с давностью

выполненной операции и отсутствием медицинской документации. Послеоперационные осложнения той или иной степени тяжести после хирургического лечения колоректального рака были отмечены у 9 (40,9 %) пациентов. Среди пациентов с осложненным течением послеоперационного периода осложнение III класса по Клавьеу — Диндо, потребовавшее повторной операции, было отмечено только в одном случае (11,1 %) в связи с ранней спаечной кишечной непроходимостью. В 8 (89,9 %) случаях повторная операция не требовалась (I и II классы по Клавьеу — Диндо).

Первично-множественный синхронный рак

Характеристики пациентов с синхронным вариантом ПМР и непосредственные результаты их лечения представлены в таблицах 2 и 3. Средний возраст пациентов составил $68,0 \pm 8,4$ года (54–85 лет; медиана — 67 (62–75) лет). В 60 % случаев (9 из 15) первым злокачественным новообразованием манифестировал колоректальный рак. Интервал между верификацией двух злокачественных новообразований составил 59 дней.

У 10 (67 %) пациентов лечение синхронного варианта ПМР начиналось с лечения колоректального рака. У 1 (6,5 %) пациента было выполнено simultанное хирургическое лечение обоих злокачественных новообразований, а именно, simultанная лапароскопическая брюшно-анальная резекция прямой кишки с радикальной простатэктомией. У 1 (6,5 %) пациента было проведено одновременно лекарственное лечение злокачественных новообразований обеих локализаций — полихимиотерапия колоректального рака и гормональная терапия рака предстательной железы. В данном случае было принято решение воздержаться от хирургического лечения в связи с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. В 3 (20 %) остальных случаях лечение было начато с терапии рака предстательной железы: в одном случае первым этапом была проведена дистанционная лучевая терапия, в двух других — радикальная простатэктомия.

Главенствующим методом лечения колоректального рака был хирургический — 14 (93,3 %) пациентам из 15 была выполнена резекция толстой кишки в том или ином объеме. Наиболее распространенным методом лечения рака предстательной железы была самостоятельная гормональная терапия — у 6 (40 %) пациентов. В 2 (13,3 %) случаях гормональная терапия назначалась в рамках комбинированного подхода в неоадьювантном режиме в период реабилитации после хирургического лечения колоректального рака перед радикальным лечением рака предстательной железы (дистанционная лучевая терапия или радикальная простатэктомия). Хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии было предпринято у 5 (33,3 %) пациентов. Лучевая терапия была использована в 2 (13,3 %) случаях: у одного пациента была проведена брахитерапия, у второго — дистанционная

лучевая терапия. Двум пациентам (13,3 %) лечение рака предстательной железы не проводилось: в одном случае (6,7 %) было назначено динамическое наблюдение в связи с метастатическим поражением запирательных лимфоузлов и низкой ожидаемой продолжительностью жизни; во втором — лечение рака предстательной железы не было начато, так как через 2 месяца после брюшно-анальной резекции прямой кишки наступил летальный исход вследствие невыявленного метастаза в левую гемисферу мозжечка.

Резекция толстой кишки по поводу колоректального рака в 8 (57,1 %) случаях была выполнена лапароскопическим доступом, в 5 (35,7 %) случаях потребовалась лапаротомия, в 1 (7,2 %) случае использовались роботические технологии. Все пять пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия, оперированы малоинвазивно: 4 (80 %) пациента — лапароскопическим доступом, 1 (20 %) — роботически. При малоинвазивном хирургическом лечении колоректального рака и рака предстательной железы конверсий отмечено не было.

Послеоперационные осложнения в хирургическом лечении колоректального рака были отмечены у 7 (46,7 %) человек. Осложнений, потребовавших повторного хирургического вмешательства (III класс по Клавьеу — Диндо), у пациентов данной группы отмечено не было. Среди пяти пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия, было зарегистрировано одно послеоперационное осложнение — несостоятельность уретровезикального анастомоза, которая зажила на мочевого катетере и не потребовала повторной интервенции. Стоит отметить один случай интраоперационного повреждения передней стенки прямой кишки во время лапароскопической радикальной простатэктомии, что потребовало ушивания дефекта и формирования двустольной сигмостомы.

Сравнение групп метастатического и синхронного вариантов первично-множественного рака

Сравнение основных доступных из медицинской документации параметров в группах с метастатическим и синхронным вариантами ПМР приведено в таблице 3. Достоверных различий по возрасту, локализации злокачественного новообразования в толстой кишке, методам лечения колоректального рака, доступу при хирургическом лечении колоректального рака, частоте конверсий и послеоперационных осложнений получено не было ($p > 0,05$). Рак предстательной железы выявлялся первым в группе с метастатическим вариантом ПМР достоверно чаще, чем в группе с синхронным вариантом заболевания (95,8 % vs. 40,0 % соответственно; $p < 0,001$). Рак предстательной железы в группе с метастатическим вариантом ПМР лечился достоверно чаще хирургически, чем в группе с синхронным вариантом (75,0 % vs. 33,3 %; $p = 0,018$). Радикальная простатэктомия выполнялась лапаротомным доступом значительно реже в группе

с синхронным ПМР, чем в группе с метастатическим течением (0 % vs. 58,8 %; $p = 0,046$). Осложнения I класса по Клавьеу — Диндо достоверно чаще встречались в группе с синхронным вариантом (85,7 % vs. 11,1 %; $p = 0,01$), а осложнения II класса — в группе с метастатическим ПМР (77,8 % vs. 14,3 %; $p = 0,041$).

Отдаленные результаты

Для оценки отдаленных результатов по телефону был произведен опрос пациентов, включенных в исследование, с выяснением особенностей течения отдаленного послеоперационного периода, информации об отсутствии или наличии прогрессирования заболевания. Удалось опросить 18 (75 %) пациентов в группе с метастатическим течением заболевания и 13 (86,7 %) пациентов в группе с синхронным ПМР. Средний период прослеженности составил $21,6 \pm 18,0$ мес. (3–65 мес.; медиана — 16 мес.) в группе с метастатическим ПМР и $23,4 \pm 25,0$ мес. (2–70 мес.; медиана — 8 мес.) в группе с синхронным вариантом. Сравнение общей и безрецидивной выживаемости в группах представлено на рисунках 2 и 3. Достоверных различий при сравнении данных показателей получено не было.

Обсуждение

Доля пациентов с метастатическим вариантом ПМР толстой кишки и предстательной железы среди всех пациентов, прошедших предоперационный консилиум в нашей клинике в период с февраля 2018 по апрель 2024 г., составила 1,1 %, что превышает данные мировой литературы. По данным D.O. Kavanagh et al., среди 3425 пациентов, пролеченных в Университетской клинике Святого Винсента с раком прямой кишки ($n = 845$) и раком предстательной железы ($n = 2580$) с 2000 по 2011 г., только у 12 (0,35 %) пациентов был выявлен первично-множественный рак (9 пациентов — с синхронным вариантом, 3 пациента — с метастатическим) [9]. Одно из последних и крупных исследований на данную тему, проведенное B.U. Sidiqi et al. в 2023 г. в США, продемонстрировало частоту встречаемости синхронного варианта ПМР толстой кишки и предстательной железы на уровне 0,45 % (10 из 2204 пациентов с раком прямой кишки и раком предстательной железы с 2017 по 2022 г.) [2].

Отличие наших результатов от мировых данных и увеличение доли пациентов с ПМР толстой кишки и предстательной железы в нашем исследовании вполне объяснимы. Во-первых, в зоне нашего интереса был не только рак прямой кишки, но и другие локализации колоректального рака. Во-вторых, в нашем распоряжении были записи предоперационных онкологических консилиумов только тех пациентов, которые проходили лечение в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета, которая специализируется на хирургическом лечении колоректального рака. Следовательно, в исследование

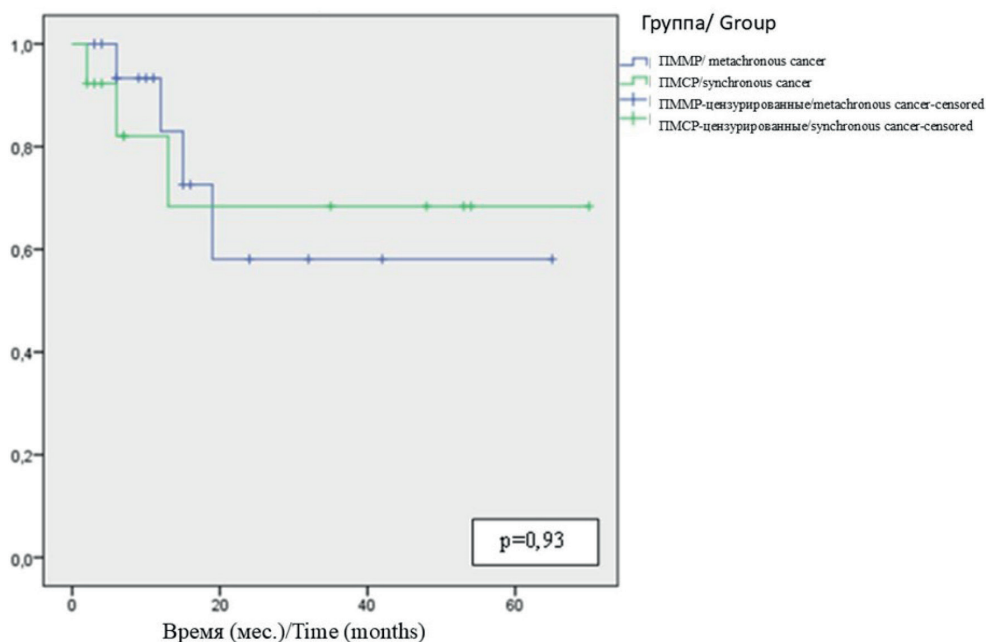


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость в группах с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака

Figure 2. Recurrence-free survival in groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer

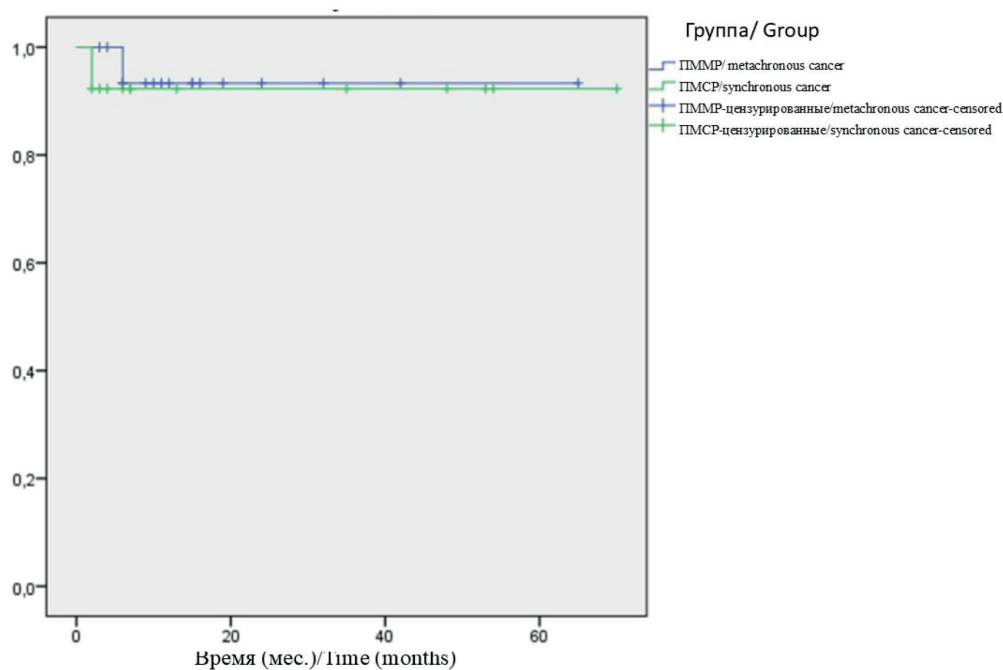


Рисунок 3. Общая выживаемость в группах с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака

Figure 3. Overall survival in groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer

Таблица 1. Характеристики пациентов с метакронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения
Table 1. Characteristics of patients with metachronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes

№	Возраст, лет Age, years	Первый рак First cancer	Второй рак Second cancer	Интервал, мес. Interval, months	TNM рака ПЖ Prostate cancer TNM	Лечение рака ПЖ Prostate cancer treatment	Доступ при РПЭ Access for RPE	TNM KPP Colorectal cancer TNM	Лечение KPP Colorectal cancer treatment	Доступ KPP Colorectal resection approach	Осложнения KPP (по Клявьеру – Диндо) Complications colorectal cancer	Пролонгированность, мес. Follow-up, months
1	69	ПЖ Prostate	Слепая кишка Caecum	12	T3N0M0	ГТ HT	–	T3N0M0	ПГКЭ RHCE	Л/с L/s	Не было None	32
2	68	ПЖ Prostate	Слепая кишка Caecum	60	T2N0M1	ДЛТ, ГТ EBRT, HT	–	T4N1M1 (печень / liver)	Паллиативное Palliative	–	–	Н/и N/a
3	69	ПЖ Prostate	Слепая кишка Caecum	60	Н/и N/a	БТ, ГТ BT, HT	–	T4N0M0	ПГКЭ, АПХТ RHCE, APCT	Л/с, конверсия L/s, conversion	Не было None	65
4	67	ПЖ Prostate	САОПК Mid. rectum	8	T1N0M0	ТУРП TURP	–	T3N2M0	НПРПК, АПХТ, РВО LAR, APCT, RecS	Л/т L/t	I	67
5	72	ПЖ Prostate	НАОПК Low rectum	176	T2N0M0	РПЭ RPE	Л/т L/t	T2N1M0	справа NACRT, APRE + right LLND	Л/т L/t	Не было None	Н/и N/a
6	79	ПЖ Prostate	САОПК Mid. rectum	60	T3N0M0	РПЭ, ДЛТ RPE, EBRT	Робот Robot	T3N0M0	ПРПК ARR	Л/с L/s	Не было None	35
7	75	ПЖ Prostate	НАОПК Low rectum	120	T3N0M0	РПЭ RPE	Л/т L/t	T3N2M0	НПРПК, АПХТ, РВО LAR, APCT, RecS	Л/т L/t	Не было None	42
8	72	ПЖ Prostate	Слепая кишка Caecum	78	T3N0M0	РПЭ + ТЛАЭ, ГТ, БТ RPE + PLND, HT, BT	Л/т L/t	T3N0M0	ПГКЭ RHCE	Л/т L/t	II	33
9	78	ПЖ Prostate	НАОПК Low rectum	144	T2N0M0	РПЭ + ТЛАЭ RPE + PLND	Л/т L/t	T2N1M0	НПРПК, РВО LAR, RecS	Л/т L/t	II	24

10	69	ПЖ <i>Prostate</i>	САОПК <i>Mid. rectum</i>	69	T2N0M0	РПЭ + ТЛАЭ <i>RPE + PLND</i>	Л/с <i>L/s</i>	T3N1M0	НПРПК <i>LAR</i>	Л/т <i>L/t</i>	II	15
11	83	ПЖ <i>Prostate</i>	СК <i>Sigmoid colon</i>	34	T3N0M0	РПЭ + ТЛАЭ <i>RPE + PLND</i>	Робот <i>Robot</i>	T3N1M0	ПРПК, РВО <i>ARR, RecS</i>	Л/т <i>L/t</i>	Не было <i>None</i>	16
12	62	ПЖ <i>Prostate</i>	САОПК <i>Mid. rectum</i>	48	T1N0M0	РПЭ <i>RPE</i>	Робот <i>Robot</i>	T3N0M0	НПРПК, АПХТ, РВО <i>LAR, APCrT, RecS</i>	Л/с, конверсия <i>L/s, conversion</i>	Не было <i>None</i>	16
13	71	ПЖ <i>Prostate</i>	САОПК <i>Mid. rectum</i>	93	H/и <i>N/a</i>	РПЭ + ТЛАЭ <i>RPE + PLND</i>	Л/т <i>L/t</i>	T3N2M0	НПРПК, АПХТ, РВО <i>LAR, APCrT, RecS</i>	Л/с, конверсия <i>L/s, conversion</i>	III	3
14	79	ПЖ <i>Prostate</i>	ВАОПК <i>Up. rectum</i>	60	H/и <i>N/a</i>	РПЭ <i>RPE</i>	Л/т <i>L/t</i>	T4N2M1 (отдаленные лимфоузлы / <i>distant lymph nodes</i>)	ПХТ <i>PCT</i>	–	–	4
15	79	ПЖ <i>Prostate</i>	НАОПК <i>Low rectum</i>	96	T2N0M0	РПЭ <i>RPE</i>	Л/т <i>L/t</i>	T3N0M0	БАРПК <i>APR</i>	Л/т <i>L/t</i>	II	H/и <i>N/a</i>
16	52	ПЖ <i>Prostate</i>	РСО <i>Rectosigmoid</i>	84	H/и <i>N/a</i>	РПЭ <i>RPE</i>	Робот <i>Robot</i>	T1N0M0	НПРПК <i>LAR</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	11
17	69	ПЖ <i>Prostate</i>	РСО <i>Rectosigmoid</i>	48	T3N1M1	ГТ <i>HT</i>	–	T2N1M0	ПРПК <i>ARR</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	10
18	76	ПЖ <i>Prostate</i>	СК <i>Sigmoid colon</i>	48	H/и <i>N/a</i>	ГТ <i>HT</i>	–	T3N1M0	ПРПК <i>ARR</i>	Л/с <i>L/s</i>	II	9
19	84	ПЖ <i>Prostate</i>	СК <i>Sigmoid colon</i>	131	T3N0M0	НПЭ + ТЛАЭ, ГТ, ПХТ <i>PE + PLND, HT, PCT</i>	Л/т <i>L/t</i>	T3N1M0	ПРПК <i>ARR</i>	Л/с <i>L/s</i>	II	H/и <i>N/a</i>
20	66	ПЖ <i>Prostate</i>	НАОПК <i>Low rectum</i>	60	T2N0M0	РПЭ <i>RPE</i>	Э/п робот <i>EP Robot</i>	T3N2M0	БАРПК, АПХТ, РВО <i>APR, APCrT, RecS</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	7
21	69	ПЖ <i>Prostate</i>	ПОК <i>Transverse colon</i>	84	H/и <i>N/a</i>	ДЛТ <i>EBRT</i>	–	T3N2M1 (печень / <i>liver</i>)	ПКЭ + АПТ, АПХТ <i>RHCE + ALR, APCrT</i>	Л/т <i>L/t</i>	Не было <i>None</i>	6
22	89	ПЖ <i>Prostate</i>	НОК <i>Descending colon</i>	204	H/и <i>N/a</i>	РПЭ <i>RPE</i>	Л/т <i>L/t</i>	T2N0M0	РЛООК <i>LCE</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	4

Окончание таблицы 1. Характеристика пациентов с метакронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения

End of table 1. Characteristics of patients with metachronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes

23	76	ПЖ Prostate	НАОПК Low rectum	12	T2N0M0	РПЭ RPE	Л/т L/t	T1N0M0	НПРПК LAR	Л/т L/t	II	22
24	75	САОПК Mid. rectum	ПЖ Prostate	156	T1N0M0	РПЭ RPE	Робот Robot	Н/и N/a	НПРПК LAR	Л/т L/t	Не было None	1

Примечание: АПХТ — адекватная полихимиотерапия; АРП — атипичная резекция печени; БАРПК — брюшно-анальная резекция прямой кишки; БПЭПК — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; БТ — брахитерапия; ВАОПК — верхнеампулярный отдел прямой кишки; ГТ — гормонотерапия; ДДТ — дистанционная лучевая терапия; КРР — колоректальный рак; Л/с — лапароскопия; Л/т — лапаротомия; ЛЛД — латеральная лимфодиссекция; НАОПК — нижнеампулярный отдел прямой кишки; НАХЛТ — неoadъювантная химиолучевая терапия; Н/и — неизвестно; НОК — нисходящая ободочная кишка; НПРПК — низкая передняя резекция прямой кишки; НПЭ — нерадикальная простатэктомия; ППЭ — правосторонняя гемиколэктомия; ПЖ — предстательная железа; ПОК — поперечная ободочная кишка; ПРПК — передняя резекция прямой кишки; ПХТ — полихимиотерапия; РВО — реконструктивно-восстановительная операция; РЛООК — резекция левых отделов ободочной кишки; РПЭ — радикальная простатэктомия; РСО — ректосигмоидный отдел; САОПК — среднеампулярный отдел прямой кишки; СК — сигмовидная кишка; ТЛАЭ — тазовая лимфаденэктомия; ТУРП — трансуретральная резекция простаты; Э/п — экстраперитонеальный.

Note: ALR — atypical liver resection; APCT — adjuvant polychemotherapy; APR — abdominoperineal resection; APRE — abdominoperineal rectal extirpation; ARR — anterior rectum resection; BT — brachytherapy; EBRT — external beam therapy; EP — extraperitoneal; HT — hormonal therapy; LAR — low anterior resection; LCE — left colectomy; LLND — lateral lymph node dissection; Low rectum — low third of the rectum; L/s — laparoscopy, L/t — laparotomy; Mid. rectum — middle third of the rectum; N/a — not available; NACRT — neoadjuvant chemoradiotherapy; PCT — polychemotherapy; PLND — pelvic lymph node dissection; RecS — reconstructive surgery; RHCE — right hemicolectomy; Robot — robotic approach; RPE — radical prostatectomy; TURP — transurethral resection of the prostate; Up. Rectum — upper third of the rectum.

включены пациенты, поводом для обращения в клинику которых был именно колоректальный рак. Включить в исследование записи консилиумов урологического профиля не представлялось возможным в связи с отсутствием данных. Указанные факторы закономерно увеличили долю интересующих нас пациентов.

Спецификой нашего онкологического консилиума также объясняется значительное преобладание первичного выявления рака предстательной железы в группе с метакронным ПМР по сравнению с группой синхронного рака (95,8 % vs. 40,0 % соответственно; $p < 0,001$). Это связано с тем, что в нашу клинику, как правило, обращаются пациенты с впервые выявленным колоректальным раком, а история лечения рака предстательной железы выясняется в процессе сбора анамнеза. Средний срок от верификации рака предстательной железы до верификации колоректального рака в группе с метакронным вариантом ПМР составил $84,0 \pm 50,4$ мес., а максимальный — 204 мес., что объясняется относительно благоприятным течением рака предстательной железы, даже при генерализованных формах [10].

Тем не менее мы с уверенностью можем сказать, что ПМР толстой кишки и предстательной железы является редким заболеванием. В связи с этим мировой опыт лечения таких пациентов невелик. Имеющиеся публикации ограничены клиническими наблюдениями и сериями случаев. Описанная нами серия пациентов с ПМР толстой кишки и предстательной железы расположена в ряду самых крупных, представленных в мировой литературе. В отечественных источниках подобных исследований обнаружено не было. Наибольшим опытом лечения описанной комбинации злокачественных новообразований обладают С.Д. Jacobs et al., которые опубликовали результаты лечения 54 пациентов с синхронным ПМР толстой кишки и предстательной железы от нижнеампулярного отдела до дистальной трети сигмовидной кишки. Примечательно, что авторы выбрали временной отрезок в 12 мес. для разграничения синхронного и метакронного вариантов ПМР, что увеличило выборку за счет пациентов с ранним метакронным ПМР [11].

Диагностика синхронного варианта первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы

В 60 % случаев (9 из 15) у пациентов первым манифестировал колоректальный рак (примесь крови к калу, нарушения стула, боли в животе и др.), в связи с чем пациенту назначалось эндоскопическое исследование с гистологической верификацией процесса (табл. 2). Во всех 9 случаях опухоль располагалась в дистальных отделах толстой кишки (прямая кишка, ректосигмоидный отдел, дистальная треть сигмовидной кишки). Рак предстательной железы выявлялся случайно при МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием,

Таблица 2. Характеристика пациентов с синхронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения
Table 2. Characteristics of patients with synchronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes

Nº.	Возраст, лет Age, years	Первый рак First cancer	Второй рак Second cancer	Интервал, дни Interval, days	Первый этап лечения First stage of treatment	TNM РПЖ Prostate cancer TNM	Лечение РПЖ Prostate cancer treatment	Доступ при РПЭ Access for RPE	TNM КРП Colorectal cancer TNM	Лечение КРП Colorectal cancer treatment	Доступ КРП Colorectal resection approach	Осложнения КРП (по Клявьеру – Диндо) Clavien – Dindo complications	Глисон Gleason score	Последовательность, мес. Follow-up, months
1	60	ПЖ Prostate	НАОПК Low rectum	61	Симульт. Simult.	T3N0M0	РПЭ RPE	Л/с L/s	T3N1M0	БАРПК, РВО APR, APCr, RecS	Л/с L/s	Не было None	6	70
2	64	САОПК Mid. rectum	ПЖ Prostate	16	КРП CRC	T2N0M0	ГТ HT	–	T3N2M0	НПРПК + ЛЛД с обеих сторон LAR + 2-sided LLND	Л/т L/t	I	8	48
3	61	САОПК Mid. rectum	ПЖ Prostate	14	КРП CRC	T2N0M0	ГТ HT	–	T3N1M0	НПРПК + ЛЛД справа LAR + right LLND	Л/с L/s	I	Н/и N/a	54
4	77	САОПК Mid. rectum	ПЖ Prostate	65	КРП CRC	T2N0M1 (мозжечок / cerebellum)	–	–	T3N2M0	БАРПК APR	Л/т L/t	II	7	2
5	63	ПЖ Prostate	РСО Rectosigmoid	172	РПЖ PCa	T1N0M0	РПЭ RPE	Л/с L/s	T3N1M0 (НЭР / NEC)	ПРПК ARR	Л/т L/t	Не было None	7	53
6	67	РСО Rectosigmoid	ПЖ Prostate	22	КРП CRC	T2N0M0	ГТ, РПЭ HT, RPE	Робот Robot	T3N1M0	ПРПК, АПХТ ARR, APCr	Л/с L/s	Не было None	6	Н/и N/a
7	72	БАОПК Up. rectum	ПЖ Prostate	64	КРП CRC	T2N1M0	ДН AS	–	T2N0M0	НПРПК, РВО LAR, RecS	Л/т L/t	Не было None	6	35

Окончание таблицы 2. Характеристики пациентов с синхронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения

End of table 2. Characteristics of patients with synchronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes

8	74	НАОПК <i>Low rectum</i>	ПЖ <i>Prostate</i>	50	Симулт. <i>Simult.</i>	T3N0M0	ГТ <i>HT</i>	–	T4N0M1 (печень / <i>liver</i>)	ПХТ <i>PCT</i>	–	Не было <i>None</i>	Н/и <i>N/a</i>
9	61	ПЖ <i>Prostate</i>	САОПК <i>Mid. rectum</i>	15	KPP <i>CRC</i>	T2N0M0	ГТ, БТ <i>HT, BT</i>	–	T1N0M0	ЭПЭ, ПРПК <i>EPE, ARR</i>	Л/с <i>L/s</i>	I	6
10	75	НАОПК <i>Low rectum</i>	ПЖ <i>Prostate</i>	16	KPP <i>CRC</i>	T2N0M0	ГТ <i>HT</i>	–	T3N2M1 (легкое / <i>lung</i>)	НАХЛТ, БАРИК <i>NACRT, APR</i>	Робот <i>Robot</i>	I	7
11	54	ПЖ <i>Prostate</i>	Слепая кишка <i>Caecum</i>	19	KPP <i>CRC</i>	T2N0M0	РПЭ <i>RPE</i>	Л/с <i>L/s</i>	T2N2M0	ПГКЭ <i>RHCE</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	7
12	75	ПЖ <i>Prostate</i>	СК <i>Sigmoid colon</i>	176	РПЖ <i>PCa</i>	T2N0M0	ДЛТ <i>EBRT</i>	–	T3N0M0	ПРПК <i>ARR</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	Н/и <i>N/a</i>
13	77	СК <i>Sigmoid colon</i>	ПЖ <i>Prostate</i>	18	KPP <i>CRC</i>	T2N0M1 (кости и отдаленные лимфоузлы <i>/ bones and distant lymph nodes</i>)	ГТ <i>HT</i>	–	T2N0M0	ПРПК <i>ARR</i>	Л/с <i>L/s</i>	I	8
14	85	РСО <i>Rectosigmoid</i>	ПЖ <i>Prostate</i>	32	KPP <i>CRC</i>	T2N0M0	ГТ <i>HT</i>	–	T3N2M0	ПРПК, АПХТ <i>ARR, APCT</i>	Л/с <i>L/s</i>	Не было <i>None</i>	7
15	66	ПЖ <i>Prostate</i>	СК <i>Sigmoid colon</i>	146	РПЖ <i>PCa</i>	T3N0M0	РПЭ + ТЛАЭ <i>RPE + PLND</i>	Л/с <i>L/s</i>	T2N2M0	РСК, АПХТ <i>SE, APCT</i>	Л/т <i>L/t</i>	I	6

Примечание: АПХТ – адьювантная полихимиотерапия; БАРИК – брюшно-анальная резекция прямой кишки; БТ – брахитерапия; ВАОПК – верхнеампулярный отдел прямой кишки; ГТ – гормонотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; ДН – динамическое наблюдение; КРР – колоректальный рак; Л/с – лапароскопия; Л/т – лапаротомия; ЛЛД – латеральная лимфодиссекция; НАОПК – нижнеампулярный отдел прямой кишки; НАХЛТ – неoadjuvantная химиолучевая терапия; Н/и – неизвестно; НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки; НЭР – нейрэндокринный рак; ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия; ПЖ – предстательная железа; ПРПК – передняя резекция прямой кишки; ПХТ – полихимиотерапия; РВО – реконструктивно-восстановительная операция; РПЖ – рак предстательной железы; РПЭ – радикальная простатэктомия; РСК – резекция сигмовидной кишки; РСО – ректосигмоидный отдел; САОПК – среднеампулярный отдел прямой кишки; Симулт. – симультанное лечение; СК – сигмовидная кишка; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; ЭПЭ – эндоскопическая полипэктомия.

Note: APCT – adjuvant polychemotherapy; APR – abdominoperineal resection; ARR – anterior rectum resection; AS – active surveillance; BT – brachytherapy; CRC – colorectal cancer; EBRT – external beam therapy; EPE – endoscopic polypectomy; HT – hormonal therapy; LAR – low anterior resection; LLND – lateral lymph node dissection; Low rectum – low third of the rectum; L/s – laparoscopy; L/t – laparotomy; Mid. rectum – middle third of the rectum; N/a – not available; NACRT – neoadjuvant chemoradiotherapy; NEC – neuroendocrine cancer; PCa – prostate cancer; PCT – polychemotherapy; PLND – pelvic lymph node dissection; RecS – reconstructive surgery; RHCE – right hemicolectomy; Robot – robotic approach; RPE – sigmoidectomy; SE – sigmoidectomy; Simult. – simultaneous treatment; Up. Rectum – upper third of the rectum.

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака**Table 3.** Comparative characteristics of groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer

	ПММР <i>mMPC</i>	ПМСР <i>sMPC</i>	<i>p</i>
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	72,83 ± 7,80	68,0 ± 8,4	0,13
Первый рак / <i>First cancer</i>			
рак толстой кишки / <i>colon cancer</i>	1 (4,2 %)	9 (60 %)	<0,001
рак предстательной железы / <i>prostate cancer</i>	23 (95,8 %)	6 (40 %)	
Локализация рака толстой кишки / <i>Localization of colorectal cancer</i>			
прямая кишка / <i>rectum</i>	15 (62,5 %)	11 (73,3 %)	0,73
ободочная кишка / <i>colon</i>	9 (37,5 %)	4 (26,7 %)	
Лечение рака толстой кишки / <i>Colorectal cancer treatment</i>			
хирургия / <i>surgery</i>	22 (91,7 %)	14 (93,3 %)	1,0
полихимиотерапия / <i>polychemotherapy</i>	9 (37,5 %)	6 (40 %)	
дистанционная лучевая терапия / <i>external beam radiation therapy</i>	1 (4,2 %)	1 (6,7 %)	
комбинация / <i>combination</i>	7 (29,2 %)	5 (33,3 %)	
паллиативное / <i>palliative</i>	1 (4,2 %)	0	
Лечение рака предстательной железы / <i>Prostate cancer treatment</i>			
хирургия / <i>surgery</i>	18 (75 %)	5 (33,3 %)	0,018
лучевая терапия / <i>radiation therapy</i>	5 (20,8 %)	2 (13,3 %)	0,69
гормональная терапия / <i>hormonal therapy</i>	7 (29,2 %)	8 (53,3 %)	0,18
комбинация / <i>combination</i>	5 (20,8 %)	2 (13,3 %)	0,69
наблюдение / <i>observation</i>	0	2 (13,3 %)	0,69
Доступ при радикальной простатэктомии / <i>Access for radical prostatectomy</i>			
робот / <i>robotic approach</i>	6 (35,3 %)	1 (20 %)	1,0
лапароскопия / <i>laparoscopy</i>	1 (5,9 %)	4 (80 %)	0,03
лапаротомия / <i>laparotomy</i>	10 (58,8 %)	0	0,046
Доступ при хирургии колоректального рака / <i>Access in colorectal cancer surgery</i>			
робот / <i>robotic approach</i>	0	1 (7,1 %)	0,39
лапароскопия / <i>laparoscopy</i>	11 (50 %)	8 (57,1 %)	0,74
лапаротомия / <i>laparotomy</i>	11 (50 %)	5 (35,7 %)	0,50
конверсия при хирургии колоректального рака <i>conversion in colorectal cancer surgery</i>	3 (27,3 %)	0	0,22
Осложнения хирургии колоректального рака (класс по Клавьену — Диндо) <i>Complications of colorectal cancer surgery (Clavien — Dindo grade)</i>			
Всего / <i>Total</i>	9 (40,9 %)	7 (46,7 %)	0,75
I	1 (11,1 %)	6 (85,7 %)	0,01
II	7 (77,8 %)	1 (14,3 %)	0,041
III	1 (11,1 %)	0	1,0

Примечание: ПММР — метакронный вариант первично-множественного рака; ПМСР — синхронный вариант первично-множественного рака.

Note: mMPC — metachronous variant of multiple primary cancer; sMPC — synchronous variant of multiple primary cancer.

которая является обязательным стадирующим методом исследования дистального колоректального рака. Данная закономерность описана и другими учеными. В исследовании M. Sturludóttir et al.,

в котором проблема первично-множественного рака освещена со стороны МРТ-диагноста, среди 29 пациентов с синхронным ПМР прямой кишки и предстательной железы у 20 пациентов рак

простаты был заподозрен при МРТ органов малого таза, выполненной для стадирования рака прямой кишки. В данной публикации описан также прогрессивный рост выявляемости синхронного ПМР прямой кишки и предстательной железы в период с 1995 по 2011 гг., что авторы связывают с развитием лучевых методов диагностики и повсеместным использованием МРТ органов малого таза в стадировании рака прямой кишки [12]. Увеличение количества пациентов с ПМР толстой кишки и предстательной железы отмечено и в нашем исследовании (рис. 1), хоть и на более коротком промежутке времени (2018–2024 гг.).

Проблема синхронного ПМР прямой кишки и предстательной железы заставляет ученых разрабатывать специальные диагностические модели. Так, М.К. Terris et al. обратили внимание на то, что диагностика рака предстательной железы после выполненной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки по поводу рака прямой кишки затруднена в связи с отсутствием доступа к предстательной железе и невозможностью выполнения трансректальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем. Выявив рак предстательной железы у 3 пациентов из 19, которым планировалось выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, авторы предложили всем мужчинам старше 50 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет выполнять скрининг рака предстательной железы перед операцией. Скрининг подразумевал выполнение трансректальной биопсии простаты пациентам, у которых отмечены повышение уровня простат-специфического антигена более 4 нг/мл и изменения поверхности железы по данным пальцевого исследования [13]. Широкого распространения данная программа не получила, однако необходимы дальнейшие исследования, посвященные скринингу рака предстательной железы у пациентов с раком прямой кишки, которым планируется хирургическое лечение.

Не менее важно выполнять видеоколоноскопию перед началом лечения рака предстательной железы. С этой точки зрения показателен клинический случай пациента № 15 (табл. 2), включенного в наше исследование. Пациент М., 66 лет, оперирован по поводу рака предстательной железы в объеме лапароскопической радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Во время операции произошло повреждение передней стенки прямой кишки, что потребовало ушивания дефекта и формирования двустольной сигмостомы. Конверсии не было. Патоморфологический диагноз — рак предстательной железы pT3N0M0 Глисон (4+4). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Через 146 дней после верификации рака предстательной железы в рамках обследования перед закрытием сигмостомы была выполнена видеоколоноскопия, при которой дистальнее сигмостомы обнаружили опухоль проксимальной

трети сигмовидной кишки, верифицированную как высокодифференцированная аденокарцинома. Признаков лимфаденопатии и отдаленных метастазов по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием обнаружено не было. Еще через 10 дней была выполнена операция: лапаротомия, резекция сигмовидной кишки с ликвидацией сигмостомы с ручным анастомозом, D3 лимфодиссекция. Патоморфологический диагноз — рак сигмовидной кишки pT3N2M0 III стадия. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, в настоящее время получает адьювантную химиотерапию XELOX.

В исследовании H.J. Sharp et al. показано, что у 3 % пациентов с локализованными формами рака предстательной железы, которым была проведена видеоколоноскопия после проведения брахитерапии, был обнаружен бессимптомный недиагностированный синхронный или метакронный колоректальный рак. При этом в группе пациентов без колоректального рака, которым выполнялась скрининговая колоноскопия, было достоверно меньше постлучевых осложнений со стороны прямой кишки по сравнению с группой пациентов, где был пропущен колоректальный рак (14 % vs. 6 %; $p < 0,003$). Авторы рекомендуют выполнять колоноскопию всем пациентам перед началом лечения рака предстательной железы [10]. К подобному выводу пришли и C.D. Jacobs et al., которые рекомендуют всем мужчинам старше 45 лет с локализованным раком предстательной железы перед началом лечения проводить скрининг колоректального рака, если видеоколоноскопия не выполнялась последние 3 года [11].

Последовательность и результаты лечения первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы

В случае метакронного варианта ПМР вопрос этапности лечения не стоит остро. Как правило, между обнаружением двух заболеваний проходит достаточно большой промежуток времени (в нашем исследовании — 84 мес.), и лечение осуществляется поочередно по мере выявления злокачественных новообразований. В 95,8 % случаев первым злокачественным новообразованием был рак предстательной железы, который в 75 % случаев лечился хирургически. Известно, что золотым стандартом при выполнении радикальной простатэктомии является роботический доступ и, в меньшей мере, лапароскопический. Стоит, однако, отметить высокую долю лапаротомий при выполнении радикальной простатэктомии (58,8 %) в группе с метакронным вариантом ПМР. Вероятно, это связано с тем, что на момент выполнения радикальной простатэктомии (максимальная давность — 204 мес.) малоинвазивные методики еще не получили широкого распространения, особенно в отдаленных регионах нашей страны. В группе с синхронным ПМР все 5 (100 %) радикальных простатэктомий

были выполнены с использованием малоинвазивных методик, так как все они осуществлены относительно недавно в Клинике урологии Сеченовского Университета, где накоплен большой опыт роботических и лапароскопических радикальных простатэктомий.

Представляется важной проблема выбора доступа при хирургическом лечении колоректального рака после лечения рака предстательной железы в анамнезе. Несмотря на то что достоверных различий получено не было ($p = 0,5$), обращает на себя внимание более частое выполнение лапаротомии при резекции толстой кишки в группе с метастатическим вариантом ПМР (в 90,9 % — наличие радикальной простатэктомии в анамнезе) по сравнению с группой с синхронным вариантом ПМР, где в 66,6 % случаев хирургическое лечение колоректального рака выполнялось первым этапом (50 % vs. 35,7 %). Также обращает на себя внимание высокая доля конверсий при лапароскопической хирургии колоректального рака в группе с метастатическим ПМР (27,3 %) по сравнению с группой с синхронным вариантом, где конверсий не было ($p = 0,22$).

Более частый выбор доступа в пользу лапаротомии у данной группы пациентов отмечен не только в нашем исследовании. В работе Z. Lakkis et al. проведено сравнение результатов хирургического лечения рака прямой кишки в группах с предшествующим лечением рака предстательной железы ($n = 83$) и без него ($n = 249$). Доказано, что в группе с раком предстательной железы в анамнезе значительно чаще выполняется лапаротомия ($p < 0,001$), чаще требуется конверсия доступа ($p = 0,003$), интраоперационное переливание компонентов крови ($p < 0,001$), значительно чаще случается непреднамеренная перфорация опухоли ($p < 0,001$). Перечисленные интраоперационные проблемы влекут за собой неудовлетворительные послеоперационные результаты — «большие» хирургические осложнения (28,0 % vs. 17,2 % соответственно; $p = 0,036$), несостоятельность анастомоза (25,0 % vs. 13,7 %; $p = 0,019$), перманентная стома (41,0 % vs. 12,4 %; $p < 0,001$) значительно чаще наблюдались в группе с раком предстательной железы в анамнезе.

Данные неблагоприятные результаты объясняются следующими факторами: спаечный процесс после предшествующей радикальной простатэктомии; повышенная кровоточивость и хрупкость тканей после высоких доз лучевой терапии по поводу рака предстательной железы; трудности в условиях узкого таза, которые значительно чаще встречаются у мужчин [14]. В то же время недавнее исследование T. Tomminen et al., в котором сравниваются результаты хирургического лечения рака прямой кишки в аналогичных группах (54 пациента с историей лечения рака предстательной железы и 553 — без таковой), не выявило достоверных различий по частоте конверсий, кровопотере,

перфорации опухоли и другим неблагоприятным интраоперационным событиям. Не было также получено различий по послеоперационным осложнениям. Стоит, однако, отметить, высокую долю лапаротомий в обеих группах (77,8 % vs. 80,2 % соответственно; $p = 0,158$) и пожизненных стом (61,5 % vs. 45,2 %; $p = 0,025$). Авторы считают выбор открытого доступа и отказ от формирования анастомоза ключевыми факторами снижения интра- и послеоперационных осложнений [15]. По нашим данным, при сопоставимой доле осложнений в группах с метастатическим и синхронным вариантами ПМР осложнения в группе с метастатическим раком были достоверно более тяжелыми (класс II по Клавьеу — Диндо: 77,8 % vs. 14,3 % соответственно; $p = 0,041$). Причиной данных результатов может быть предшествующее лечение рака предстательной железы.

Актуальной является проблема выполнения радикальной простатэктомии после хирургического лечения колоректального рака, так как после резекций прямой кишки формируются перипростатические спайки, которые затрудняют диссекцию в области семенных пузырьков и работу в мефасциальном слое. В связи с этим некоторые хирурги считают наличие резекции прямой кишки в анамнезе относительным противопоказанием для применения малоинвазивных методик [16]. В группе с метастатическим вариантом ПМР был отмечен один такой случай — роботическая радикальная простатэктомия через 156 мес. после открытой низкой передней резекции прямой кишки (пациент № 24); в группе с синхронным ПМР два случая — роботическая радикальная простатэктомия через 5 мес. после лапароскопической передней резекции прямой кишки и адъювантной полихимиотерапии (пациент № 6) и лапароскопическая радикальная простатэктомия через 3 мес. после лапароскопической правосторонней гемиколэктомии (пациент № 11). Конверсии не потребовалось (табл. 1, 2).

Как показывают наши результаты, предшествующая колоректальная резекция даже открытым доступом не стала противопоказанием для использования малоинвазивных методик при радикальной простатэктомии. Одно из последних исследований на эту тему принадлежит L.G. Luciani et al., которые в 2022 г. продемонстрировали опыт 14 роботических радикальных простатэктомий после предшествующей колоректальной хирургии в интервале до 5 лет. В трех случаях потребовалась конверсия, факторами риска которой стали повторные операции, наличие осложнений, предшествующая конверсия, продолжительность госпитализации более 10 дней. Авторы показали, что радикальная простатэктомия малоинвазивным доступом после колоректальной хирургии эффективна и безопасна, но при наличии вышеуказанных факторов риска стоит отдать предпочтение лапаротомии [17].

В одном случае при синхронном варианте ПМР у пациента № 1 нами была выполнена симультанная

лапароскопическая брюшно-анальная резекция прямой кишки с D3 лимфодиссекцией и радикальной простатэктомией (табл. 2). Послеоперационных осложнений не было. Пациенту была проведена адъювантная полихимиотерапия в связи с поражением регионарных лимфоузлов, в дальнейшем закрыта превентивная трансверзостомия. В настоящее время, через 6 лет после операции, у пациента нет признаков рецидива.

Несмотря на успешный опыт, широкого распространения симультанные резекции при синхронном варианте ПМР в нашей клинике не получили. Такая позиция находит подтверждение и в мировой литературе. Публикации, посвященные симультанным резекциям при первично-множественном раке толстой кишки и предстательной железы, ограничены клиническими наблюдениями и небольшими сериями случаев [18–20]. К дискуссионным моментам, не позволяющим широко выполнять подобные операции, можно отнести большую кровопотерю [18], спорные функциональные результаты [19], формирование фистулы между мочевым пузырем и прямой кишкой в связи с близостью двух анастомозов [5].

Однако если прицельно рассмотреть группу с синхронным ПМР прямой кишки и предстательной железы (исключив пациентов с раком ободочной кишки, ректосигмоидного отдела и пациента № 8, которому была назначена полихимиотерапия рака прямой кишки в связи с отдаленными метастазами), то мы увидим, что среди семи таких пациентов радикальная простатэктомия была выполнена только у пациента № 1 в рамках симультанной операции (табл. 2). У остальных шести пациентов после хирургического лечения рака прямой кишки проводилась гормональная терапия. В целом, рак предстательной железы в группе с синхронным вариантом ПМР значительно реже подвергался хирургическому лечению, чем в группе с метасинхронным ПМР (33,3 % vs. 75,0 %; $p = 0,018$). Данные наблюдения демонстрируют более консервативный подход к лечению рака предстательной железы у пациентов с предшествующим хирургическим лечением рака прямой кишки, принятый в нашей клинике.

Таким образом, полученные результаты отражают принятую в нашей клинике стратегию при локализованном синхронном ПМР толстой кишки и предстательной железы, которая представляется наиболее целесообразной и находит подтверждение в предыдущих исследованиях [6]. Первый этап — хирургия колоректального рака, второй этап — лечение рака предстательной железы. При раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела возможно выполнение радикальной простатэктомии малоинвазивным доступом; при раке прямой кишки следует отдать предпочтение нехирургическим методам лечения (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия или гормональная терапия). Неoadъювантная химиолучевая терапия назначается при наличии показаний

со стороны рака прямой кишки и может быть дополнена радикальной дозой лучевой терапии на предстательной железе [9].

При метасинхронном варианте ПМР предшествующее как хирургическое, так и лучевое лечение рака предстательной железы должно учитываться при выборе доступа. Сделать выбор в пользу лапаротомии следует при наличии таких факторов, как висцеральное ожирение, пельвиометрические признаки узкого таза, локализация опухоли по передней стенке прямой кишки.

Удаление латеральных лимфоузлов при синхронном варианте первично-множественного рака прямой кишки и предстательной железы

Удаление латеральных лимфоузлов — важный компонент хирургического лечения как рака прямой кишки, так и рака простаты. Удаление латеральных лимфоузлов в хирургии рака прямой кишки носит название «латеральная лимфодиссекция», в хирургии рака предстательной железы — «тазовая лимфаденэктомия» [21].

Хирургическое лечение синхронного ПМР прямой кишки и предстательной железы выполнено у 7 пациентов. Только у пациента № 1 выполнена радикальная простатэктомия в рамках симультанной операции. В данном случае тазовая лимфаденэктомия и латеральная лимфодиссекция не выполнялись. У остальных 6 пациентов хирургическое лечение выполнено только по поводу рака прямой кишки, а рак предстательной железы лечился консервативно. Латеральная лимфодиссекция была выполнена в двух случаях: у пациента № 2 — билатеральная латеральная лимфодиссекция в связи с высоким риском поражения латеральных лимфоузлов [22], у пациента № 3 — правосторонняя латеральная лимфодиссекция в связи с наличием в правом запирательном пространстве подозрительного лимфоузла (табл. 2). В первом случае с обеих сторон были обнаружены пораженные латеральные лимфоузлы с метастазами колоректальной аденокарциномы, во втором — пораженных латеральных лимфоузлов обнаружено не было.

Несмотря на редкость выполнения латеральной лимфодиссекции при синхронном ПМР прямой кишки и предстательной железы, данная проблема является актуальной, что подтверждают недавние публикации. В 2018 г. Т. Ishikawa et al. представили редкий клинический случай. У мужчины 72 лет выявлен и верифицирован рак нижнеампулярного отдела прямой кишки. По данным МРТ органов малого таза стадия опухоли — pT2, также обнаружены два увеличенных латеральных лимфоузла по ходу внутренней подвздошной артерии справа. Выполнено 4 курса полихимиотерапии по схеме FOLFOX, на фоне чего лимфоузлы незначительно уменьшились. Выполнена лапароскопическая брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с латеральной лимфодиссекцией справа. По данным гистологического исследования отмечен хороший ответ на неoadъювантное лечение

(TRG 2), пораженных мезоректальных лимфоузлов не обнаружено. Обнаружено два пораженных латеральных лимфоузла: один в области дистальной трети внутренней подвздошной артерии с метастазом рака прямой кишки, второй — в области проксимальной трети внутренней подвздошной артерии с метастазом рака предстательной железы. Только после выписки был верифицирован рак предстательной железы. Пациенту назначена полихимиотерапия FOLFOX и гормональная терапия. Авторы делают вывод, что при сосуществовании рака прямой кишки и рака простаты целесообразно выполнять латеральную лимфодиссекцию во время резекции прямой кишки на первом этапе [23].

В 2021 г. M. Yaegashi et al. продемонстрировали похожий случай обнаружения метастазов рака предстательной железы в латеральных лимфоузлах после резекции прямой кишки с латеральной лимфодиссекцией при отсутствии данных за рак предстательной железы до операции. Рак предстательной железы был верифицирован уже после операции, назначена гормональная терапия. Примечательно, что в этом случае для стадирования рака простаты использовалась мультиспиральная компьютерная томография органов малого таза вместо МРТ органов малого таза. Авторы пришли к заключению, что при наличии рака прямой кишки и подозрении на пораженные латеральные лимфоузлы следует быть настороженным в отношении рака предстательной железы [7].

Следует понимать, что при раке прямой кишки латеральная лимфодиссекция носит лечебный характер и предназначена для улучшения отдаленных онкологических результатов [24], а при раке предстательной железы тазовая лимфаденэктомия служит для стадирования процесса и является диагностической процедурой [25]. Обнаружение метастазов рака предстательной железы в латеральных лимфоузлах при резекции прямой кишки у пациента с синхронным вариантом ПМР прямой кишки и предстательной железы говорит о IV стадии процесса и полностью исключает необходимость дальнейшего выполнения радикальной простатэктомии.

Важно понимать различия между латеральной лимфодиссекцией, выполняемой онкоколопроктологами, и тазовой лимфаденэктомией в исполнении онкоурологов. В первом случае объем лимфодиссекции более широкий и включает удаление внутренних подвздошных лимфоузлов (263 Р и D), запирательных лимфоузлов (283), при необходимости — общих подвздошных лимфоузлов (273), наружных подвздошных лимфоузлов (293), медиальных и латеральных сакральных лимфоузлов (260 и 270), лимфоузлов в области бифуркации аорты (280) [26]. Во втором случае

внутренняя подвздошная артерия практически не обрабатывается, а клетчатка между внутренней подвздошной артерией и тазовым сплетением не удаляется [27].

Колоректальный хирург, выполняя латеральную лимфодиссекцию по поводу рака прямой кишки, имеет возможность обработать оба бассейна латерального метастазирования, характерных как для рака прямой кишки, так и для рака предстательной железы. Таким образом, наличие рака предстательной железы может быть еще одним фактором в пользу выполнения латеральной лимфодиссекции у пациента с раком прямой кишки в дополнение к имеющимся инструментам прогнозирования поражения латеральных лимфоузлов в колоректальной хирургии.

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный характер исследования обуславливает невозможность оценки особенностей течения послеоперационного периода после хирургического лечения рака предстательной железы, а также отсутствие данных гистопатологической градации рака предстательной железы (индекс Глисона) в группе с метакронным вариантом первично-множественного рака. Во-вторых, редкость рассматриваемой нами комбинации злокачественных новообразований определяет малый размер выборки и невозможность проведения достоверного статистического анализа. Несмотря на это, полученные нами результаты и проведенный анализ мировой литературы позволяют сделать предварительные выводы, которые могут стать основанием для дальнейших исследований.

Заключение

За последние годы отмечается рост количества пациентов с первично-множественным раком толстой кишки и предстательной железы. Несмотря на улучшение возможностей диагностической службы, онколог должен быть насторожен в отношении синхронных и метакронных злокачественных новообразований толстой кишки и предстательной железы, проводя скрининговые исследования. Первым этапом терапии синхронного варианта следует выбрать хирургическое лечение колоректального рака. Наличие в анамнезе хирургического лечения одной из опухолей не является противопоказанием для применения малоинвазивных методов, однако подход к выбору доступа должен быть взвешенным и индивидуализированным. Наличие рака предстательной железы может быть еще одним фактором в пользу выполнения латеральной лимфодиссекции у пациентов с синхронным раком прямой кишки.

Литература / References

- Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Sidiqi B.U., Nosrati J.D., Wu V., Kobritz M., La Gamma N., Whelan R.L., et al. The prevalence and management of synchronous prostate and rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;117(2):e339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2398
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):640–60. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. Practical recommendations of RUSSCO, part 1. *Malignant tumours.* 2023;13(3s2):640–60. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
- Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., An Y., Barocas D., Bitting R., et al. Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(10):1067–96. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050
- Celentano G., Creta M., Napolitano L., Abate M., La Rocca R., Capece M., et al. Prostate cancer diagnosis, treatment and outcomes in patients with previous or synchronous colorectal cancer: A systematic review of published evidence. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6):1475. DOI: 10.3390/diagnostics12061475
- Lavan N.A., Kavanagh D.O., Martin J., Small C., Joyce M.R., Faul C.M., et al. The curative management of synchronous rectal and prostate cancer. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150292. DOI: 10.1259/bjr.20150292
- Yaegashi M., Otsuka K., Nakamura Y., Hatanaka T., Takashimizu K., Sasaki A. Advanced synchronous rectal and prostate cancers diagnosed by lateral lymph node dissection: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;88:106494. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106494
- Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневецкий В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2015;6:93–102. [Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A. Multiple primary neoplasms (literature review). *Medical Visualization.* 2015;6:93–102. (In Russ.)].
- Kavanagh D.O., Quinlan D.M., Armstrong J.G., Hyland J.M., O'Connell P.R., Winter D.C. Management of synchronous rectal and prostate cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(11):1501–8. DOI: 10.1007/s00384-012-1465-z
- Sharp H.J., Swanson D.A., Pugh T.J., Zhang M., Phan J., Kudchadker R., et al. Screening colonoscopy before prostate cancer treatment can detect colorectal cancers in asymptomatic patients and reduce the rate of complications after brachytherapy. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(3):e7–13. DOI: 10.1016/j.prro.2011.11.010
- Jacobs C.D., Trotter J., Palta M., Moravan M.J., Wu Y., Willett C.G., et al. Multi-institutional analysis of synchronous prostate and rectosigmoid cancers. *Front Oncol.* 2020;10:345. DOI: 10.3389/fonc.2020.00345
- Sturludóttir M., Martling A., Carlsson S., Blomqvist L. Synchronous rectal and prostate cancer – the impact of MRI on incidence and imaging findings. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):563–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.12.030
- Terris M.K., Wren S.M. Results of a screening program for prostate cancer in patients scheduled for abdominoperineal resection for colorectal pathologic findings. *Urology.* 2001;57(5):943–5. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)00943-8
- Lakkis Z., Vernerey D., Mege D., Faucheron J.L., Panis Y., Tuech J.J., et al. Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy. *Br J Surg.* 2019;106(8):1087–98. DOI: 10.1002/bjs.11176
- Tomminen T., Huhtala H., Kotaluoto S., Veitonmäki T., Wirta E.V., Hyöty M. Surgical and oncological results after rectal resections with or without previous treatment for prostate cancer. *Front Surg.* 2024;11:1298865. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1298865
- Liu Z., Li D., Chen Y. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy after radical resection of pT1-pT2 rectal cancer: A report of thirty cases. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017;12(1):68–74. DOI: 10.5114/wiitm.2017.66475
- Luciani L.G., Mattevi D., Puglisi M., Processali T., Anceschi U., Lauro E., et al. Robotic-assisted radical prostatectomy following colorectal surgery: A user's guide. *J Robot Surg.* 2022;16(1):189–92. DOI: 10.1007/s11701-021-01228-1
- Klee L.W., Grmoljez P. Combined radical retropubic prostatectomy and rectal resection. *Urology.* 1999;54(4):679–81. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)00201-0
- Lin C., Jin K., Hua H., Lin J., Zheng S., Teng L. Synchronous primary carcinomas of the rectum and prostate: Report of three cases. *Oncol Lett.* 2011;2(5):817–9. DOI: 10.3892/ol.2011.323
- Gys B., Fransis K., Hubens G., Van den Broeck S., Op de Beeck B., Komen N. Simultaneous laparoscopic proctocolectomy (TaTME) and robot-assisted radical prostatectomy for synchronous rectal and prostate cancer. *Acta Chir Belg.* 2019;119(1):47–51. DOI: 10.1080/00015458.2017.1411550
- Безруков Е.А., Рапопорт Л.М., Морозов А.О., Мартиросян Г.А., Стрижова М.А. Эволюция техники выполнения и роли радикальной простатэктомии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;3(105):61–7. [Bezrukov E.A., Rapoport L.M., Morozov A.O., Martirosyan G.A., Strizhova M.A. Evolution of the technique of implementation and role of radical prostatectomy. *Siberian Medical Review.* 2017;3(105):61–7. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-3-61-67
- Царьков П.В., Бабаджанян А.Р., Тулина И.А., Хусаинов А.Р., Сидорова Л.В., Лукьянов А.М. Факторы риска поражения латеральных тазовых лимфоузлов при раке прямой кишки. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* 2021;16(1):57–61. [Tsarkov P.V., Babajanyan A.R., Tulina I.A., Khusainov A.R., Sidorova L.V., Lukyanov A.M. Risk factors for lateral pelvic lymph nodes damaging. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2021;16(1):57–61. (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.97.93.010
- Ishikawa T., Homma S., Nishikawa M., Nakamoto H., Yokoyama R., Taketomi A. Laparoscopic abdominoperineal resection with lateral lymph node dissection for advanced rectal and prostate cancer with synchronous lateral lymph node metastases. *Asian J Endosc Surg.* 2019;12(1):118–21. DOI: 10.1111/ases.12598
- Sugihara K., Kobayashi H., Kato T., Mori T., Mochizuki H., Kameoka S., et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1663–72. DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z
- Joniau S., Van den Bergh L., Lerut E., Deroose C.M., Haustermans K., Oyen R., et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63(3):450–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.057
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal, appendiceal, and anal carcinoma: The 3d English edition [secondary publication]. *J Anus Rectum Colon.* 2019;3(4):175–95. DOI: 10.23922/jarc.2019-018
- Porpiglia F., De Luca S., Bertolo R., Passera R., Mele F., Manfredi M., et al. Robot-assisted extended pelvic lymph nodes dissection for prostate cancer: Personal surgical technique and outcomes. *Int Braz J Urol.* 2015;41(6):1209–19. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0055

Сведения об авторах

Игнатов Иван Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-онколог, колопроктолог отделения онкологической колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ignatov.mac93@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>

Балабан Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Безруков Евгений Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий урологическим отделением № 1 Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: bezrukov_e_a@staff.sechenov.ru; 119992, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Никишина Анна Вячеславовна* — студентка 4-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: anna.nikishina.15@bk.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-9235>

Минцэ Хэ — аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: hemingze97@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-4713>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Information about the authors

Ivan S. Ignatov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Oncologist at the Department of Oncologic Coloproctology, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ignatov.mac93@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>

Vladimir V. Balaban — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Coloproctology, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Eugene A. Bezrukov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology No. 1, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: bezrukov_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Anna V. Nikishina* — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: anna.nikishina.15@bk.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-9235>

Mingze He — Postgraduate, Institute of Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: hemingze97@gmail.com; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-4713>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tsarkovpetr@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Поступила: 01.10.2024 Принята: 18.11.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 01.10.2024 Accepted: 18.11.2024 Published: 30.12.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Outcomes of Surgical Treatment of Multiple Primary Colorectal and Prostate Cancer

Ivan S. Ignatov, Vladimir V. Balaban, Eugene A. Bezrukov, Anna V. Nikishina*, Mingze He, Petr V. Tsarkov

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

Aim: to evaluate the outcomes of surgical treatment of patients with multiple primary cancer of the colon and prostate.

Materials and methods. An observational retrospective study was conducted at the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University). A total of 3,640 protocols of the preoperative multidisciplinary team were studied from July 2018 to April 2024. The inclusion criterion was the diagnosis of multiple colorectal and prostate cancer. The medical documentation was collected in the database and analyzed.

Results. The study included 39 patients: 24 patients with a metachronous variant of multiple primary cancer and 15 patients with a synchronous variant of the disease, which amounted to 1.1 % of all patients who underwent a preoperative consultation during the specified period. There were no significant differences in age, localization of tumors in the colon, methods of their treatment, access in surgical treatment of colorectal cancer, frequency of conversions and postoperative complications ($p > 0.05$). Prostate cancer was verified first in the group with the metachronous variant of multiple primary cancer significantly more often than in the group with the synchronous variant (95.8 % vs. 40.0 %, respectively; $p < 0.001$), and was also significantly more often treated surgically (75.0 % vs. 33.3 %; $p = 0.018$). Radical prostatectomy was performed via laparotomy significantly less frequently in the group with the synchronous variant than in the group with the metachronous cancer (0 % vs. 58.8 %; $p = 0.046$). No significant differences were found when comparing overall and recurrence-free survival in groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer.

Conclusions. A clinician should be alert to multiple primary colorectal and prostate cancer. The first stage of therapy for the synchronous variant should be surgical treatment of colorectal cancer. The history of surgical treatment of one of the tumors is not a contraindication for the use of minimally invasive techniques, however, the choice of surgical approach should be individualized. The presence of prostate cancer may be another factor in favor of performing lateral lymph node dissection in patients with synchronous rectal cancer.

Keywords: colon cancer, colorectal cancer, prostate cancer, multiple primary cancer

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

For citation: Ignatov I.S., Balaban V.V., Bezrukov E.A., Nikishina A.V., He M., Tsarkov P.V. Outcomes of Surgical Treatment of Multiple Primary Colorectal and Prostate Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):49–66. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-49-66>

Результаты хирургического лечения первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы

И.С. Игнатов, В.В. Балабан, Е.А. Безруков, А.В. Никишина*, М. Хэ, П.В. Царьков

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

Цель исследования: проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с первично-множественным раком толстой кишки и предстательной железы.

Материалы и методы. На базе Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России проведено наблюдательное ретроспективное исследование. Изучено 3640 протоколов предоперационных онкологических консилиумов за период с июля 2018 по апрель 2024 г. Критерием включения был установленный диагноз первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы. Далее производился анализ медицинской документации с занесением полученной информации в базу данных.

Результаты. В исследование вошли 39 пациентов: 24 пациента с метакронным вариантом первично-множественного рака и 15 пациентов с синхронным вариантом заболевания, что составило 1,1 % среди всех пациентов, прошедших предоперационный консилиум за указанный период. Достоверных различий по возрасту, локализации опухолей в толстой кишке, методам их лечения, доступу при хирургическом лечении колоректального рака, частоте конверсий и послеоперационных осложнений получено не было ($p > 0,05$). Рак

предстательной железы выявлялся первым в группе с метакронным вариантом первично-множественного рака достоверно чаще, чем в группе с синхронным вариантом (95,8 % vs. 40,0 % соответственно; $p < 0,001$), а также достоверно чаще лечился хирургически (75,0 % vs. 33,3 %; $p = 0,018$). Радикальная простатэктомия выполнялась лапаротомным доступом значительно реже в группе с синхронным вариантом по сравнению с группой с метакронным раком (0 % vs. 58,8 %; $p = 0,046$). Достоверных различий при сравнении общей и безрецидивной выживаемости в группах с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака получено не было.

Выводы. Необходима настороженность врача-клинициста в отношении первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы. Первым этапом терапии синхронного варианта следует выбрать хирургическое лечение колоректального рака. Наличие в анамнезе хирургического лечения одной из опухолей не является противопоказанием для применения малоинвазивных методик, однако подход к выбору доступа должен быть индивидуализированным. Наличие рака предстательной железы может быть дополнительным фактором в пользу выполнения латеральной лимфодиссекции у пациентов с синхронным раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, первично-множественный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Игнатов И.С., Балабан В.В., Безруков Е.А., Никишина А.В., Хэ М., Царьков П.В. Результаты хирургического лечения первично-множественного рака толстой кишки и предстательной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):49–66. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-49-66>

Introduction

According to the 2022 data from the International Agency for Research on Cancer (IARC), prostate cancer ranks second in incidence and fifth in mortality among men worldwide. At the same time, colorectal cancer ranks third in terms of incidence and mortality among the male population [1]. Despite the leading positions of these two malignancies in global cancer statistics, the incidence of multiple primary cancer (MPC) of the colon and prostate accounts for only 0.45 % of all patients with colorectal cancer and prostate cancer [2]. However, the development of surgical strategy for MPC of the colon and prostate poses significant challenges for a number of reasons.

Firstly, the treatment of colorectal malignancies and prostate cancer is separately regulated by Russian and international clinical guidelines, yet no standards currently exist for the treatment of MPC of any localization [3, 4]. Secondly, the priority of treatment for colorectal and prostate cancer in case of MPC remains unclear [5]. Thirdly, the safety and oncological efficacy of simultaneous surgical treatment for multiple primary colorectal and prostate cancer remain subjects of debate [6]. Fourthly, the role of minimally invasive technologies in the surgical treatment of MPC of the colon and prostate is still under discussion. Fifthly, the importance of lateral lymph node dissection in the surgical treatment of MPC of the rectum and prostate requires further investigation [7]. These controversial issues in the surgical treatment of MPC of the colon and prostate provided the rationale for conducting this study.

Aim of the study: to analyze the outcomes of surgical treatment in patients with multiple primary colorectal and prostate cancer at the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Materials and methods

The observational retrospective study was conducted during which a total of 3,640 protocols of preoperative multidisciplinary oncology team from July 2018 to April 2024 were reviewed. Medical records of the selected patients with multiple primary cancer of the colon and prostate were analyzed, and the extracted information was collected in the database.

In the study the following definitions were used:

- multiple primary cancer (MPC) — the independent occurrence and development of two or more malignancies in a single patient;
- multiple primary synchronous cancer (MPSC) — a variant of MPC where the interval between the detection of two cancers is less than 6 months;
- multiple primary metachronous cancer (MPMC) — a variant of MPC where the interval between the detection of two cancers is more than 6 months.

The study included only patients with histologically confirmed colorectal cancer and prostate cancer. Histological specimens for colorectal malignancies were obtained during video colonoscopy, while prostate cancer specimens were collected using transrectal or transperineal trepanobiopsy under ultrasound guidance.

The mandatory preoperative examination methods for included patients comprised physical examination with digital rectal examination, general clinical laboratory tests, and multislice computed tomography of the abdominal cavity and chest with intravenous contrast. Magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic organs with intravenous contrast was performed in all patients with prostate cancer and in patients with rectal cancer, tumors of the rectosigmoid junction and distal part of the sigmoid colon. Additionally, bone scintigraphy was used to exclude bone metastases, along with measurements of prostate-specific antigen. For patients with colorectal cancer, tumor markers were measured — cancer embryonic antigen and CA 19-9.

The database was compiled in Microsoft Excel 2020 (Microsoft Corp., USA), and statistical analysis was performed using SPSS Statistics Version 20 software (SPSS Inc., USA). Quantitative parameters were expressed as mean (M) and standard deviation (SD). A two-sample Student's t -test was used to compare means between two independent groups. Nominal variables were compared using the Pearson chi-square test. Long-term outcomes were assessed by interviewing patients or their relatives via telephone. Overall survival was measured from diagnosis of the second cancer to the date of death or last follow-up. Recurrence-free survival was measured from the diagnosis of the

second cancer to the date of relapse/progression of either cancer, death or last follow-up. Overall and recurrence-free survival were analyzed using the Kaplan — Meier method. Comparison of overall and recurrence-free survival between the metachronous and synchronous groups was performed using the long-rank test.

Results

From February 2018 to April 2024, 39 patients with MPC of the colon and prostate were treated: 24 patients with the metachronous variant and 15 patients with the synchronous variant. The distribution of patients by time period is presented in Figure 1.

Multiple primary metachronous cancer

The characteristics of patients with metachronous variant of MPC and their immediate treatment outcomes are shown in Tables 1 and 3. The mean age of patients was 72.83 ± 7.80 years. In 95.8 % of cases, prostate cancer was the first malignancy detected, with colorectal cancer identified on average 84.0 ± 50.4 months later (range: 8–204 months, median: 69 months). In the only patient whose first malignancy was rectal cancer, prostate cancer was detected 33 years later. The distribution of colorectal cancer locations was as follows: 15 (54 %) patients — rectal cancer, 2 (8.5 %) — rectosigmoid cancer, 9 (37.5 %) — colon cancer.

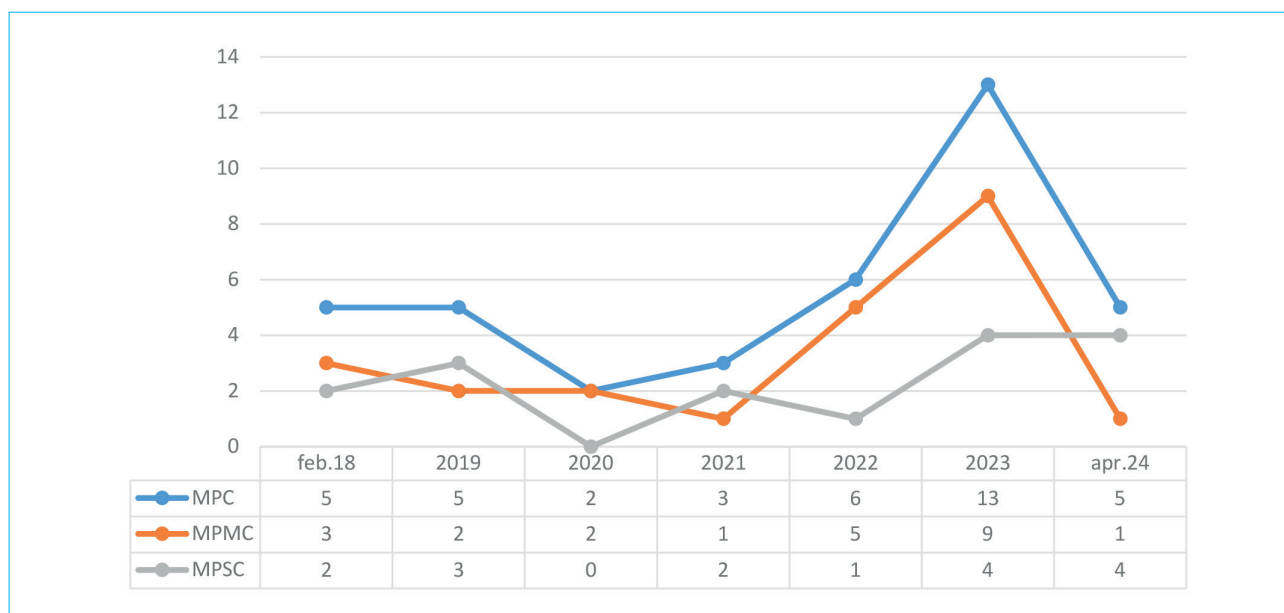


Figure 1. Dynamics of the number of treated patients with multiple primary colorectal and prostate cancer: MPC — multiple primary cancer, MPMC — metachronous variant, MPSC — synchronous variant

Рисунок 1. Динамика количества пролеченных пациентов с первично-множественным раком толстой кишки и предстательной железы: MPC — первично-множественный рак, MPMC — метакронный вариант, MPSC — синхронный вариант

In 18 (75 %) cases, the primary treatment for prostate cancer was surgery, with transurethral resection of the prostate performed in one case and prostatectomy in 17 cases. The remaining 6 patients received hormonal therapy, external beam radiation therapy, or brachytherapy. Among 18 operated patients, three patients had progression of the disease, which required further hormonal therapy or radiotherapy. Combined treatment was used in 5 (20.8 %) patients.

Surgery was the main treatment method for colorectal cancer, with colon resection performed in 22 (91.7 %) patients. Two patients (8.3 %) did not undergo surgical management due to advanced disease: one person had multiple hepatic metastases and hepatic insufficiency and was given palliative treatment, the other one received curative polychemotherapy due to generalized lymphadenopathy. Combined treatment was employed in 7 (29.2 %) cases.

Among 17 patients with prostate cancer who underwent prostatectomy, the surgical approaches included open surgery in 10 (58.8 %) cases, robotic-assisted surgery — in 6 (35.3 %), and laparoscopic surgery — in one case (5.9 %). Among 22 patients operated for colorectal cancer, laparoscopic surgery was performed in 11 (50 %) cases, while open surgery was performed in the remaining 11 (50 %) cases. In three cases (27.3 %) the conversion was necessary due to the factors such as locally advanced tumor of the caecum ($n = 1$), cicatricial changes in the area of the removed prostate ($n = 1$), or pelvic peritoneum invasion ($n = 1$).

It was not possible to conduct a reliable analysis of complications after prostate cancer surgery in the metachronous group due to the long history of the operation and the lack of medical documentation. Post-operative complications after surgery for colorectal cancer occurred in nine patients (40.9 %). Among these patients, reoperation happened in one case (11.1 %) due to early adhesive bowel obstruction, while the remaining eight cases (89.9 %) involved complications that did not require reintervention (Clavien — Dindo I, II).

Multiple primary synchronous cancer

Characteristics of patients with synchronous cancer and short-term results are presented in Tables 2 and 3. The mean age in this group was 68.0 ± 8.4 years (range: 54–85 years; median: 67 [62–75] years). In 60 % of cases (9 out of 15), colorectal cancer was the first malignancy detected, with an interval of 59 days between the diagnoses of two cancers.

In 10 (67 %) patients, treatment started with colorectal cancer management. One patient (6.5 %) underwent simultaneous surgery for both cancers,

including laparoscopic abdominoperineal resection of the rectum with radical prostatectomy. Another patient received concurrent medical treatment for both tumors, involving polychemotherapy for colorectal cancer and hormonal therapy for prostate cancer, due to unresectable hepatic metastases of colorectal cancer. In three cases (20 %), prostate cancer was primarily treated, consisting of external beam radiation therapy in one case and radical prostatectomy in two cases.

Surgical treatment was the primary approach for colorectal cancer, with 14 (93.3 %) patients undergoing colon resection. Hormonal therapy was the most common treatment for prostate cancer — 6 (40 %) patients, with two cases (13.3 %) involving hormonal therapy as part of combined neoadjuvant treatment during rehabilitation after colorectal cancer surgery and before radical prostatectomy. Radical prostatectomy was performed in 5 (33.3 %) patients, while radiation therapy was used in two cases (13.3 %) — one with external beam radiation therapy and the second with brachytherapy. Two patients (13.3 %) were not treated for prostate cancer: in the first case, the dynamic follow-up was prescribed due to metastatic lesions of the obturator lymph nodes and low life expectancy; in the second case, the treatment did not start because of the death of the patient after abdominoperineal resection due to undetected metastasis in the left hemisphere of the cerebellum.

For colorectal cancer surgery, a laparoscopic approach was used in 8 (57.1 %) cases, laparotomy — in 5 (35.7 %) cases, and robotic-assisted surgery — in one case (7.2 %). All five radical prostatectomy procedures in this group were minimally invasive, including 4 (80 %) laparoscopic surgeries and 1 (20 %) robotic surgery. No conversions were needed for minimally invasive treatments.

Post-operative complications after colorectal cancer surgery occurred in 7 (46.7 %) patients. There were no complications that required reoperation (Clavien — Dindo III) in this group. Among the five patients who underwent radical prostatectomy, one post-operative complication was urethrovesical anastomotic leakage, which healed with urinary catheter placement with no need of reintervention. Another case involved intraoperative injury to the anterior rectal wall during laparoscopic radical prostatectomy, necessitating defect suturing and sigmoid colostomy creation.

Comparison of metachronous and synchronous groups

A comparison of the main parameters between the groups with metachronous and synchronous variant of MPC is given in Table 3. The difference between age, localization of colon tumor,

methods of treatment of colorectal cancer, surgical approaches, rate of conversions and post-operative complications was not statistically significant ($p > 0.05$). Prostate cancer was detected first significantly more often in metachronous group than in the synchronous group (95.8 % vs. 40.0 %, respectively; $p < 0.001$). Surgical management of prostate cancer was also significantly more common in the metachronous group (75.0 % vs. 33.3 %; $p = 0.018$). Open radical prostatectomy was performed significantly less often in the synchronous group than in the metachronous group (0 % vs. 58.8 %; $p = 0.046$). Clavien – Dindo Grade I complications occurred significantly more often in the synchronous group (85.7 % vs. 11.1 %; $p = 0.01$), while Grade II complications were more frequent in the metachronous group (77.8 % vs. 14.3 %; $p = 0.041$).

Long-term results

Long-term results were assessed through a telephone survey, successfully completed by 18 (75 %) patients in the group with metachronous MPC and 13 (86.7 %) patients in the synchronous group. The mean follow-up period was 21.6 ± 18.0 months (median: 16 months; range: 3–65 months) in the metachronous group and 23.4 ± 25.0 months (median: 8 months; range: 2–70 months) in the synchronous group.

A comparison of overall and recurrence-free survival between the two groups is shown in Figures 2 and 3, respectively. No statistically significant differences were observed.

Discussion

The proportion of patients with multiple primary colorectal and prostate malignancies among all patients who underwent a preoperative multidisciplinary team in our clinic from February 2018 to April 2024 was 1.1 %, which exceeds the data in the global literature. According to D.O. Kavanagh et al., among 3,425 patients treated at St. Vincent's University Hospital with rectal ($n = 845$) and prostate ($n = 2580$) cancer from 2000 to 2011, only 12 (0.35 %) patients were diagnosed with MPC (9 synchronous and 3 metachronous variants) [9]. One of the latest and largest studies on this topic, conducted by B.U. Siddiqi et al. in 2023 in the USA, demonstrated the incidence of MPC of the colon and prostate at 0.45 % (10 out of 2,204 patients with colorectal and prostate cancer from 2017 to 2022) [2].

The higher incidence in our study is understandable for several reasons. First, unlike many studies, we included all colorectal cancer localizations, not just rectal cancer. Secondly, we had at our disposal the protocols of preoperative oncological

multidisciplinary team only of those patients who were treated at the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery of Sechenov University, which specializes in the surgical treatment of colorectal cancer. Consequently, our study primarily included patients whose primary reason for visiting was colorectal cancer. It was not possible to include records of urological consultations in the study due to the lack of data. These factors naturally increased the proportion of patients of interest to us. This also explains the significantly higher frequency of prostate cancer as the first detected malignancy in the metachronous group compared to the group with synchronous variant of MPC (95.8 % vs. 40.0 %; $p < 0.001$). The average interval from prostate cancer diagnosis to colorectal cancer diagnosis in the metachronous group was 84.0 ± 50.4 months, with the longest interval being 204 months. This prolonged interval aligns with the favorable prognosis of prostate cancer, even in advanced cases [10].

Nevertheless, multiple primary colorectal and prostate cancers remain rare conditions, and global experience in managing such patients is limited to clinical cases and small case series. Our study represents one of the largest case series on this topic in the literature. To date, no similar studies have been identified in Russian sources. C.D. Jacobs et al. reported the largest series worldwide, publishing the results of 54 patients with synchronous MPC of the colon (from distal sigmoid to low third of the rectum) and prostate. It is noteworthy that the authors chose a time period of 12 months to distinguish between synchronous and metachronous MPC, which increased the sample with early metachronous cases [11].

Diagnosis of synchronous variant of multiple primary cancer of the colon and prostate

In 60 % of cases (9 out of 15), colorectal cancer was the first to manifest (blood in the stool, stool abnormalities, abdominal pain, etc.), and therefore the patient was prescribed an endoscopic examination with histological verification (Table 2). In all 9 cases, the tumors were located in the distal parts of the colon (rectum, rectosigmoid junction, distal part of the sigmoid colon). Prostate cancer was detected incidentally during pelvic MRI, which is a mandatory staging method for patients with distal colorectal cancer. This finding aligns with studies like that of M. Sturlud et al., who observed that among 29 patients with synchronous MPC of the rectum and prostate, 20 were diagnosed with prostate cancer through pelvic MRI performed during rectal cancer staging. Their study also highlighted a rising incidence of colorectal and prostate MPSC from 1995 to 2011, attributed to advances in imaging techniques and

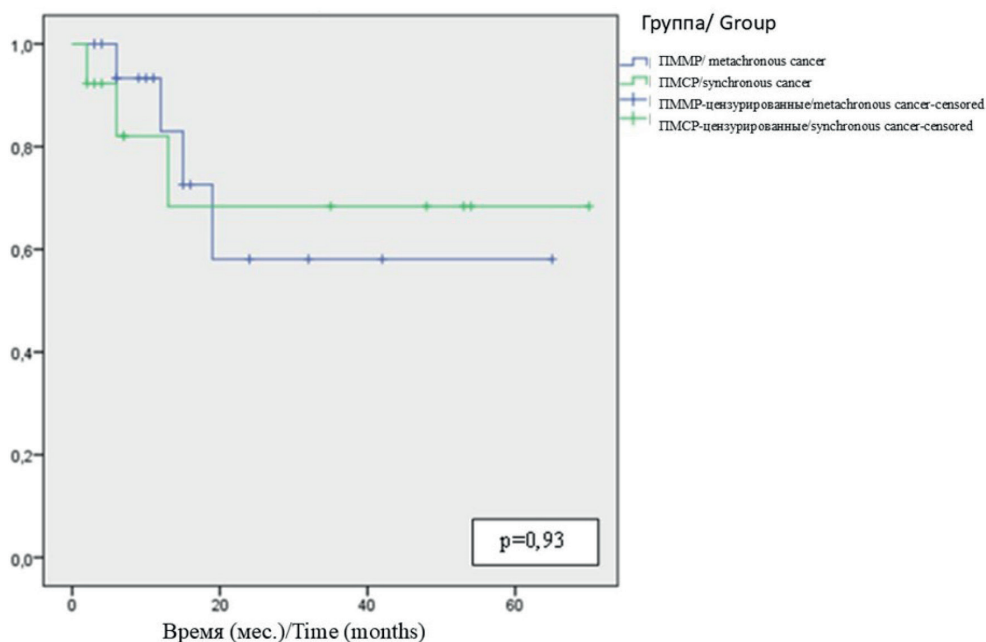


Figure 2. Recurrence-free survival in groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer

Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость в группах с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака

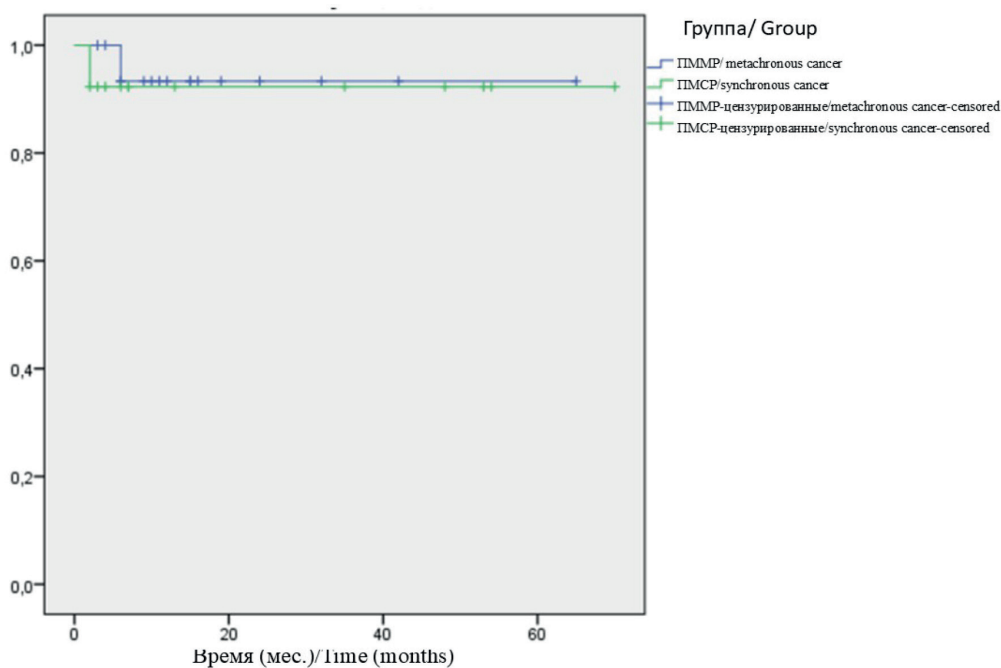


Figure 3. Overall survival in groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer

Рисунок 3. Общая выживаемость в группах с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака

Table 1. Characteristics of patients with metachronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes

Таблица 1. Характеристика пациентов с метасинхронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения

% N	Age, years Возраст, лет	First cancer Первый рак	Second cancer Второй рак	Interval, months Интервал, мес.	Prostate cancer T ₁ M T ₁ M рака ПЖ	Prostate cancer treatment Лечение рака ПЖ	Access for RPE Доступ к РПЭ	Colorectal cancer T ₁ M T ₁ M КРР	Colorectal cancer treatment Лечение КРР	Colorectal resection approach Доступ КРР	Clavien – Dindo complications Осложнения КРР (no Klavien – Dindo)	Follow-up, months Последующее наблюдение, мес.
1	69	Prostate ПЖ	Saecum Слепая кишка	12	T ₃ N ₀ M ₀	HT ГТ	–	T ₃ N ₀ M ₀	RHCE ПЖКЭ	L/s Л/с	None Не было	32
2	68	Prostate ПЖ	Saecum Слепая кишка	60	T ₂ N ₀ M ₁	EBRT, HT ДЛТ, ГТ	–	T ₄ N ₁ M ₁ (liver / печень)	Palliative Паллиативное	–	–	N/a Н/а
3	69	Prostate ПЖ	Saecum Слепая кишка	60	N/a Н/а	BT, HT БТ, ГТ	–	T ₄ N ₀ M ₀	RHCE, APCT ПЖКЭ, АПХТ	L/s, conversion Л/с, конверсия	None Не было	65
4	67	Prostate ПЖ	Mid. rectum САОПК	8	T ₁ N ₀ M ₀	TURP ТУРП	–	T ₃ N ₂ M ₀	LAR, APCT, RecS НПРПК, АПХТ, РВО	L/t Л/т	I	67
5	72	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	176	T ₂ N ₀ M ₀	RPE РПЭ	L/t Л/т	T ₂ N ₁ M ₀	NACRT, APRE + right LLND НАХЛТ, БПЭПК + ЛЛД справа	L/t Л/т	None Не было	N/a Н/а
6	79	Prostate ПЖ	Mid. rectum САОПК	60	T ₃ N ₀ M ₀	RPE, EBRT РПЭ, ДЛТ	Robot Робот	T ₃ N ₀ M ₀	ARR ПРПК	L/s Л/с	None Не было	35
7	75	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	120	T ₃ N ₀ M ₀	RPE РПЭ	L/t Л/т	T ₃ N ₂ M ₀	LAR, APCT, RecS НПРПК, АПХТ, РВО	L/t Л/т	None Не было	42
8	72	Prostate ПЖ	Saecum Слепая кишка	78	T ₃ N ₀ M ₀	RPE + PLND, HT, BT РПЭ + ТЛАЭ, ГТ, БТ	L/t Л/т	T ₃ N ₀ M ₀	RHCE ПЖКЭ	L/t Л/т	II	33
9	78	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	144	T ₂ N ₀ M ₀	RPE + PLND РПЭ + ТЛАЭ	L/t Л/т	T ₂ N ₁ M ₀	LAR, RecS НПРПК, РВО	L/t Л/т	II	24

10	69	Prostate ПЖ	Mid. rectum САОПК	69	T2N0M0	RPE + PLND РПЭ + ТЛАЭ	L/s Л/с	T3N1M0	LAR НПРПК	L/t Л/м	II	15
11	83	Prostate ПЖ	Sigmoid colon СК	34	T3N0M0	RPE + PLND РПЭ + ТЛАЭ	Robot Робот	T3N1M0	ARR, RecS ПРПК, РВО	L/t Л/м	None Не было	16
12	62	Prostate ПЖ	Mid. rectum САОПК	48	T1N0M0	RPE РПЭ	Robot Робот	T3N0M0	LAR, APCrT, RecS НПРПК, АПХТ, РВО	L/s, conversion Л/с, конверсия	None Не было	16
13	71	Prostate ПЖ	Mid. rectum САОПК	93	N/a H/u	RPE + PLND РПЭ + ТЛАЭ	L/t Л/м	T3N2M0	LAR, APCrT, RecS НПРПК, АПХТ, РВО	L/s, conversion Л/с, конверсия	III	3
14	79	Prostate ПЖ	Up. rectum ВАОПК	60	H/u N/a	RPE РПЭ	L/t Л/м	T4N2M1 (distant lymph nodes / отдаленные лимфоузлы)	PCT ПХТ	–	–	4
15	79	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	96	T2N0M0	RPE РПЭ	L/t Л/м	T3N0M0	APR БАРПК	L/t Л/м	II	N/a H/u
16	52	Prostate ПЖ	Rectosigmoid РСО	84	N/a H/u	RPE РПЭ	Robot Робот	T1N0M0	LAR НПРПК	L/s Л/с	None Не было	11
17	69	Prostate ПЖ	Rectosigmoid РСО	48	T3N1M1	HT ГТ	–	T2N1M0	ARR ПРПК	L/s Л/с	None Не было	10
18	76	Prostate ПЖ	Sigmoid colon СК	48	N/a H/u	HT ГТ	–	T3N1M0	ARR ПРПК	L/s Л/с	II	9
19	84	Prostate ПЖ	Sigmoid colon СК	131	T3N0M0	PE + PLND, HT, PCT НПЭ + ТЛАЭ, ГТ, ПХТ	L/t Л/м	T3N1M0	ARR ПРПК	L/s Л/с	II	N/a H/u
20	66	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	60	T2N0M0	RPE РПЭ	EP Robot Э/н робот	T3N2M0	APR, APCrT, ResS БАРПК, АПХТ, РВО	L/s Л/с	None Не было	7
21	69	Prostate ПЖ	Transverse colon ПОК	84	N/a H/u	EBRT ДЛТ	–	T3N2M1 (liver /печень)	RHCE + ALR, APCrT ПГКЭ + АРП, АПХТ	L/t Л/м	None Не было	6
22	89	Prostate ПЖ	Descending colon НОК	204	N/a H/u	RPE РПЭ	L/t Л/м	T2N0M0	LCE РЛООК	L/s Л/с	None Не было	4

End of Table 1. Characteristics of patients with metachronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes

Окончание таблицы 1. Характеристики пациентов с метакронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения

23	76	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	12	T2N0M0	RPE РПЭ	L/t Л/т	T1N0M0	LAR НПППК	L/t Л/т	II	22
24	75	Mid. rectum САОПК	Prostate ПЖ	156	T1N0M0	RPE РПЭ	Robot Робот	N/a Н/а	LAR НПППК	L/t Л/т	None Не было	1

Note: ALR – atypical liver resection; APRT – adjuvant polychemotherapy; APR – abdominoperineal resection; APRE – abdominoperineal rectal extirpation; ARR – anterior rectum resection; BT – brachytherapy; EBRT – external beam therapy; EP – extraperitoneal; HT – hormonal therapy; LAR – low anterior resection; LCE – left colectomy; LLND – lateral lymph node dissection; Low rectum – low third of the rectum; L/s – laparoscopy, L/t – laparotomy; Mid. rectum – middle third of the rectum; N/a – not available; NACRT – neoadjuvant chemoradiotherapy; PCT – polychemotherapy; PLND – pelvic lymph node dissection; RecS – reconstructive surgery; RHCE – right hemicolectomy; Robot – robotic approach; RPE – radical prostatectomy; TURP – transurethral resection of the prostate; Up. Rectum – upper third of the rectum.

Примечание: АПХТ – адьювантная полихимиотерапия; АРП – атипичная резекция печени; БАРИК – брюшно-анальная резекция прямой кишки; БПЭПК – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки; БТ – брахитерапия; ВАОПК – верхнеампулярный отдел прямой кишки; ГТ – гормонотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; КРР – колоректальный рак; Л/с – лапароскопия; Л/т – лапаротомия; ЛЛД – латеральная лимфодиссекция; НАОПК – нижнеампулярный отдел прямой кишки; НАХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия; Н/а – неизвестно; НОК – нисходящая ободочная кишка; НПППК – низкая передняя резекция прямой кишки; НПЭ – нерадикальная простатэктомия; ПЖКЭ – правосторонняя гемиколэктомия; ПЖ – предстательная железа; ПОК – поперечная ободочная кишка; ПРПК – передняя резекция прямой кишки; ПХТ – полихимиотерапия; РВО – реконструктивно-восстановительная операция; РЛООК – резекция левых отделов ободочной кишки; РПЭ – радикальная простатэктомия; РСО – ректосигмоидный отдел; САОПК – среднеампулярный отдел прямой кишки; СК – сигмовидная кишка; ТЛДЭ – тазовая лимфаденэктомия; ТУРП – трансуретральная резекция простаты; Э/п – экстраперитонеальный.

the widespread use of pelvic MRI [12]. Similarly, our study noted an increase in MPC of the colorectal and prostate diagnoses within a shorter timeframe (2018–2024) (Fig. 1).

This trend underscores the need for specialized diagnostic approaches. Thus, M.K. Terris et al. noted that diagnosing prostate cancer after performing abdominoperineal resection is difficult due to the lack of access to the prostate and the impossibility of performing transrectal biopsy of the prostate under ultrasound guidance. In their study, prostate cancer was identified in 3 of 19 patients scheduled for abdominoperineal resection, suggesting that all men over 50 years of age with a life expectancy of more than 10 years should be screened for prostate cancer before surgery. Their screening protocol involved transrectal biopsy for patients with prostate-specific antigen levels more than 4 ng/mL and irregular prostate surfaces on digital rectal examination [13]. This program has not received wide distribution; however, further research is needed on screening for prostate cancer in patients with rectal cancer who are planned for surgical treatment. It is also important to perform a colonoscopy before starting treatment of prostate cancer. This perspective is exemplified by Patient No. 15 (Table 2). A 66-year-old male patient underwent radical prostatectomy with extended laparoscopic pelvic lymph node dissection. During the operation, damage of the anterior wall of the rectum occurred, which required defect suturing and loop sigmoidostomy formation without conversion. The pathomorphological diagnosis was acinar adenocarcinoma (pT3N0M0, Gleason 4+4). The patient was discharged without other complications. Colonoscopy was performed 146 days after prostate cancer diagnosis and before stoma closure. It revealed a tumor of the proximal third of the sigmoid colon distal to the sigmoidostoma, verified as a well-differentiated adenocarcinoma. Computer tomography did not show any distant metastases. Open sigmoidectomy with D3 lymph node dissection and liquidation of the stoma was performed. Pathomorphological diagnosis was colorectal adenocarcinoma (pT3N2M0, Stage III). Postoperatively, the patient was discharged without complications and is currently receiving adjuvant chemotherapy.

A study by H.J. Sharp et al. showed that 3 % of patients with localized prostate cancer who underwent colonoscopy after brachytherapy were found to have asymptomatic undiagnosed synchronous or metachronous colorectal cancer. Moreover, in the group of patients without colorectal cancer who underwent screening colonoscopy, there were significantly fewer post-radiation complications compared to the group of patients where colorectal

Table 2. Characteristics of patients with synchronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes
Таблица 2. Характеристика пациентов с синхронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения

No.	Age, years Возраст, лет	First cancer Первый рак	Second cancer Второй рак	Interval, days Интервал, дни	First stage of treatment Первый этап лечения	Prostate cancer TNM TNM РПЖ	Prostate cancer treatment Лечение РПЖ	Access for RPE Доступ к РПЭ	Colorectal cancer TNM TNM КРР	Colorectal cancer treatment Лечение КРР	Colorectal resection approach Доступ КРР	Clavien – Dindo colorectal cancer complications (no Klavien – Dindo) Осложнения КРР	Gleason score Глисон	Follow-up, months Прослеженность, мес.
1	60	Prostate ПЖ	Low rectum НАОПК	61	Simult. Симульм.	T3N0M0	RPE РПЭ	L/s Л/с	T3N1M0	APR, APCr, RecS БАРПК, АПХТ, РВО	L/s Л/с	None Не было	6	70
2	64	Mid. rectum САОПК	Prostate ПЖ	16	CRC КРР	T2N0M0	HT ГТ	–	T3N2M0	LAR + 2-sided LLND НПРПК + ЛЛД с обеих сторон	L/t Л/м	I	8	48
3	61	Mid. rectum САОПК	Prostate ПЖ	14	CRC КРР	T2N0M0	HT ГТ	–	T3N1M0	LAR + right LLND НПРПК + ЛЛД справа	L/s Л/с	I	N/a Н/у	54
4	77	Mid. rectum САОПК	Prostate ПЖ	65	CRC КРР	T2N0M1 (cerebellum / мозжечок)	–	–	T3N2M0	APR БАРПК	L/t Л/м	II	7	2
5	63	Prostate ПЖ	Rectosigmoid РСО	172	PCa РПЖ	T1N0M0	RPE РПЭ	L/s Л/с	T3N1M0 (NEC / НЭР)	APR БАРПК	L/t Л/м	None Не было	7	53
6	67	Rectosigmoid РСО	Prostate ПЖ	22	CRC КРР	T2N0M0	HT, RPE ГТ, РПЭ	Robot Робот	T3N1M0	ARR, APCr ПРПК, АПХТ	L/s Л/с	None Не было	6	N/a Н/у
7	72	Up. rectum БАОПК	Prostate ПЖ	64	CRC КРР	T2N1M0	ДН АС	–	T2N0M0	LAR, RecS НПРПК, РВО	L/t Л/м	None Не было	6	35
8	74	Low rectum НАОПК	Prostate ПЖ	50	Simult. Симульм	T3N0M0	HT ГТ	–	T4N0M1 (liver / печень)	PCT ПХТ	–	None Не было	N/a Н/у	N/a Н/у
9	61	Prostate ПЖ	Mid. rectum САОПК	15	CRC КРР	T2N0M0	HT, BT ГТ, БТ	–	T1N0M0	EPE, ARR ЭПЭ, ПРПК	L/s Л/с	I	6	15

End of Table 2. Characteristics of patients with synchronous variant of multiple primary cancer and short-term outcomes
Окончание таблицы 2. Характеристики пациентов с синхронным вариантом первично-множественного рака и непосредственные результаты их лечения

10	75	Low rectum НАОПК	Prostate ПЖ	16	CRC КРР	T2N0M0	HT ГТ	–	T3N2M1 (lung / легкое)	NACRT, APR НАХЛТ, БАРПК	Robot Робот	I	7	8
11	54	Prostate ПЖ	Сакрум Скелетная кишка	19	CRC КРР	T2N0M0	RPE РПЭ	L/s Л/с	T2N2M0	RHCE ПРКЭ	L/s Л/с	None Не было	7	7
12	75	Prostate ПЖ	Sigmoid colon СК	176	PCa РПЖ	T2N0M0	EBRT ДЛТ	–	T3N0M0	ARR ПРПК	L/s Л/с	None Не было	N/a Н/а	7
13	77	Sigmoid colon СК	Prostate ПЖ	18	CRC КРР	T2N0M1 (кости)	HT ГТ	–	T2N0M0	ARR ПРПК	L/s Л/с	I	8	4
14	85	Rectosigmoid PCO	Prostate ПЖ	32	CRC КРР	T2N0M0	HT ГТ	–	T3N2M0	ARR, APCT ПРПК, АПХТ	L/s Л/с	None Не было	7	3
15	66	Prostate ПЖ	Sigmoid colon СК	146	PCa РПЖ	T3N0M0	RPE + PLND РПЭ + ТЛАЭ	L/s Л/с	T2N2M0	SE, APCT РСК, АПХТ	L/t Л/м	I	6	2

Note: APCT – adjuvant polychemotherapy; APR – abdominoperineal resection; ARR – anterior rectum resection; AS – active surveillance; BT – brachytherapy; CRC – colorectal cancer; EBRT – external beam therapy; EPE – endoscopic polypectomy; HT – hormonal therapy; LAR – low anterior resection; LLND – lateral lymph node dissection; Low rectum – low third of the rectum; L/s – laparoscopy; L/t – laparotomy; Mid. rectum – middle third of the rectum; N/a – not available; NACRT – neoadjuvant chemoradiotherapy; NEC – neuroendocrine cancer; PCa – prostate cancer; PCT – polychemotherapy; PLND – pelvic lymph node dissection; RecS – reconstructive surgery; RHCE – right hemicolectomy; Robot – robotic approach; RPE – radical prostatectomy; SE – sigmoidectomy; Simult. – simultaneous treatment; Up. Rectum – upper third of the rectum.

Примечание: АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; БАРПК – брюшно-анальная резекция прямой кишки; БТ – брахитерапия; БАОПК – верхнеампулярный отдел прямой кишки; ГТ – гормоноотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; ДН – динамическое наблюдение; КРР – колоректальный рак; Л/с – лапароскопия; Л/т – лапаротомия; ЛЛД – латеральная лимфодиссекция; НАОПК – нижнеампулярный отдел прямой кишки; НАХЛТ – неoadjuvantная химиолучевая терапия; Н/а – неизвестно; НПРПК – низкая передняя резекция прямой кишки; НЭР – нейрэндокринный рак; ПЖ – правосторонняя гемиколэктомия; ПЖ – предстательная железа; ПРПК – передняя резекция прямой кишки; ПХТ – полихимиотерапия; РВО – реконструктивно-восстановительная операция; РПЖ – рак предстательной железы; РПЭ – радикальная простатэктомия; РСК – резекция сигмовидной кишки; РСО – ректосигмоидный отдел; САОПК – среднеампулярный отдел прямой кишки; Симулт. – одновременное лечение; СК – сигмовидная кишка; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; ЭПЭ – эндоскопическая полипэктомия.

Table 3. Comparative characteristics of groups with metachronous and synchronous variants of multiple primary cancer**Таблица 3.** Сравнительная характеристика групп с метакронным и синхронным вариантами первично-множественного рака

	мMPC ПММР	sMPC ПМСР	p
Age, years / <i>Возраст, лет</i>	72.83 ± 7.80	68.0 ± 8.4	0.13
First cancer / <i>Первый рак</i>			
colon cancer / <i>рак толстой кишки</i>	1 (4.2 %)	9 (60 %)	<0.001
prostate cancer / <i>рак предстательной железы</i>	23 (95.8 %)	6 (40 %)	
Localization of colorectal cancer / <i>Локализация рака толстой кишки</i>			
rectum / <i>прямая кишка</i>	15 (62.5 %)	11 (73.3 %)	0.73
colon / <i>ободочная кишка</i>	9 (37.5 %)	4 (26.7 %)	
Colorectal cancer treatment / <i>Лечение рака толстой кишки</i>			
surgery / <i>хирургия</i>	22 (91.7 %)	14 (93.3 %)	1.0
polychemotherapy / <i>полихимиотерапия</i>	9 (37.5 %)	6 (40 %)	
external beam radiation therapy / <i>дистанционная лучевая терапия</i>	1 (4.2 %)	1 (6.7 %)	
combination / <i>комбинация</i>	7 (29.2 %)	5 (33.3 %)	
palliative / <i>паллиативное</i>	1 (4.2 %)	0	
Prostate cancer treatment / <i>Лечение рака предстательной железы</i>			
surgery / <i>хирургия</i>	18 (75 %)	5 (33.3 %)	0.018
radiation therapy / <i>лучевая терапия</i>	5 (20.8 %)	2 (13.3 %)	0.69
hormonal therapy / <i>гормональная терапия</i>	7 (29.2 %)	8 (53.3 %)	0.18
combination / <i>комбинация</i>	5 (20.8 %)	2 (13.3 %)	0.69
observation / <i>наблюдение</i>	0	2 (13.3 %)	0.69
Access for radical prostatectomy / <i>Доступ при радикальной простатэктомии</i>			
robotic approach / <i>робот</i>	6 (35.3 %)	1 (20 %)	1.0
laparoscopy / <i>лапароскопия</i>	1 (5.9 %)	4 (80 %)	0.03
laparotomy / <i>лапаротомия</i>	10 (58.8 %)	0	0.046
Access in colorectal cancer surgery / <i>Доступ при хирургии колоректального рака</i>			
robotic approach / <i>робот</i>	0	1 (7.1 %)	0.39
laparoscopy / <i>лапароскопия</i>	11 (50 %)	8 (57.1 %)	0.74
laparotomy / <i>лапаротомия</i>	11 (50 %)	5 (35.7 %)	0.50
conversion in colorectal cancer surgery <i>конверсия при хирургии колоректального рака</i>	3 (27.3 %)	0	0.22
Complications of colorectal cancer surgery (Clavien – Dindo grade) <i>Осложнения хирургии колоректального рака (класс по Клавью – Диндо)</i>			
Total / <i>Всего</i>	9 (40.9 %)	7 (46.7 %)	0.75
I	1 (11.1 %)	6 (85.7 %)	0.01
II	7 (77.8 %)	1 (14.3 %)	0.041
III	1 (11.1 %)	0	1.0

Note: mMPC – metachronous variant of multiple primary cancer; sMPC – synchronous variant of multiple primary cancer.
Примечание: ПММР – метакронный вариант первично-множественного рака; ПМСР – синхронный вариант первично-множественного рака.

cancer was missed (6 % vs. 14 %; $p < 0.003$). The authors recommend performing colonoscopy before starting treatment for prostate cancer [10]. Similarly, C.D. Jacobs et al. advised colonoscopy for all men over 45 years with localized prostate cancer, especially if a colonoscopy had not been performed in the preceding three years [11].

Sequence and outcomes of surgical treatment for multiple primary cancer of the colon and prostate

As for metachronous variant of colorectal and prostate cancer, the sequence of treatment is generally not critical due to the long-time interval between the diagnoses of the two malignancies (mean: 84 months in our study). Treatment typically follows the order in which the cancers are detected. In our cohort, prostate cancer was the first malignancy in 95.8 % of cases, with surgical treatment performed in 75 % of these patients. Although robotic-assisted and laparoscopic radical prostatectomy are considered the gold standards, a high percentage of open radical prostatectomies (58.8 %) were observed in the metachronous group. This can be attributed to the fact that, at the time these radical prostatectomies were performed (up to 204 months prior), minimally invasive techniques were not widely available in Russia, particularly in remote regions. In contrast, all radical prostatectomies in the synchronous group were performed using minimally invasive techniques (robotic or laparoscopic). These procedures were conducted at the Institute for Urology, Sechenov University, where surgeons have significant expertise in minimally invasive prostate surgeries.

The selection of a surgical approach for colorectal cancer in patients with a history of prostate cancer poses significant challenges. Although the difference was not statistically significant ($p = 0.5$), open surgery for colorectal cancer resection was more frequently performed in the metachronous group (50 %) compared to the synchronous group (35.7 %). Furthermore, the metachronous group demonstrated a higher rate of conversions to open surgery (27.3 %) compared to no conversions in the synchronous group ($p = 0.22$). This preference for open surgery in metachronous cases is consistent with findings from other studies. For instance, Z. Lakkis et al. analyzed outcomes of rectal cancer surgery in patients with and without a history of prostate cancer (83 and 249 patients, respectively). They found that laparotomy was significantly more common in patients with prior prostate cancer ($p < 0.001$), and these patients also had higher rates of conversion to open procedures ($p = 0.003$), intraoperative blood transfusions ($p < 0.001$), and tumor perforation ($p < 0.001$). These intraoperative complications

contributed to worse outcomes, including higher rates of major complications (28 % vs. 17.2 %; $p = 0.036$), anastomotic leakage (25 % vs. 13.7 %; $p = 0.019$), and permanent stomas (41 % vs. 12.4 %; $p < 0.001$). The authors attributed these outcomes to factors such as adhesions from prior radical prostatectomies, tissue fragility due to radiotherapy, and dissection difficulties in narrow pelvises [14]. In contrast, T. Tomminen et al. reported no statistically significant differences in conversion rates, blood loss, tumor perforation, or other adverse events between patients with ($n = 54$) and without ($n = 553$) a history of prostate cancer. However, their study highlighted high rates of open surgeries (77.8 % vs. 80.2 %; $p = 0.158$) and permanent stomas (61.5 % vs. 45.2 %; $p = 0.025$) across all groups. The authors recommended open surgery and avoidance of anastomosis in high-risk cases to minimize complications [15]. In our study, patients from the metachronous group experienced more severe complications, with a significantly higher rate of Grade II Clavien — Dindo complications (77.8 % vs. 14.3 %; $p = 0.041$). These results suggest that previous prostate cancer treatment may contribute to more challenging surgical conditions.

Performing radical prostatectomy after colorectal cancer surgery remains challenging due to periprostatic adhesions, which complicate seminal vesicle dissection. Some surgeons consider a history of colorectal resection a contraindication for minimally invasive radical prostatectomy [16]. In our study, one patient in the metachronous group underwent robotic radical prostatectomy 156 months after open low anterior resection of the rectum (Patient No. 24). In the synchronous group, two patients underwent minimally invasive radical prostatectomy following colorectal surgery: one robotic radical prostatectomy 5 months after laparoscopic anterior resection and adjuvant chemotherapy (Patient No. 6) and one laparoscopic radical prostatectomy 3 months after laparoscopic right hemicolectomy (Patient No. 11). None of these cases required conversion to open surgery (Tables 1, 2). These results suggest that prior colorectal resection, even via open approaches, is not necessarily a contraindication for minimally invasive radical prostatectomy. L.G. Luciani et al. further support this conclusion. In 2022, they reported their experience with 14 robotic radical prostatectomies performed within five years after colorectal surgery. Although three cases required conversion to open surgery, risk factors for conversion included reoperation, complications, previous conversions, and prolonged hospital stays (> 10 days). The authors concluded that robotic radical prostatectomy after colorectal surgery is both safe and

effective but recommended open surgery in high-risk cases [17].

In one case (Patient No. 1), we performed simultaneous laparoscopic abdominoperineal resection with D3 lymph node dissection and radical prostatectomy (Table 2). The postoperative course was uneventful, and the patient subsequently received adjuvant chemotherapy for metastatic regional lymph nodes. At present, this patient remains disease-free six years post-surgery.

Despite this success, simultaneous surgeries remain rare in our clinic and the global literature. Case reports and small series dominate publications on this topic [18–20]. Challenges include high blood loss [18], uncertain functional outcomes [19], and the risk of fistula formation between adjacent anastomoses in the bladder and bowel [5], making these procedures controversial.

Among patients with synchronous rectal cancer and prostate cancer (excluding those with colon or rectosigmoid junction cancer, as well as Patient No. 8, who received chemotherapy for metastatic rectal cancer), radical prostatectomy was performed in only one patient (Patient No. 1) during a simultaneous procedure (Table 2). The remaining six patients underwent hormonal therapy following rectal cancer surgery. Overall, surgical treatment of prostate cancer was significantly less common in the synchronous group compared to the metachronous group (33.3 % vs. 75 %; $p = 0.018$). These findings reflect a more conservative approach to prostate cancer management in patients with a history of rectal cancer surgery.

Our clinic's approach to synchronous MPC of the colon and prostate appears validated by this study and aligns with other literature [6]. For localized synchronous colon and prostate cancer, we recommend the following strategy: Step 1 – surgery for colorectal cancer; Step 2 – management of prostate cancer (minimally invasive radical prostatectomy if feasible for colon or rectosigmoid cancer; nonsurgical options, including external beam radiation therapy, brachytherapy, or hormonal therapy, for rectal cancer). For rectal cancer with indications for neoadjuvant chemoradiotherapy, radical-dose radiotherapy for the prostate may be added [9].

In metachronous cases, the surgical and radiation history should guide the approach. Both surgical and radiation previous treatment should be taken into account when choosing approach in patients with metachronous cancer. Laparotomy should be considered for patients with visceral obesity, pelvimetric signs of narrow pelvis, or anterior rectal tumors.

Lateral lymph node dissection in patients with synchronous variant of multiple primary cancer of the rectum and prostate

Pelvic lymphadenectomy plays a crucial role in the surgical treatment of both rectal and prostate cancers. In colorectal surgery, it is referred to as lateral lymph node dissection, while in urological oncology, it is called pelvic lymph node dissection [21].

In this study, surgical management of synchronous rectal cancer and prostate cancer was performed in seven patients. Among them, simultaneous colorectal resection and radical prostatectomy were carried out in Patient No. 1. The remaining six patients underwent surgery only for rectal cancer, with prostate cancer managed conservatively. Lateral lymph node dissection was performed in two cases: in Patient No. 2, bilateral lateral lymph node dissection was conducted due to a high risk of lateral lymph node metastases [22], and in Patient No. 3, right lateral lymph node dissection was performed because of a suspicious lymph node in the obturator space (Table 2). Histopathological examination revealed metastases of colorectal adenocarcinoma in Patient No. 2, while no metastatic involvement was confirmed in Patient No. 3.

Although lateral lymph node dissection for synchronous cancers is infrequently performed, it remains a relevant topic in recent studies. In 2018, T. Ishikawa et al. reported a rare clinical case involving a 72-year-old male diagnosed with cancer of the lower third of the rectum. MRI revealed tumor stage pT2 with two enlarged lateral lymph nodes along the right internal iliac artery. After four cycles of FOLFOX chemotherapy, laparoscopic abdominoperineal resection with right lateral lymph node dissection was performed. Histological analysis showed grade 2 therapeutic response, unaffected mesorectal lymph nodes, and metastases in two lateral lymph nodes – one affected by rectal carcinoma and the other by prostatic carcinoma. The patient was subsequently diagnosed with prostate cancer and received FOLFOX chemotherapy and hormonal therapy. The authors concluded that performing lateral lymph node dissection during rectal cancer surgery is reasonable in cases of coexisting rectal and prostate malignancies [23].

In 2021, M. Yaegashi et al. presented a similar case in which prostate cancer metastases were found in lateral lymph nodes following rectal resection with lateral lymph node dissection, despite no evidence of prostate cancer in preoperative diagnostics. Postoperative verification of prostate cancer led to hormonal therapy. The study highlighted the use of multispiral computed

tomography (rather than MRI) for rectal cancer staging. The authors suggested that prostate cancer should be suspected in patients with rectal cancer and suspicious pelvic lymph nodes [7].

For rectal cancer, lateral lymph node dissection is considered a curative surgery that improves long-term outcomes [24]. In contrast, pelvic lymphadenectomy for prostate cancer serves primarily as a diagnostic and staging procedure [25]. Identifying prostate cancer metastases in lateral lymph nodes during rectal cancer surgery in patients with synchronous rectal and prostatic carcinomas is classified as stage IV disease, negating the need for radical prostatectomy.

It is essential to distinguish between lateral lymph node dissection performed by colorectal surgeons and pelvic lymphadenectomy performed by oncological urologists. Lateral lymph node dissection for rectal cancer involves a more extensive dissection, including the internal iliac lymph nodes (263P and D), obturator lymph nodes (283), common iliac lymph nodes (273), external iliac lymph nodes (293), medial and lateral sacral lymph nodes (260 and 270), and lymph nodes at the aortic bifurcation (280), if necessary [26]. In contrast, pelvic lymphadenectomy for prostate cancer generally excludes the internal iliac artery region and the fatty tissue containing lymphatics between the internal iliac artery and the pelvic plexus [27].

Colorectal surgeons performing lateral lymph node dissection for rectal cancer have the advantage of addressing both potential lymphatic spread basins for rectal and prostatic carcinomas. Consequently, the presence of prostate cancer could serve as an additional factor favoring lateral

lymph node dissection in rectal cancer patients, complementing existing prognostic tools for assessing lateral lymph node involvement.

This study has several limitations. First, the retrospective nature of the research precluded a detailed analysis of the postoperative period following prostate cancer treatment and limited the availability of histological grades (Gleason scores) in the metachronous group. Second, the rarity of synchronous rectal and prostate cancers resulted in a small sample size, which precluded reliable statistical analysis.

Despite these limitations, our findings, combined with a review of the literature, allow us to draw preliminary conclusions that could serve as a foundation for future research.

Conclusion

The incidence of multiple primary colorectal and prostate cancer has been arising in recent years. Despite the improvement of diagnostics, oncologists should be alert to the potential presence of synchronous and metachronous cancers of the colon and prostate, emphasizing the importance of adequate screening tests. In cases of synchronous colon and prostate cancers, surgical treatment of colorectal cancer should be prioritized as the first step. History of surgical treatment for one of these malignancies is not a contraindication for the use of minimally invasive techniques. However, the choice of surgical approach should be rational and individualized. Additionally, the presence of prostate cancer may serve as an additional indication for performing lateral lymph node dissection in patients with synchronous rectal cancer.

References / Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Sidiqi B.U., Nosrati J.D., Wu V., Kobritz M., La Gamma N., Whelan R.L., et al. The prevalence and management of synchronous prostate and rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;117(2):e339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2398
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):640–60. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. Practical recommendations of RUSSCO, part 1. *Malignant tumours.* 2023;13(3s2):640–60. (In Russ.).] DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
4. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., An Y., Barocas D., Bitting R., et al. Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(10):1067–96. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050
5. Celentano G., Creta M., Napolitano L., Abate M., La Rocca R., Capece M., et al. Prostate cancer diagnosis, treatment and outcomes in patients with previous or synchronous colorectal cancer: A systematic review of published evidence. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6):1475. DOI: 10.3390/diagnostics12061475
6. Lavan N.A., Kavanagh D.O., Martin J., Small C., Joyce M.R., Faul C.M., et al. The curative management of synchronous rectal and prostate cancer. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150292. DOI: 10.1259/bjr.20150292
7. Yaegashi M., Otsuka K., Nakamura Y., Hatanaka T., Takashimizu K., Sasaki A. Advanced synchronous rectal and prostate cancers diagnosed by lateral lymph node dissection: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;88:106494. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106494
8. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневецкий В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2015;6:93–102. [Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A. Multiple primary neoplasms (literature review). *Medical Visualization.* 2015;6:93–102. (In Russ.).]

9. Kavanagh D.O., Quinlan D.M., Armstrong J.G., Hyland J.M., O'Connell P.R., Winter D.C. Management of synchronous rectal and prostate cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(11):1501–8. DOI: 10.1007/s00384-012-1465-z
10. Sharp H.J., Swanson D.A., Pugh T.J., Zhang M., Phan J., Kudchadker R., et al. Screening colonoscopy before prostate cancer treatment can detect colorectal cancers in asymptomatic patients and reduce the rate of complications after brachytherapy. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(3):e7–13. DOI: 10.1016/j.prro.2011.11.010
11. Jacobs C.D., Trotter J., Palta M., Moravan M.J., Wu Y., Willett C.G., et al. Multi-institutional analysis of synchronous prostate and rectosigmoid cancers. *Front Oncol.* 2020;10:345. DOI: 10.3389/fonc.2020.00345
12. Sturludóttir M., Martling A., Carlsson S., Blomqvist L. Synchronous rectal and prostate cancer — the impact of MRI on incidence and imaging findings. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):563–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.12.030
13. Terris M.K., Wren S.M. Results of a screening program for prostate cancer in patients scheduled for abdominoperineal resection for colorectal pathologic findings. *Urology.* 2001;57(5):943–5. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)00943-8
14. Lakkis Z., Vernerey D., Mege D., Faucheron J.L., Panis Y., Tuech J.J., et al. Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy. *Br J Surg.* 2019;106(8):1087–98. DOI: 10.1002/bjs.11176
15. Tomminen T., Huhtala H., Kotaluoto S., Veitonmäki T., Wirta E.V., Hyöty M. Surgical and oncological results after rectal resections with or without previous treatment for prostate cancer. *Front Surg.* 2024;11:1298865. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1298865
16. Liu Z., Li D., Chen Y. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy after radical resection of pT1-pT2 rectal cancer: A report of thirty cases. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017;12(1):68–74. DOI: 10.5114/wiitm.2017.66475
17. Luciani L.G., Mattevi D., Puglisi M., Processali T., Anceschi U., Lauro E., et al. Robotic-assisted radical prostatectomy following colorectal surgery: A user's guide. *J Robot Surg.* 2022;16(1):189–92. DOI: 10.1007/s11701-021-01228-1
18. Klee L.W., Grmoljez P. Combined radical retropubic prostatectomy and rectal resection. *Urology.* 1999;54(4):679–81. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00201-0
19. Lin C., Jin K., Hua H., Lin J., Zheng S., Teng L. Synchronous primary carcinomas of the rectum and prostate: Report of three cases. *Oncol Lett.* 2011;2(5):817–9. DOI: 10.3892/ol.2011.323
20. Gys B., Fransis K., Hubens G., Van den Broeck S., Op de Beeck B., Komen N. Simultaneous laparoscopic proctocolectomy (TaTME) and robot-assisted radical prostatectomy for synchronous rectal and prostate cancer. *Acta Chir Belg.* 2019;119(1):47–51. DOI: 10.1080/00015458.2017.1411550
21. Безруков Е.А., Рапопорт Л.М., Морозов А.О., Мартиросян Г.А., Стрижова М.А. Эволюция техники выполнения и роли радикальной простатэктомии. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;3(105):61–7. [Bezrukov E.A., Rapoport L.M., Morozov A.O., Martirosyan G.A., Strizhova M.A. Evolution of the technique of implementation and role of radical prostatectomy. *Siberian Medical Review.* 2017;3(105):61–7. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-3-61-67
22. Царьков П.В., Бабаджанян А.Р., Тулина И.А., Хусаинов А.Р., Сидорова Л.В., Лукьянов А.М. Факторы риска поражения латеральных тазовых лимфоузлов при раке прямой кишки. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* 2021;16(1):57–61. [Tsarkov P.V., Babajanyan A.R., Tulina I.A., Khusainov A.R., Sidorova L.V., Lukyanov A.M. Risk factors for lateral pelvic lymph nodes damaging. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2021;16(1):57–61. (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.97.93.010
23. Ishikawa T., Homma S., Nishikawa M., Nakamoto H., Yokoyama R., Taketomi A. Laparoscopic abdominoperineal resection with lateral lymph node dissection for advanced rectal and prostate cancer with synchronous lateral lymph node metastases. *Asian J Endosc Surg.* 2019;12(1):118–21. DOI: 10.1111/ases.12598
24. Sugihara K., Kobayashi H., Kato T., Mori T., Mochizuki H., Kameoka S., et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1663–72. DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z
25. Joniau S., Van den Bergh L., Lerut E., Deroose C.M., Haustermans K., Oyen R., et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63(3):450–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.057
26. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal, appendiceal, and anal carcinoma: The 3d English edition [secondary publication]. *J Anus Rectum Colon.* 2019;3(4):175–95. DOI: 10.23922/jarc.2019-018
27. Porpiglia F., De Luca S., Bertolo R., Passera R., Mele F., Manfredi M., et al. Robot-assisted extended pelvic lymph nodes dissection for prostate cancer: Personal surgical technique and outcomes. *Int Braz J Urol.* 2015;41(6):1209–19. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0055

Information about the authors

Ivan S. Ignatov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Oncologist at the Department of Oncologic Coloproctology, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ignatov.mac93@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>

Vladimir V. Balaban — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Coloproctology, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Сведения об авторах

Игнатов Иван Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-онколог, колопроктолог отделения онкологической колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ignatov.mac93@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>

Балабан Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Eugene A. Bezrukov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology No. 1, Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bezrukov_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Anna V. Nikishina* — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: anna.nikishina.15@bk.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-9235>

Mingze He — Postgraduate, Institute of Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: hemingze97@gmail.com;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-4713>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Безруков Евгений Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий урологическим отделением № 1 Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: bezrukov_e_a@staff.sechenov.ru;
119992, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Никишина Анна Вячеславовна* — студентка 4-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: anna.nikishina.15@bk.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-9235>

Минцэ Хэ — аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: hemingze97@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-4713>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Submitted: 01.10.2024 Accepted: 18.11.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 01.10.2024 Принята: 18.11.2024 Опубликовано: 30.12.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Возможности профилактики осложнений в хирургии кишечных стом

В.С. Грошилин^{1*}, В.Д. Кузнецов¹, Д.В. Кузнецов², А.А. Погосян³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ГБУ РО «Центральная районная больница» в Неклиновском районе, с. Покровское, Неклиновский р-н, Ростовская область, Российская Федерация

³ ГБУ РО «Городская больница № 6», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель исследования: снизить количество параколомических осложнений и улучшить качество жизни стомированных больных за счет обоснования применения комплексного подхода к наложению одностольной колостомы, включающего дооперационную разметку, учет вариантов строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, а также индивидуальных характеристик васкуляризации и топографии участка кишки, подлежащего стомированию.

Материалы и методы. В целях подтверждения эффективности предложенного алгоритма проведен анализ 52 клинических наблюдений пациентов, перенесших операции, сопровождающиеся формированием одностольной конечной колостомы, составивших две клинические группы. В первой группе (25 пациентов) был применен разработанный лечебно-диагностический алгоритм, включавший рациональный выбор места локализации колостомы, учет индивидуальных характеристик строения передней брюшной стенки, качества васкуляризации стомируемой кишки, терминального отдела ее брыжейки, длины и топографии конечного участка. Во второй группе (27 пациентов) выполнялось стомирование с использованием традиционных приемов, без учета особенностей.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о возможности снижения количества ранних (I группа — 16 %, II группа — 40,7 %; $p < 0,05$) и поздних (I группа — 8 %, II группа — 29,6 %; $p < 0,05$) парастомальных осложнений, уменьшения числа повторных оперативных вмешательств (3 случая рестомирования в раннем послеоперационном периоде во II группе и отсутствие показаний для повторных вмешательств в I группе) за счет применения разработанного персонализированного алгоритма. Стандартизированная оценка психологического (I группа — 33,24, II группа — 53,41) и физического (I группа — 32,46, II группа — 54,78) компонента здоровья по результатам опросника SF-36 подтвердила преимущества предложенной тактики и лечебно-диагностического алгоритма в I группе. Средний койко-день также был меньшим у пациентов первой клинической группы — $12,1 \pm 3,4$ койко-дня (против $16 \pm 4,7$ во II группе).

Выводы. Применение пациентоориентированного комплексного подхода к определению места и способа наложения одностольной колостомы, включающего учет индивидуального строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, а также особенностей васкуляризации и топографии участка кишки, подлежащего стомированию, сопровождается низким числом ранних и поздних параколомических осложнений.

Ключевые слова: одностольная колостома, осложнения кишечных стом, параколомические грыжи, предоперационная маркировка передней брюшной стенки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Грошилин В.С., Кузнецов В.Д., Кузнецов Д.В., Погосян А.А. Возможности профилактики осложнений в хирургии кишечных стом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):67–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-67-75>

Opportunities for Prevention of Complications in Intestinal Stoma Surgery

Vitalii S. Groshilin^{1*}, Vladimir D. Kuznetsov¹, Dmitry V. Kuznetsov², Akop A. Pogosyan³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Central District Hospital in the Neklinovsky district, Pokrovskoye village, Neklinovsky district, Rostov region, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 6, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim: to reduce the number of paracolostomy complications and improve the quality stoma patients' life by justifying the use of a comprehensive approach to the end colostomy, including preoperative marking, taking into account the variants of the structure of the muscular-aponeurotic frame of the anterior abdominal wall, as well as the individual features of vascularity and topography of the intestine section undergoing ostomy surgery.

Materials and methods. To confirm the effectiveness of the proposed algorithm, an analysis of 52 clinical observations in patients who underwent surgeries with the formation of an end colostomy was carried out, which made up two clinical groups. In group 1 ($n = 25$) the developed therapeutic and diagnostic algorithm was applied, which included a rational choice of the colostomy localization site, taking into account individual features of the anterior abdominal wall structure, the quality of vascularity of the ostomy intestine, the terminal portion of its mesentery, the length and topography of the end section. Group 2 of patients ($n = 27$) underwent ostomy creation surgery using traditional techniques, without considering individual features.

Results. The obtained results indicate the possibility of reducing the number of early (group 1 — 16 %, group 2 — 40.7 %; $p < 0.05$) and late (group 1 — 8 %, group 2 — 29.6 %; $p < 0.05$) paracolostomy complications, decreasing the number of repeated surgical interventions (three cases of re-creation of the stoma in the early postoperative period in group 2 and no indication for repeated interventions in group 1) and improving the quality of life in stoma patients through the application of the developed personalized algorithm. The assessment of the psychological (group 1 — 33.24, group 2 — 53.41) and physical (group 1 — 32.46, group 2 — 54.78) components of health based on the results of the SF-36 survey confirmed the advantages of the proposed tactics and therapeutic and diagnostic algorithm in group 1. The average number of hospital-stay days was also less in patients of clinical group 1 — 12.1 ± 3.4 days vs. 16 ± 4.7 in group 2.

Conclusions. The use of patient-centered complex approach to determining the place and method of formation of an end colostomy, which includes taking into account the individual structure of the muscular-aponeurotic frame of the anterior abdominal wall, and the peculiarities of vascularity and topography of the intestine section undergoing ostomy surgery, is accompanied by a low number of early and late paracolostomy complications.

Keywords: end colostomy, intestinal stoma complications, paracolostomy hernias, preoperative markings on the anterior abdominal wall

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

For citation: Groshilin V.S., Kuznetsov V.D., Kuznetsov D.V., Pogosyan A.A. Opportunities for Prevention of Complications in Intestinal Stoma Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):67–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-67-75>

Введение

Количество оперативных вмешательств, выполняемых по поводу хирургической патологии толстой кишки и завершающихся вынужденным формированием одностольной концевой колостомы, не имеет тенденции к снижению как в неотложной хирургии, так и при плановых вмешательствах. Удельный вес послеоперационных осложнений при наложении концевых стом, вне зависимости от исходного диагноза, достигает тревожных показателей, варьируя в пределах 13–40 % [1].

Параколостомические осложнения, в числе которых параколостомические грыжи, выпадение, ущемление стомированного участка кишки, ректракция стомы, кровотечение и некроз с последующим развитием стриктуры терминального участка колостомы, являются значимой причиной инвалидизации, снижения уровня социальных функций и ухудшения качества жизни пациентов [2, 3]. Развитие осложнений в большинстве случаев связано либо с техническими и тактическими погрешностями во время формирования колостомы, включая иррациональный выбор места ее локализации, либо с отсутствием четких критериев выбора техники наложения колостомы без дооперационной разметки передней брюшной стенки [4]. Предоперационная маркировка зоны расположения стомы, согласно клиническим рекомендациям, должна проводиться всем пациентам, подлежащим наложению стомы [5, 6]. Однако зачастую выбор

локализации основывается исключительно на данных субъективного физикального осмотра и предпочтениях хирурга без учета индивидуальных характеристик пациентов, что влечет за собой повышение риска развития перистомальных осложнений. Особенно важны определение месторасположения колостомы, объективизация критериев выбора технологии стомирования и обоснования использования отдельных технических приемов (мобилизации кишки, формирования «тоннеля» в передней брюшной стенке и проведения в нем стомируемого участка). Это особенно актуально при наложении стом у пациентов с повышенной вероятностью развития осложнений, к которым относятся больные с высоким индексом массы тела, а также пациенты, ранее перенесшие несколько оперативных вмешательств на органах брюшной полости [7, 8].

Цель исследования

Снизить количество параколостомических осложнений и улучшить качество жизни стомированных больных за счет обоснования применения комплексного подхода к наложению одностольной колостомы, включающего дооперационную разметку, учет вариантов строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, а также индивидуальных характеристик васкуляризации и топографии участка кишки, подлежащего стомированию.

Материалы и методы

В хирургическом центре клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России был проведен анализ 52 клинических наблюдений пациентов, перенесших операции, сопровождающиеся формированием одностольной концевой колостомы. Оперативные вмешательства выполнялись по поводу злокачественных новообразований толстой кишки ($n = 19$), обструктивной толстокишечной непроходимости ($n = 12$), осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника ($n = 14$), последствий травм живота с повреждением толстой кишки и ее брыжейки ($n = 7$).

Всем пациентам на предоперационном этапе выполнены общеклинические анализы крови и мочи, коагулограмма, определялись биохимические показатели крови, группа крови и резус-фактор. Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывался по формуле Я.Я. Кальф-Калифа [9].

Дизайн проспективного исследования включал изучение результатов в двух сопоставимых группах клинических наблюдений. В первой группе (основной), состоявшей из 25 пациентов, был применен разработанный лечебно-диагностический алгоритм, включавший рациональный выбор места локализации колостомы, учет индивидуальных характеристик строения передней брюшной стенки, качества васкуляризации стомируемой кишки, терминального отдела ее брыжейки, длины и топографии концевой участка.

Для учета особенностей анатомического строения передней брюшной стенки (определения расположения и толщины прямых мышц живота и питающих артерий, таких как *aa. epigastrica superior*, *epigastrica inferior* и *thoracica interna* и их питающие ветви) у пациентов первой клинической группы с целью получения достоверных показателей и оценки индивидуальных различий выполняли

ультрасонографическое исследование послойного строения передней брюшной стенки (рис. 1).

На основании ультрасонографического исследования мягких тканей с оценкой строения и васкуляризации мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки была проведена предоперационная маркировка места локализации колостомы. Разметка выполнялась несмываемым маркером в различных положениях больного (стоя, сидя, лежа) с учетом антропометрических данных и индивидуальных характеристик пациента (послеоперационные рубцы, кожно-жировые складки, предпочтение больного в ношении пояса/ремня) и, обязательно, в прямом визуальном доступе предполагаемого места стомирования для самого больного.

Ко второй группе (контрольной) отнесены 27 пациентов, у которых наложение колостомы проводилось с использованием традиционных приемов, без учета особенностей строения передней брюшной стенки, а также без оценки вариантов положения и васкуляризации кишки.

Стомирование у всех пациентов, вошедших в исследование, выполнялось забрюшинно, при этом канал для стомы создавали между париетальной оболочкой брюшины и мышечно-апоневротическим слоем передней брюшной стенки. Участок кожи в месте выведения кожи иссекали циркулярно, соответственно диаметру участка кишки, подлежащего стомированию. Последующее разделение подкожной клетчатки осуществлялось как острым, так и тупым путем, с последующим рассечением апоневроза прямой мышцы живота и дальнейшим разведением по ходу мышечных волокон для создания забрюшинного канала.

Послеоперационное наблюдение проводилось ежедневно в период нахождения пациентов в стационаре, с последующими визитами

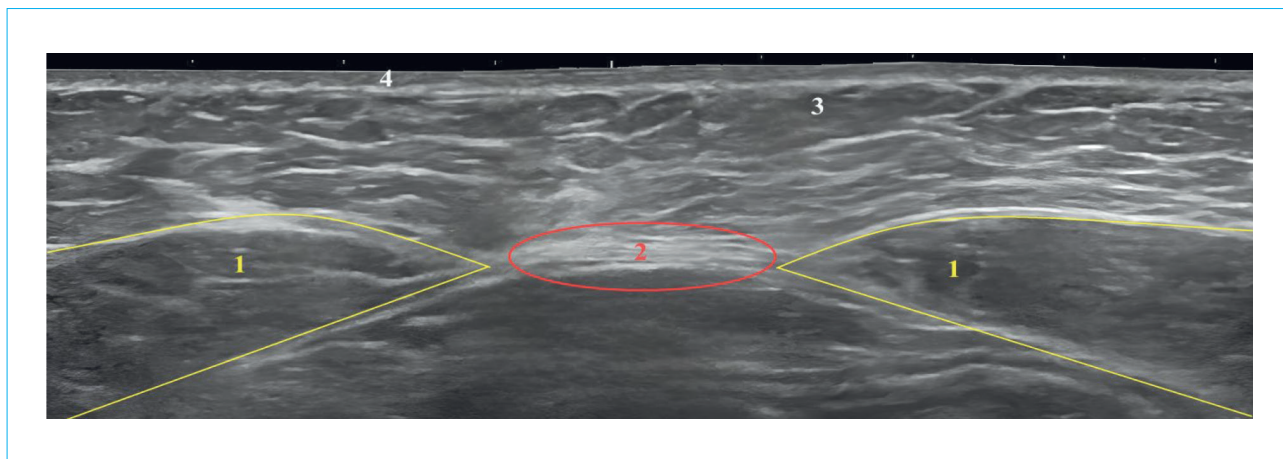


Рисунок 1. Строение передней брюшной стенки по ультрасонографии: 1 — передние прямые мышцы живота, 2 — белая линия, 3 — подкожная жировая клетчатка, 4 — кожа

Figure 1. Structure of the anterior abdominal wall at ultrasonography: 1 — anterior rectus abdominis muscles, 2 — linea alba, 3 — subcutaneous adipose tissue, 4 — skin

для амбулаторного осмотра через 1, 3, 6 и 12 месяцев после наложения колостомы.

Контрольное обследование через 3 и 12 месяцев, помимо прочего, включало объективный осмотр и колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мягких тканей передней брюшной стенки. Кроме того, перед госпитализацией и через 6 месяцев после оперативного вмешательства проведена оценка качества жизни пациентов с использованием стандартизированного русифицированного опросника SF-36. Данный опросник выбран как наиболее объективный неспецифический способ оценки качества жизни пациента. Он включает 36 пунктов, сгруппированных в восемь базовых шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы трактуются следующим образом: чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше результат по избранной шкале.

Работа выполнена с соблюдением этических норм и правил проведения медицинских исследований. Получено разрешение локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 14/23 от 14.09.2023).

Статистическая обработка результатов клинического исследования проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и адаптированного пакета компьютерной программы IBM SPSS версии «Statistic 25.0» (StatSoft Inc., США). Результаты лечения оценивались по количественным и качественным признакам.

Результаты

Несмотря на соблюдение в обеих группах основополагающих принципов формирования колостомы и оценки жизнеспособности стомируемой кишки, парастомальных осложнений избежать не удалось. Полученные в послеоперационном периоде результаты представлены в таблице 1. Развитие ранних параколостомических осложнений зафиксировано в 14 наблюдениях, из них

в 10 случаях — у пациентов контрольной группы, которым были применены традиционные методики без индивидуального обоснования использованных техник колостомии и без маркировки передней брюшной стенки. Представленные результаты подтверждают возможность эффективного снижения числа параколостомических осложнений и влияния на течение послеоперационного периода за счет индивидуального обоснования выбора техники и места расположения стомы.

Очаговый некроз стенки стомированной кишки на фоне ишемии был обнаружен у 1 (4 %) пациента в I группе, а также у 3 (11,1 %) пациентов во II группе (рис. 2). В I группе ишемия участка кишки была связана с травматизацией краевого сосуда, питающего сегмент кишки (за недельный период достигнута демаркация некротизированного участка с нивелированием угрозы прорезывания швов и ретракции стомы). Во II группе у трех пациентов недостаток кровоснабжения колостомы связан, помимо исходной ишемии, со сдавлением кишки в «тоннеле» в тканях передней брюшной стенки вследствие иррационального выбора локализации розетки колостомы, сделанного без учета индивидуальных анатомических характеристик строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки.

Ретракция стомы наблюдалась у 2 (7,4 %) пациентов во II группе и была связана с натяжением стомированного отрезка кишки (ввиду ошибок оценки необходимой длины внебрюшинного канала), толщиной передней брюшной стенки и повышением внутрибрюшного давления. Необходимо отметить, что в обоих случаях индекс массы тела пациентов был больше 30 кг/м², поэтому можно предположить, что из-за выраженного подкожного жирового слоя имели место дефицит длины выводимой кишки и, как следствие, осевое натяжение стомы, приведшее к ее ретракции [10].

Нагноение линии швов с их прорезыванием развилось у 3 (12 %) пациентов в I группе и у 4 (14,8 %) пациентов во II группе.

Рестомирование вследствие развития осложнений в раннем послеоперационном периоде потребовалось 3 (11,1 %) пациентам контрольной группы, в основной группе операций по «перекладыванию»

Таблица 1. Ранние послеоперационные осложнения

Table 1. Early postoperative complications

Осложнение <i>Complication</i>	I группа / <i>Group 1</i> (<i>n</i> = 25)	II группа / <i>Group 2</i> (<i>n</i> = 27)
Некроз стомы / <i>Necrosis of the stoma</i>	1 (4 %)	3 (11,1 %)
Кровотечение / <i>Bleeding</i>	—	1 (3,7 %)
Ретракция стомы / <i>Retraction of the stoma</i>	—	2 (7,4 %)
Нагноение по линии швов / <i>Suppuration along the suture line</i>	3 (12 %)	4 (14,8 %)
Парастомальный абсцесс / <i>Parastomal abscess</i>	—	2 (7,4 %)
Всего / <i>Total (p < 0,05)</i>	4 (16 %)	12 (40,7 %)



Рисунок 2. Последствия прорезывания швов и вворачивания стомированного участка кишки (вследствие чрезмерного натяжения и ретракции) с нагноением и очаговым некрозом кожи и подкожной клетчатки у пациентов II группы

Figure 2. Consequences of cutting out sutures and inversion of the stoma section of the intestine (due to excessive tension and retraction) with suppuration and focal necrosis of the skin and subcutaneous tissue in patients of group 2

наложенной ранее концевой стомы (при развитии осложнений) удалось избежать.

По суммарной частоте ранних осложнений группы различаются статистически значимо ($p < 0,05$) с большим количеством осложнений во II группе (44,4 %) по сравнению с I группой (16 %). Учитывая небольшой объем выборок, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, но выявленные различия в частоте осложнений заслуживают внимания и дальнейшего изучения.

Поздние параколостомические осложнения за период амбулаторного мониторинга продолжительностью в 1 год развились у 10 больных (табл. 2), из которых в 7 случаях были использованы общепринятые методы без применения индивидуального подхода к выбору места и способа формирования стомы (II группа).

Рубцовые стриктуры вплоть до стеноза розетки стомы на уровне кожи зафиксированы у 2 (7,4 %) пациентов II группы, в наблюдениях, когда, помимо прорезывания швов, в послеоперационном

периоде имели место локальные гнойно-воспалительные осложнения в зоне швов с последующим заживлением вторичным натяжением и рубцеванием мягких тканей, а также нарушением эвакуации из кишки.

Выпадение стомированного участка констатировали в трех случаях: 1 (4 %) пациент в I группе и 2 (7,4 %) пациента во II группе, что расценено как следствие повышения внутрибрюшного давления при «слабости» апоневротических краев разреза передней брюшной стенки. В рамках исследования также описаны также вариабельные топографо-анатомические и функциональные особенности мышечных, фасциальных и апоневротических структур различных зон передней брюшной стенки, а также их возможность удержания повышенного внутрибрюшного давления при выполнении физических нагрузок. Избыточные нагрузки на мышцы брюшного пресса и тазового дна (особенно при стремительном подъеме тяжестей) в повседневной жизни стомированных пациентов можно

Таблица 2. Отсроченные послеоперационные осложнения
Table 2. Late postoperative complications

Осложнение <i>Complication</i>	I группа / <i>Group 1</i> (<i>n</i> = 25)	II группа / <i>Group 2</i> (<i>n</i> = 27)
Стриктура / <i>Stricture</i>	—	2 (7,4 %)
Эвагинация / <i>Evagination</i>	1 (4 %)	1 (3,7 %)
Параколостомическая грыжа / <i>Parastomal hernia</i>	1 (4 %)	3 (11,1 %)
Парастомальные свищи / <i>Parastomal fistulas</i>	—	2 (7,4 %)
Всего / <i>Total</i> ($p < 0,05$)	2 (8 %)	8 (29,6 %)

расценить как важнейший предрасполагающий фактор в развитии поздних осложнений, в первую очередь парастомальных грыж.

Параколотомические грыжи в первый год после операции развились у 3 (11,1 %) пациентов II группы в возрасте от 55 до 70 лет и у 1 (4 %) пациентки I группы в возрастной категории старше 70 лет, что связано с возрастными дегенеративно-дистрофическими процессами и гипотонией в тканях передней брюшной стенки. Выполнение УЗИ передней брюшной стенки на предоперационном этапе позволило выявить значимые для техники колостомии особенности строения ее мышечно-апоневротического каркаса, такие как толщина и ширина прямых мышц живота, дефекты передней брюшной стенки пациента, максимальная и минимальная толщина подкожно-жирового слоя, его мобильность относительно мышц передней брюшной стенки при перемещении положения тела пациента. На основе полученных результатов физикального осмотра и ультразвуковой визуализации на поверхности передней брюшной стенки пациента стойким маркером наносилась окончательная предоперационная разметка локализации выведения кишечной стомы.

Для общего количества отсроченных осложнений статистически значимые результаты достоверно выше ($p < 0,05$) во II группе (29,6 %) по сравнению с I группой (8 %). Ввиду малой выборки, учитывая явно обнадеживающие результаты, требуется выполнение дополнительного набора пациентов для проведения статистического анализа.

Особенно важными и достоверно значимыми предикторами развития инфильтративно-воспалительных и нагноительных осложнений оказались такие рутинные характеристики, как подъем температуры тела на 5-е сутки после операции и позже, а также стабильно сохраняющийся в течение

3 суток и более сдвиг лейкоцитарной формулы влево (рис. 3). Отклонения в общем анализе крови были тождественны с нормализацией уровня лейкоцитарного индекса интоксикации, отражавшего количественный рост нейтрофилов по отношению к другим клеткам лейкоцитарной формулы. Данная методика позволила объективизировать степень тяжести состояния больных, а также оценить течение воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных процессов. Сводные характеристики показателей лейкоцитарной формулы приведены в таблице 3.

В I группе клинических наблюдений на 5-е сутки после оперативного вмешательства демонстрируется снижение уровня лейкоцитов, ликвидация более чем в 80 % наблюдений палочкоядерного сдвига, снижение средних значений лейкоцитарного индекса интоксикации в данной группе до 1,6 (то есть до уровня нормы).

При оценке динамики общего анализа крови во II группе клинических наблюдений так же четко прослеживается тенденция к стойкой нормализации показателей. Однако можно констатировать, что в этой группе она более медленна, а отклонения средних значений от нормы свидетельствуют о большей вариабельности лейкоцитарного индекса интоксикации на 5-е сутки, который составил 2,1, что может быть как признаком выявленной выраженной воспалительной реакции, так и проявлением уже развившихся гнойно-септических изменений с деструкцией тканей перистомальной области и даже стомированного участка (нагноение линии швов, очаговый некроз стенки кишки).

Проведенная с помощью опросника SF-36 оценка качества жизни стомированных пациентов подтвердила преимущества предложенной тактики и лечебно-диагностического алгоритма в I группе и позволила получить комплексную

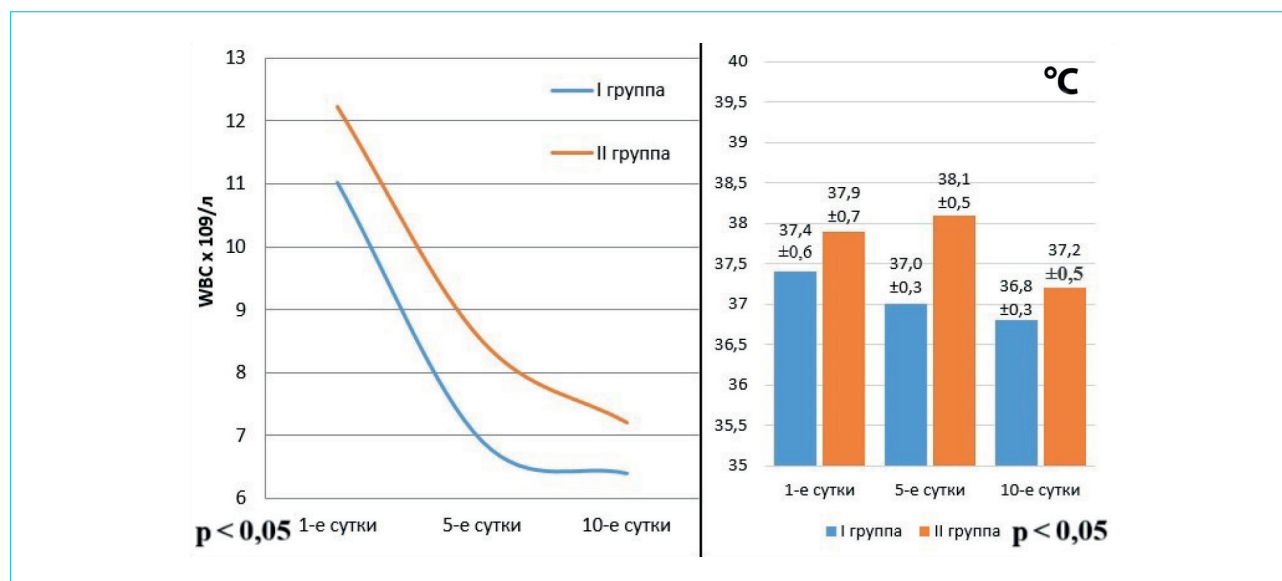


Рисунок 3. Динамика послеоперационного лейкоцитоза и температурной реакции в послеоперационный период

Figure 3. Dynamics of postoperative leukocytosis and temperature reaction in the postoperative period

Таблица 3. Динамика изменения результатов лейкоцитарной формулы
Table 3. Dynamics of changes in the results of the leukocyte formula

Показатель <i>Parameter</i>	Сроки после оперативного вмешательства / <i>Time after surgery</i>					
	1-е сутки / <i>Day 1</i>			5-е сутки / <i>Day 5</i>		
	I группа <i>Group 1</i>	II группа <i>Group 2</i>	<i>p</i>	I группа <i>Group 1</i>	II группа <i>Group 2</i>	<i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>WBC, $\times 10^9/L$</i>	11,02	12,23	< 0,05	6,91	8,5	< 0,05
Из них / <i>Of these:</i>						
Палочкоядерные, % <i>Band, %</i>	10,1	11,7	< 0,05	4,2	6,2	< 0,05
Сегментоядерные, % <i>Segmented, %</i>	57,12	56,97	< 0,05	61,1	59,74	< 0,05
Базофилы, % <i>Basophils, %</i>	0,48	0,4	< 0,05	0,41	0,49	< 0,05
Эозинофилы, % <i>Eosinophils, %</i>	1,81	1,78	< 0,05	1,41	1,52	< 0,05
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	17,84	16,54	< 0,05	22,31	18,76	< 0,05
Моноциты, % <i>Monocytes, %</i>	10,72	9,46	< 0,05	10,06	9,57	< 0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации <i>Leukocyte intoxication index</i>	2,1	2,7	< 0,05	1,6	2,2	< 0,05

многофакторную палитру уровней психического, физического и эмоционального благополучия пациентов, что особенно важно для поддержки социального статуса стомированных пациентов. Пациентоориентированный подход в наложении колостомы позволил добиться более высоких показателей оценки качества жизни у пациентов I группы (рис. 4).

Использованный в основной группе алгоритм обследования пациентов на предоперационном

этапе в совокупности с обоснованием рациональных технических приемов при колостомии позволил добиться меньших сроков стационарного лечения в сравнении с контрольной группой. В I группе средняя длительность пребывания пациента в лечебном учреждении составила $12,1 \pm 3,4$ койко-дня, во II группе — $16 \pm 4,7$ койко-дня. Эти показатели обусловлены значительным процентом наблюдений с осложненным течением послеоперационного периода, что привело к удлинению

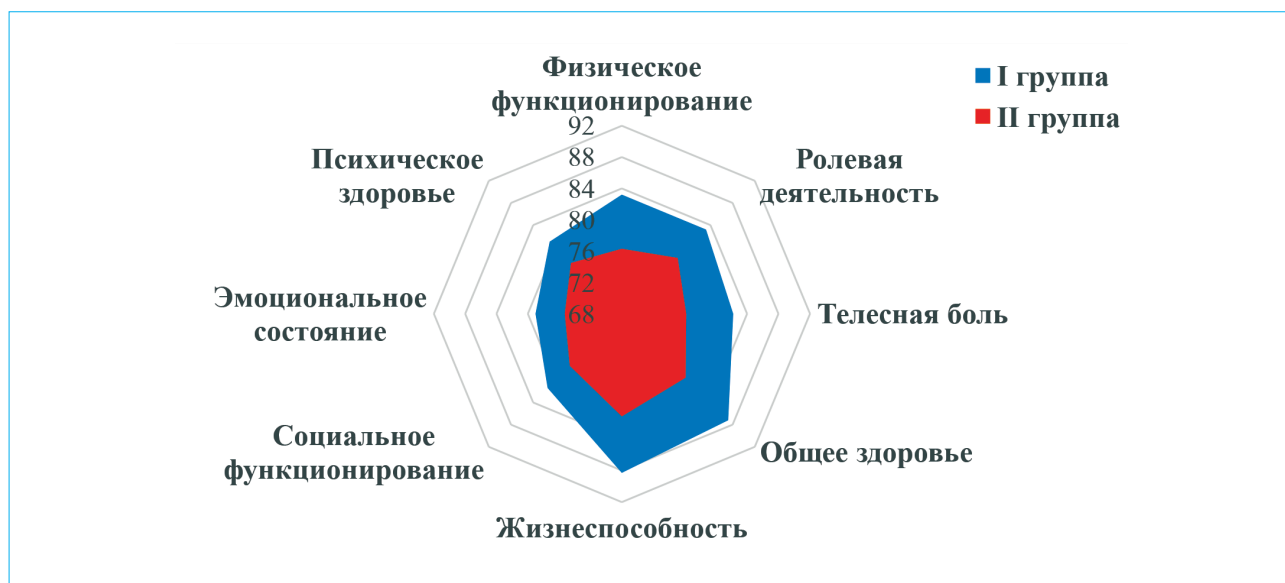


Рисунок 4. Послеоперационная оценка качества жизни по шкале SF-36 ($p < 0,05$)

Figure 4. Postoperative assessment of quality of life according to the SF-36 scale ($p < 0.05$)

сроков стационарного лечения. Так, при развитии осложнений у 16 % больных в I группе койко-день составил в среднем $14,8 \pm 2,8$, а во II группе — $20,7 \pm 3,3$ койко-дня.

Выводы

Применение пациентоориентированного комплексного подхода к определению места и способа наложения одноствольной колостомы, включающего

учет индивидуального строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, а также особенностей васкуляризации и топографии участка кишки, подлежащего стомированию, сопровождается низким числом ранних и поздних параколостомических осложнений. Предложенная технология перспективна в аспекте возможности снижения числа параколостомальных осложнений, а ее результаты требуют дальнейшего исследования.

Литература / References

1. Ачкасов С.И. Кишечные стомы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Achkasov S.I. Intestinal stomas: A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. (In Russ.)]
2. Абдиев А.Ш., Ормонов М.К., Сопиев А.А., Аланбаев А.А., Бигишиев М.К. Особенности хирургического лечения парастомальных грыж. *Евразийский журнал здравоохранения*. 2023;2(2):84–93. [Abdiev A.Sh., Ormonov M.K., Sopiye A.A., Alanbaev A.A., Bigishiev M.K. Features of surgical treatment of parastomal hernias. *Euroasian Health Journal*. 2023;2(2):84–93. (In Russ.)]. DOI: 10.54890/1694-6405_2023_2_84
3. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Грошилин В.С., Перескоков С.В., Меликова С.Г. Опыт применения механического колоректального анастомоза после передней и низкой передней резекции прямой кишки. *Колонпроктология*. 2017;4:54–9. [Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S., Pereskakov S.V., Melikova S.G. On application of mechanical colorectal anastomosis after anterior resection and low anterior rectal resection. *Koloproktologiya*. 2017;4:54–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-4-54-59
4. Кислицына О.Н., Топузов Р.Э., Ерохина Е.А., Бобраков М.А., Ариба Э.А., Садыгова С.Н. и др. Хирургическая реабилитация больных с кишечной стомой. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3S):25–6. [Kislitsyna O.N., Topuzov R.E., Erokhina E.A., Bobrakov M.A., Arshba E.A., Sadygova S.N., et al. Surgical rehabilitation of patients with intestinal stoma. *Problems in Oncology*. 2023;69(3S):25–6. (In Russ.)].
5. Смолькина А.В., Берч Е.Д., Лонская С.К. Осложнения колостом. Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2023. [Smolkina A.V., Birch E.D., Lonskaya S.K. Complications of colostomy. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University, 2023. (In Russ.)].
6. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Shelygin Yu.A. Clinical recommendations. Coloproctology. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].
7. Грошилин В.С., Султанмуратов М.И., Московченко А.Н., Петренко Н.А. Современные аспекты профилактики осложнений после обструктивных резекций дистальных отделов толстой кишки. *Фундаментальные исследования*. 2013;9(1):24–7. [Groshilin V.S., Sultanmuratov M.I., Moskovchenko A.N., Petrenko N.A. Modern aspects of the prevention of complications after obstructive resections of the distal colon. *Fundamental research*. 2013;9(1):24–7. (In Russ.)].
8. Шестаков С.Г., Терешкина С.Ю., Савченкова Д.А. Колостомия. Суть метода и показания к колостомии. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2023;3:286–90. [Shestakov S.G., Tereshkina S.Yu., Savchenkova D.A. Colostomy. The essence of the method and indications for colostomy. *Integrative trends in medicine and education*. 2023;3:286–90. (In Russ.)].
9. Торгунаков А.П. Оценка индекса Кальфа-Калифа. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008;2:73–4. [Torgunakov A.P. Evaluation of the Kalf-Kalif index. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2008;2:73–4. (In Russ.)].
10. Алиев Ф.Ш., Алиев В.Ф., Алиев Р.Ф. Хирургическая реабилитация колостомированных пациентов: проблемы и пути решения (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2022;23(3(111)):168–72. [Aliyev F.S., Aliyev V.F., Aliyev R.F. Surgical rehabilitation of colostomy patients: Problems and solutions (review). *Medical science and education of Ural*. 2022;23(3(111)):168–72. (In Russ.)]. DOI: 10.36361/18148999_2022_23_3_168

Сведения об авторах

Грошилин Виталий Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: groshilin@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Кузнецов Владимир Дмитриевич — врач-хирург, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dv_kuz@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-4357>

Information about the authors

Vitalii S. Groshilin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 2, Rostov State Medical University.
Contact information: groshilin@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Vladimir D. Kuznetsov — Surgeon, Rostov State Medical University.
Contact information: groshilin@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-4357>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кузнецов Дмитрий Владимирович — главный врач, ГБУ РО «Центральная районная больница» в Неклиновском районе.
Контактная информация: dv02021972@mail.ru;
346830, Ростовская обл., с. Покровское, пер. Парковый, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3060-1674>

Погосян Акоп Александрович — заведующий хирургическим отделением, ГБУ РО «Городская больница № 6».
Контактная информация: a.a.pogosyan@yandex.ru;
344025, Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, 85/38.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2648-7203>

Dmitry V. Kuznetsov — Chief Physician, Central District Hospital in the Neklinovsky district.
Contact information: dv02021972@mail.ru;
346830, Rostov region, Pokrovskoe village, Parkovy lane, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3060-1674>

Akop A. Pogosyan — Head of the Surgical Department, City Clinical Hospital No. 6.
Contact information: a.a.pogosyan@yandex.ru;
344025, Rostov-on-Don, Saryana str., 85/38.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2648-7203>

Поступила: 02.05.2024 Принята: 10.07.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 02.05.2024 Accepted: 10.07.2024 Published: 30.12.2024



Opportunities for Prevention of Complications in Intestinal Stoma Surgery

Vitaliy S. Groshilin^{1*}, Vladimir D. Kuznetsov¹, Dmitry V. Kuznetsov², Akop A. Pogosyan³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Central District Hospital in the Neklinovsky district, Pokrovskoye village, Neklinovsky district, Rostov region, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 6, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim: to reduce the number of paracolostomy complications and improve the quality stoma patients' life by justifying the use of a comprehensive approach to the end colostomy, including preoperative marking, taking into account the variants of the structure of the muscular-aponeurotic frame of the anterior abdominal wall, as well as the individual features of vascularity and topography of the intestine section undergoing ostomy surgery.

Materials and methods. To confirm the effectiveness of the proposed algorithm, an analysis of 52 clinical observations in patients who underwent surgeries with the formation of an end colostomy was carried out, which made up two clinical groups. In group 1 ($n = 25$) the developed therapeutic and diagnostic algorithm was applied, which included a rational choice of the colostomy localization site, taking into account individual features of the anterior abdominal wall structure, the quality of vascularity of the ostomy intestine, the terminal portion of its mesentery, the length and topography of the end section. Group 2 of patients ($n = 27$) underwent ostomy creation surgery using traditional techniques, without considering individual features.

Results. The obtained results indicate the possibility of reducing the number of early (group 1 — 16 %, group 2 — 40.7 %; $p < 0.05$) and late (group 1 — 8 %, group 2 — 29.6 %; $p < 0.05$) paracolostomy complications, decreasing the number of repeated surgical interventions (three cases of re-creation of the stoma in the early postoperative period in group 2 and no indication for repeated interventions in group 1) and improving the quality of life in stoma patients through the application of the developed personalized algorithm. The assessment of the psychological (group 1 — 33.24, group 2 — 53.41) and physical (group 1 — 32.46, group 2 — 54.78) components of health based on the results of the SF-36 survey confirmed the advantages of the proposed tactics and therapeutic and diagnostic algorithm in group 1. The average number of hospital-stay days was also less in patients of clinical group 1 — 12.1 ± 3.4 days vs. 16 ± 4.7 in group 2.

Conclusions. The use of patient-centered complex approach to determining the place and method of formation of an end colostomy, which includes taking into account the individual structure of the muscular-aponeurotic frame of the anterior abdominal wall, and the peculiarities of vascularity and topography of the intestine section undergoing ostomy surgery, is accompanied by a low number of early and late paracolostomy complications.

Keywords: end colostomy, intestinal stoma complications, paracolostomy hernias, preoperative markings on the anterior abdominal wall

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

For citation: Groshilin V.S., Kuznetsov V.D., Kuznetsov D.V., Pogosyan A.A. Opportunities for Prevention of Complications in Intestinal Stoma Surgery. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):67–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-67-75>

Возможности профилактики осложнений в хирургии кишечных стом

В.С. Грошили́н^{1*}, В.Д. Кузнецов¹, Д.В. Кузнецов², А.А. Погосья́н³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ГБУ РО «Центральная районная больница» в Неклиновском районе, с. Покровское, Неклиновский р-н, Ростовская область, Российская Федерация

³ ГБУ РО «Городская больница № 6», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель исследования: снизить количество параколомостомических осложнений и улучшить качество жизни стомированных больных за счет обоснования применения комплексного подхода к наложению одноствольной колостомы, включающего дооперационную разметку, учет вариантов строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, а также индивидуальных характеристик васкуляризации и топографии участка кишки, подлежащего стомированию.

Материалы и методы. В целях подтверждения эффективности предложенного алгоритма проведен анализ 52 клинических наблюдений пациентов, перенесших операции, сопровождающиеся формированием одно-

ствольной концевой колостомы, составивших две клинические группы. В первой группе (25 пациентов) был применен разработанный лечебно-диагностический алгоритм, включавший рациональный выбор места локализации колостомы, учет индивидуальных характеристик строения передней брюшной стенки, качества васкуляризации стомируемой кишки, терминального отдела ее брыжейки, длины и топографии концевой участка. Во второй группе (27 пациентов) выполнялось стомирование с использованием традиционных приемов, без учета особенностей.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о возможности снижения количества ранних (I группа — 16 %, II группа — 40,7 %; $p < 0,05$) и поздних (I группа — 8 %, II группа — 29,6 %; $p < 0,05$) парастомальных осложнений, уменьшения числа повторных оперативных вмешательств (3 случая рестомирования в раннем послеоперационном периоде во II группе и отсутствие показаний для повторных вмешательств в I группе) за счет применения разработанного персонифицированного алгоритма. Стандартизированная оценка психологического (I группа — 33,24, II группа — 53,41) и физического (I группа — 32,46, II группа — 54,78) компонента здоровья по результатам опросника SF-36 подтвердила преимущества предложенной тактики и лечебно-диагностического алгоритма в I группе. Средний койко-день также был меньшим у пациентов первой клинической группы — $12,1 \pm 3,4$ койко-дня (против $16 \pm 4,7$ во II группе).

Выводы. Применение пациентоориентированного комплексного подхода к определению места и способа наложения одноствольной колостомы, включающего учет индивидуального строения мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки, а также особенностей васкуляризации и топографии участка кишки, подлежащего стомированию, сопровождается низким числом ранних и поздних параколостомических осложнений.

Ключевые слова: одноствольная колостома, осложнения кишечных стом, параколостомические грыжи, предоперационная маркировка передней брюшной стенки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Грошилин В.С., Кузнецов В.Д., Кузнецов Д.В., Погосян А.А. Возможности профилактики осложнений в хирургии кишечных стом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):67–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-67-75>

Introduction

The number of operations performed for surgical pathology of the colon and resulting in the necessary formation of the end colostomy does not tend to decrease, both in emergency and elective cases. The proportion of postoperative complications with terminal stomas, regardless of the original diagnosis, reaches alarming levels, ranging from 13 to 40 % [1].

Paracolostomy complications including paracolostomy hernias, prolapse, pinching of the stoma site of the intestine, stoma retraction, bleeding and necrosis, followed by the forming of stricture of the terminal area of the colostomy are a significant reason of disability, reducing social functions and a deterioration of patient's quality of life [2, 3].

The development of complications in most cases is associated either with technical and tactical errors during the formation of the colostomy, including the irrational choice of its location, or with the lack of clear criteria for choosing the technique of applying the colostomy without preoperative marking of the anterior abdominal wall [4]. Preoperative marking of the stoma area according to clinical recommendations should be performed for every patient undergoing stoma [5].

However, the choice of location is often based only on the data of physical examination and the individual preferences of the surgeon without consideration of the individual characteristics of patients, which leads to an increased risk of peristomal complications. It is especially important to determine the location of the colostomy, objectively the criteria for choosing the stoma formation technology and justify the use of certain techniques (mobilization of the intestine, formation of a “tunnel” in the anterior abdominal wall and carrying out the area of the stoma in it). It is especially important when applying stomas in patients with a high probability of complications, which include patients with a high body mass index, and patients who had several surgeries on abdominal organs earlier [7, 8].

Aim of the study

To reduce the number of paracolostomy complications and improve the quality of life in stoma patients by justifying the use of a comprehensive approach to the end colostomy, including preoperative marking, taking into account the variants of the structure of the muscular-aponeurotic skeleton of the anterior abdominal wall, as well as the individual features of vascularity and topography of the intestine section undergoing ostomy surgery.

Materials and methods

An analysis of 52 clinical observations of patients after surgery accompanied by the formation of an end colostomy was conducted at the surgical center of clinic of Rostov State Medical University. Surgeries were performed for colon cancer ($n = 19$), intestinal obstruction ($n = 12$), complicated inflammatory bowel diseases ($n = 14$), consequences of abdominal injuries with damages of colon and its mesentery ($n = 7$).

Complete blood count, urine test, coagulogram, biochemical blood parameters, blood type, and Rh factor were determined for all patients in the preoperative phase. The leukocyte index of intoxication was calculated using the formula of Ya.Ya. Kalf-Kalif [9].

The design of the prospective study included examining the results in two comparable groups of clinical observations. In group 1 (the main group consisted of 25 patients), a developed therapeutic and diagnostic algorithm was applied, which included a rational choice of the colostomy location, individual structure features of anterior abdominal wall, the quality of vascularization of bowel and terminal part of its mesentery, the length and topography of the terminal section.

To take into account the individual characteristics of anatomical structure of the anterior abdominal wall (determining the location and thickness of the rectus abdominis muscles and feeding arteries, such as *aa. epigastrica superior*, *epigastrica inferior* and *thoracica interna* and their feeding branches), ultrasonography of the layered structure of the anterior abdominal wall was performed in patients of group 1 in order to obtain reliable indicators and assess individual differences (Fig. 1).

Based on ultrasonography of soft tissues with evaluation of structure and vascularization of the muscular-aponeurotic frame of the anterior abdominal wall, preoperative marking of the colostomy location was performed. The marking was performed with permanent marker in various positions of the patient (standing, sitting, lying), considering the anthropometric data and individual characteristics of the patient (postoperative scars, skin and fat folds, a patient's preferences in wearing a belt) and, certainly, in direct visual access of the intended place of stoma for patients themselves.

Group 2 (control group) consisted of 27 patients who underwent colostomy using traditional techniques, without considering the individual structural features of the anterior abdominal wall or evaluating the options for position and vascularization of the intestine.

Ostomy for all patients included in the study was performed retroperitoneally, while a stoma channel was created between the parietal membrane of the peritoneum and the muscular-aponeurotic layer of the anterior abdominal wall. The skin area at the stoma site was excised circularly, according to the diameter of the intestinal stoma-to-be area. The following separation of subcutaneous tissue was carried out both acutely and bluntly, followed by dissection of the rectus abdominis aponeurosis and further separation of the muscle fibers along the course to create a retroperitoneal canal.

Postoperative follow-up was performed daily during the patient's stay in the hospital, followed by monitoring visits for outpatient examination 1, 3, 6 and 12 months after the colostomy.

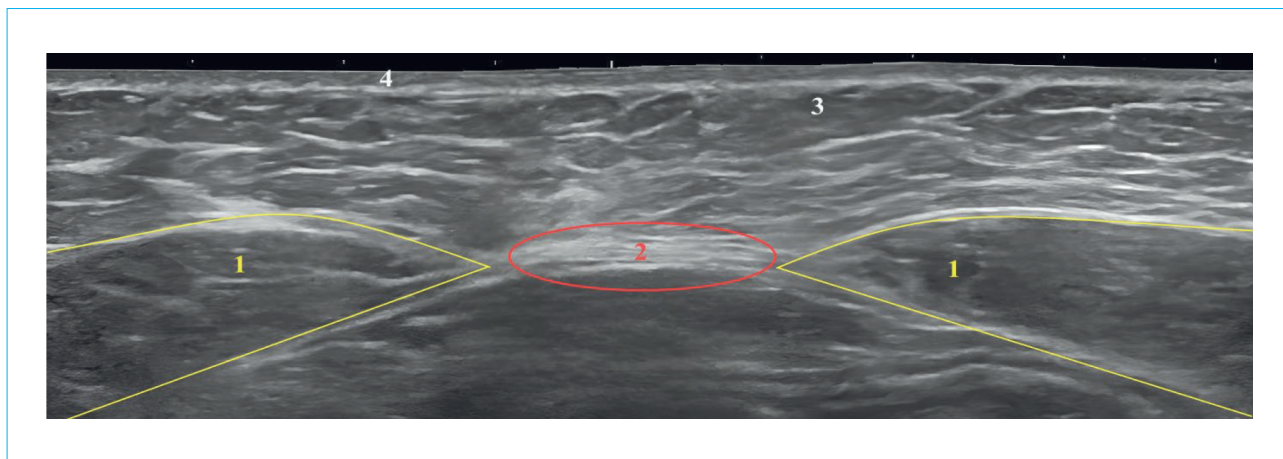


Figure 1. Structure of the anterior abdominal wall at ultrasonography: 1 — anterior rectus abdominis muscles, 2 — linea alba, 3 — subcutaneous adipose tissue, 4 — skin

Рисунок 1. Строение передней брюшной стенки по ультрасонографии: 1 — передние прямые мышцы живота, 2 — белая линия, 3 — подкожная жировая клетчатка, 4 — кожа

The control examination after 3 and 12 months included, among other things, an objective examination and colonoscopy, ultrasonography of the abdominal organs and soft tissues of the anterior abdominal wall. In addition, before hospitalization and 6 months after surgery, the quality of patients' life was assessed using the standardized Russified SF-36 questionnaire. This questionnaire was chosen as the most objective non-specific way to assess a patient's quality of life. It includes 36 items grouped into eight basic scales: physical functioning, role-playing, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional state and mental health. The indicators of each scale are interpreted in the following way: the higher the value of the indicator (from 0 to 100) is, the better is the result on the selected scale.

The work was done with consideration of ethical standards and rules of medical research. Permission was received from the local independent Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 14/23 dated September 14, 2023).

Statistical processing of the clinical trial results was done using Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., USA) and an adapted package of the IBM SPSS computer program version "Statistic 25.0" (StatSoft Inc., USA). The treatment results were evaluated on quantitative and qualitative grounds.

Results

Despite the observance fundamental principles of colostomy formation and evaluation of the viability of the intestinal stoma in both groups, parastomal complications could not be avoided. The results obtained in the postoperative period are presented in Table 1. The development of early paracolostomy complications was noted in 14 cases, 10 of them — in patients of the control group who were applied traditional methods with no individual justification of the applied colostomy techniques and no marking of the anterior

abdominal wall. The presented results confirm the possibility of effectively reducing the number of parastomal complications and influencing the course of the postoperative period due to individual justification of the choice of technique and location of the stoma.

Focal necrosis of intestinal walls because of ischemia was detected in 1 (4 %) patient in group 1 and in 3 (11.1 %) patients in group 2 (Fig. 2). In group 1, ischemia of the intestinal section was associated with injury of marginal vessel feeding the intestinal segment. Over one-week period, demarcation of the necrotic area with leveling the threat of suture eruption and stoma retraction was achieved. In 3 patients of group 2 the lack of colostomy perfusion was associated, in addition to the initial ischemia, with compression of the intestine in the "tunnel" in the tissues of the anterior abdominal wall due to an irrational choice of colostomy localization, made without consideration of the individual anatomical features of the structure of the muscular-aponeurotic frame of the anterior abdominal wall.

Stoma retraction occurred in 2 (7.4 %) patients in group 2 and was associated with the tension of the stoma segment of the intestine (due to errors in estimating the required length of the extraperitoneal canal), the thickness of the anterior abdominal wall and increased intra-abdominal pressure. It should be noted that in both cases the patients' body mass index was more than 30 kg/m², that is why it can be supposed that due to the pronounced subcutaneous fat layer, there was a lack of length the excretory intestine, and as a result, axial tension of the stoma, which led to its retraction [10].

Suture abscess line with its eruption developed in 3 (12 %) patients of group 1, in 4 (14.8 %) patients of group 2.

Re-creation of the stoma due to the development of complications in the early postoperative period was required in 3 (11.1 %) patients of the control group, in the main group operations to "transfer" the previously applied end stoma (with the development of complications) were avoided.

Table 1. Early postoperative complications

Таблица 1. Ранние послеоперационные осложнения

Complication Осложнение	Group 1 / I группа (n = 25)	Group 2 / II группа (n = 27)
Necrosis of the stoma / Некроз стомы	1 (4 %)	3 (11.1 %)
Bleeding / Кровотечение	—	1 (3.7 %)
Retraction of the stoma / Ретракция стомы	—	2 (7.4 %)
Suppuration along the suture line / Нагноение по линии швов	3 (12 %)	4 (14.8 %)
Parastomal abscess / Парастомальный абсцесс	—	2 (7.4 %)
Total / Всего (p < 0.05)	4 (16 %)	12 (40.7 %)



Figure 2. Consequences of cutting out sutures and inversion of the stoma section of the intestine (due to excessive tension and retraction) with suppuration and focal necrosis of the skin and subcutaneous tissue in patients of group 2

Рисунок 2. Последствия прорезывания швов и вворачивания стомированного участка кишки (вследствие чрезмерного натяжения и ретракции) с нагноением и очаговым некрозом кожи и подкожной клетчатки у пациентов II группы

In terms of the total frequency of early complications, the groups significantly differ statistically ($p < 0.05$) with a higher number of complications in group 2 (44.4 % vs. 16 % in group 1). Taking into account the small sample size, the results should be interpreted with caution, but the identified differences in complication rates deserve attention and further study.

Late paracolostomy complications during the 1-year outpatient follow-up period developed in 10 patients (Table 2), of which in 7 cases conventional methods were used without an individual approach to choosing the location and method of stoma formation (group 2).

Cicatricial strictures up to stenosis of the stoma at the skin level were recorded in 2 (7.4 %) patients of group 2, in observations when, in addition to the cutting out of sutures, in the postoperative period there were local purulent-inflammatory complications in the suture area with

subsequent healing by secondary intention and scarring of soft tissues, as well as impaired evacuation from the intestine.

The prolapse of the stoma area was noted in three cases: 1 (4 %) patient in group 1 and 2 (7.4 %) patients in group 2, which was regarded as a consequence of increased intra-abdominal pressure with “weakness” of the aponeurotic edges of the incision of the anterior abdominal wall. The study also describes the variable topographic, anatomical and functional features of the muscular, fascial and aponeurotic structures of various areas of the anterior abdominal wall, as well as their ability to maintain increased intra-abdominal pressure during exercise. Excessive loads on the abdominal and pelvic floor muscles (especially during rapid weightlifting) in the daily life of stoma patients can be regarded as the most important predisposing factor of development of late complications, mainly parastomal hernias.

Table 2. Late postoperative complications

Таблица 2. Отсроченные послеоперационные осложнения

Complication Осложнение	Group 1 / I группа (n = 25)	Group 2 / II группа (n = 27)
Stricture / Стриктура	—	2 (7.4 %)
Evagination / Эвагинация	1 (4 %)	1 (3.7 %)
Parastomal hernia / Параколомическая грыжа	1 (4 %)	3 (11.1 %)
Parastomal fistulas / Парастомальные свищи	—	2 (7.4 %)
Total / Всего ($p < 0.05$)	2 (8 %)	8 (29.6 %)

In the first year after surgery, paracolostomy hernias developed in 3 (11.1 %) patients of group 2 aged 55 to 70 years and in 1 (4 %) patient of group 1 in the age group over 70 years, which was associated with age-related degenerative and dystrophic processes and hypotension in the tissues of the anterior abdominal wall. Performing ultrasonography of the anterior abdominal wall at the preoperative phase revealed the structural features of its muscular-aponeurotic frame that are significant for colostomy, such as the thickness and width of the rectus abdominis muscles, defects of the patient's anterior abdominal wall, the maximal and minimal thickness of the subcutaneous fat layer, and its mobility relative to the muscles of the anterior abdominal wall when the patient's body position changes. Based on the results of the physical examination and ultrasonography, the final preoperative marking of the intestinal stoma was applied with a permanent marker on the surface of the patient's anterior abdominal wall.

For the total number of late complications, statistically significant results were reliably higher ($p < 0.05$) in group 2 (29.6 %) compared with group 1 (8 %). Due to the small sample, an additional study in larger groups of patients is required for statistical analysis.

Routine characteristics such as a rise in body temperature on day 5 after surgery and later, as well as a stable leukocyte left shift for 3 days and more, proved to be particularly important and reliably significant predictors of the development of infiltrative-inflammatory and suppurative complications (Fig. 3). Deviations in the complete blood count were associated with normalization

of the leukocyte index of intoxication, reflecting the quantitative growth of neutrophils in relation to other cells of the leukocyte formula. This technique made it possible to objectify the severity of the patients' condition and to assess the course of inflammatory, purulent and purulent-destructive processes. Summary indicators of the leukocyte formula are shown in Table 3.

In group 1 of clinical observations on day 5 after surgery, a decrease in the level of leukocytes was noted, the elimination of a leukocyte left shift in more than 80 % of cases, and a decrease in the average values of the leukocyte index of intoxication in this group to 1.6 (i.e., to the normal level).

A general assessment of the dynamics of the complete blood count in group 2 also clearly shows a tendency towards a steady normalization of indicators. However, it can be stated that in this group it is slower and deviations of the average values from the norm indicate a greater variability in the values of the leukocyte index of intoxication on day 5, which was 2.1, which may be both a sign of a detected pronounced inflammatory reaction and a manifestation of already developed purulent-septic changes with tissue destruction of the peristomal area and even the stoma site (suture abscess, focal necrosis of the intestinal wall).

The SF-36 questionnaire assessment of the quality of stoma patients' life confirmed the advantages of proposed tactics and therapeutic and diagnostic algorithm in group 1 and allowed us to obtain a comprehensive multifactorial palette of levels of mental, physical and emotional well-being of patients, which is especially important for supporting the social status of stoma patients. The

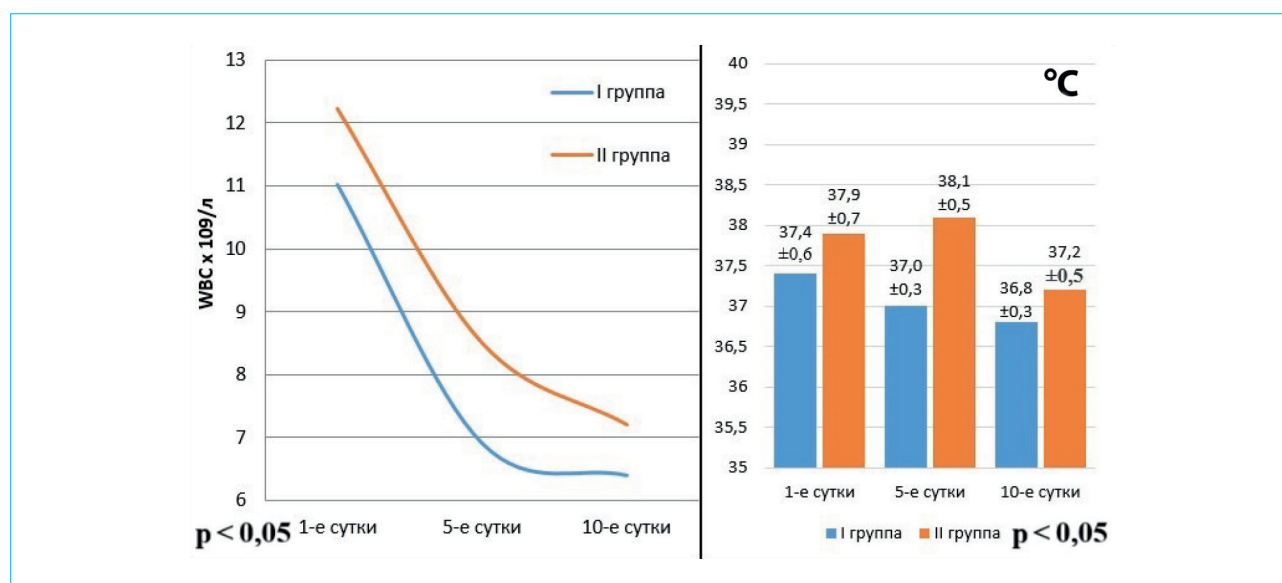


Figure 3. Dynamics of postoperative leukocytosis and temperature reaction in the postoperative period

Рисунок 3. Динамика послеоперационного лейкоцитоза и температурной реакции в послеоперационный период

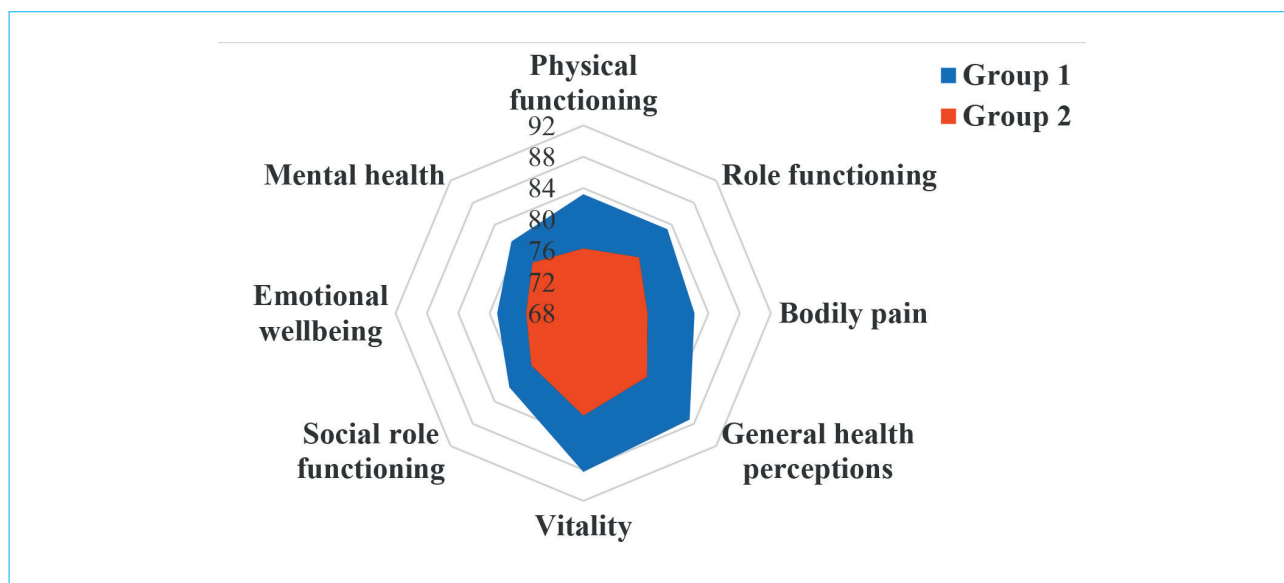
Table 3. Dynamics of changes in the results of the leukocyte formula**Таблица 3.** Динамика изменения результатов лейкоцитарной формулы

Parameter Показатель	Time after surgery / Сроки после оперативного вмешательства					
	Day 1 / 1-е сутки			Day 5 / 5-е сутки		
	Group 1 I группа	Group 2 II группа	p	Group 1 I группа	Group 2 II группа	p
WBC, $\times 10^9/L$ Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11.02	12.23	< 0.05	6.91	8.5	< 0.05
Of these / Из них:						
Band, % Палочкоядерные, %	10.1	11.7	< 0.05	4.2	6.2	< 0.05
Segmented, % Сегментоядерные, %	57.12	56.97	< 0.05	61.1	59.74	< 0.05
Basophils, % Базофилы, %	0.48	0.4	< 0.05	0.41	0.49	< 0.05
Eosinophils, % Эозинофилы, %	1.81	1.78	< 0.05	1.41	1.52	< 0.05
Lymphocytes, % Лимфоциты, %	17.84	16.54	< 0.05	22.31	18.76	< 0.05
Monocytes, % Моноциты, %	10.72	9.46	< 0.05	10.06	9.57	< 0.05
Leukocyte intoxication index Лейкоцитарный индекс интоксикации	2.1	2.7	< 0.05	1.6	2.2	< 0.05

patient-oriented approach in the application of colostomy made it possible to achieve higher quality of life parameters in patients of group 1. This is clearly demonstrated in the diagram (Fig. 4).

The algorithm used in the main group for examining patients at the preoperative phase combined with the justification of rational techniques for colostomy made it possible to achieve shorter hospital treatment periods compared with the

control group. In group 1 the average length of a patient's hospital-stay was 12.1 ± 3.4 days, in group 2 — 16 ± 4.7 days. These indicators are due to a significant percentage of cases with complications in the postoperative period, which led to longer inpatient treatment. Thus, with the development of complications in 16 % of patients in group 1, days of hospital-stay averaged 14.8 ± 2.8 , and in group 2 — 20.7 ± 3.3 bed-days.

**Figure 4.** Postoperative assessment of quality of life according to the SF-36 scale ($p < 0.05$)**Рисунок 4.** ДПослеоперационная оценка качества жизни по шкале SF-36 ($p < 0,05$)

Conclusions

The use of a patient-centered, complex approach to determining the location and method of forming an end colostomy, taking into account the individual characteristics of the muscle-aponeurotic structure of the anterior abdominal wall, as well as the vascularity and topography of the

intestinal section undergoing ostomy surgery, has been shown to be associated with a low incidence of early and late paracolostomy complications. This approach has the potential to reduce the number of paracolostomal complications, and further research is needed to confirm its effectiveness.

References / Литература

1. Ачкасов С.И. Кишечные стомы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Achkasov S.I. Intestinal stomas: A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. (In Russ.)]
2. Абдиев А.Ш., Ормонов М.К., Сопиев А.А., Аланбаев А.А., Бигишиев М.К. Особенности хирургического лечения парастомальных грыж. *Евразийский журнал здравоохранения*. 2023;2(2):84–93. [Abdiev A.Sh., Ormonov M.K., Sopiye A.A., Alanbaev A.A., Bigishiev M.K. Features of surgical treatment of parastomal hernias. *Eurasian Health Journal*. 2023;2(2):84–93. (In Russ.)]. DOI: 10.54890/1694-6405_2023_2_84
3. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Грошилин В.С., Перескоков С.В., Меликова С.Г. Опыт применения механического колоректального анастомоза после передней и низкой передней резекции прямой кишки. *Колонпроктология*. 2017;4:54–9. [Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S., Pereskakov S.V., Melikova S.G. On application of mechanical colorectal anastomosis after anterior resection and low anterior rectal resection. *Koloproktologia*. 2017;4:54–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-4-54-59
4. Кислицына О.Н., Топузов Р.Э., Ерохина Е.А., Бобраков М.А., Ариба Э.А., Садыгова С.Н. и др. Хирургическая реабилитация больных с кишечной стомой. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3S):25–6. [Kislitsyna O.N., Topuzov R.E., Erokhina E.A., Bobrakov M.A., Arshba E.A., Sadygova S.N., et al. Surgical rehabilitation of patients with intestinal stoma. *Problems in Oncology*. 2023;69(3S):25–6. (In Russ.)].
5. Смолькина А.В., Берч Е.Д., Лонская С.К. Осложнения колостомы. Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2023. [Smolkina A.V., Birch E.D., Lonskaya S.K. Complications of colostomy. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University, 2023. (In Russ.)].
6. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колонпроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Shelygin Yu.A. Clinical recommendations. Coloproctology. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].
7. Грошилин В.С., Султанмуратов М.И., Московченко А.Н., Петренко Н.А. Современные аспекты профилактики осложнений после обструктивных резекций дистальных отделов толстой кишки. *Фундаментальные исследования*. 2013;9(1):24–7. [Groshilin V.S., Sultanmuratov M.I., Moskovchenko A.N., Petrenko N.A. Modern aspects of the prevention of complications after obstructive resections of the distal colon. *Fundamental research*. 2013;9(1):24–7. (In Russ.)].
8. Шестаков С.Г., Терешкина С.Ю., Савченкова Д.А. Колостомия. Суть метода и показания к колостомии. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2023;3:286–90. [Shestakov S.G., Tereshkina S.Yu., Savchenkova D.A. Colostomy. The essence of the method and indications for colostomy. *Integrative trends in medicine and education*. 2023;3:286–90. (In Russ.)].
9. Торгунаков А.П. Оценка индекса Кальфа-Калифа. Хирургия. *Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;2:73–4. [Torgunakov A.P. Evaluation of the Kalf-Kalif index. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2008;2:73–4. (In Russ.)].
10. Алиев Ф.Ш., Алиев В.Ф., Алиев Р.Ф. Хирургическая реабилитация колостомированных пациентов: проблемы и пути решения (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2022;23(3(111)):168–72. [Aliyev F.S., Aliyev V.F., Aliyev R.F. Surgical rehabilitation of colostomy patients: Problems and solutions (review). *Medical science and education of Ural*. 2022;23(3(111)):168–72. (In Russ.)]. DOI: 10.36361/18148999_2022_23_3_168

Information about the authors

Vitalii S. Groshilin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 2, Rostov State Medical University.

Contact information: groshilin@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Vladimir D. Kuznetsov — Surgeon, Rostov State Medical University.

Contact information: groshilin@yandex.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-4357>

Сведения об авторах

Грошилин Виталий Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: groshilin@yandex.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Кузнецов Владимир Дмитриевич — врач-хирург, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dv_kuz@mail.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-4357>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Dmitry V. Kuznetsov — Chief Physician, Central District Hospital in the Neklinovsky district.
Contact information: dv02021972@mail.ru;
346830, Rostov region, Pokrovskoe village, Parkovy lane, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3060-1674>

Akop A. Pogosyan — Head of the Surgical Department, City Clinical Hospital No. 6.
Contact information: a.a.pogosyan@yandex.ru;
344025, Rostov-on-Don, Saryana str., 85/38.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2648-7203>

Кузнецов Дмитрий Владимирович — главный врач, ГБУ РО «Центральная районная больница» в Неклиновском районе.
Контактная информация: dv02021972@mail.ru;
346830, Ростовская обл., с. Покровское, пер. Парковый, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3060-1674>

Погосян Акоп Александрович — заведующий хирургическим отделением, ГБУ РО «Городская больница № 6».
Контактная информация: a.a.pogosyan@yandex.ru;
344025, Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, 85/38.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2648-7203>

Submitted: 02.05.2024 Accepted: 10.07.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 02.05.2024 Принята: 10.07.2024 Опубликовано: 30.12.2024



Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами

Т.А. Деева*, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Цель обзора: рассмотрение звеньев патогенеза тромбоцитопении и возможные пути ее коррекции у пациентов с циррозом печени перед плановыми инвазивными процедурами или хирургическими вмешательствами для оптимизации клинической практики.

Основные положения. Одним из наиболее частых гематологических осложнений у пациентов с циррозом печени является тромбоцитопения, которая наблюдается в 75–86 % случаев на стадии декомпенсации. Тромбоцитопения связана с повышенным риском кровотечений и смертности, она усложняет ведение таких пациентов, особенно перед проведением инвазивных процедур, многие из которых дополнительно сопряжены с риском кровотечения. Последний, в свою очередь, зависит от степени тромбоцитопении, состояния гемостаза пациента и типа инвазивного вмешательства.

Тромбоцитопения умеренной и тяжелой степени может препятствовать оказанию пациентам жизненно важных вмешательств, таких как инвазивные процедуры / операции. Отсроченное оказание медицинской помощи может увеличить время госпитализации и общие затраты на медицинское обслуживание. Для коррекции тяжелой степени тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени при подготовке к плановому инвазивному вмешательству с высоким риском кровотечений рекомендовано рассмотреть возможность использования агонистов рецептора тромбопоэтина (аватромбопаг).

Заключение. Агонисты рецептора тромбопоэтина (аватромбопаг) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность среди пациентов с циррозом печени перед плановыми инвазивными процедурами или хирургическими вмешательствами, что позволяет рассматривать их как перспективные препараты первой линии выбора для коррекции тяжелой тромбоцитопении в данной группе пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоциты, тромбоцитопения, тромбопоэтин, агонисты рецептора тромбопоэтина, аватромбопаг, кровотечение, гемостаз, инвазивные процедуры, хирургические вмешательства

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Деева Т.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-76-84>

Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures

Tatiana A. Deeva*, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to review the pathogenesis of thrombocytopenia and possible ways of its correction in patients with liver cirrhosis before elective surgical interventions or invasive procedures to optimize clinical practice.

Key points. Thrombocytopenia is a common hematological complication of liver cirrhosis, affecting up to 75–86 % of patients with decompensated cirrhosis. Thrombocytopenia is associated with increased risks of bleeding and mortality. It complicates the management of patients, especially those who require invasive procedures, many of which carry a risk of bleeding. This risk of bleeding varies with the severity of thrombocytopenia, coagulation status, and type of invasive procedure.

Moderate-to-severe thrombocytopenia can interfere with life-saving interventions, such as invasive procedures/surgeries. Delayed care is associated with longer hospital stays and greater medical costs. Thrombopoietin receptor agonists (avatrombopag) should be considered for the management of cirrhotic patients with severe thrombocytopenia undergoing elective invasive interventions with a high risk of bleeding.

Conclusion. Thrombopoietin receptor agonists (avatrombopag) have demonstrated high efficacy and safety and are considered a promising first-line option for the management of severe thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis undergoing elective surgical interventions or invasive procedures.

Keywords: liver cirrhosis, platelet, thrombocytopenia, thrombopoietin, thrombopoietin receptor agonists, avatrombopag, chronic liver disease, bleeding, hemostasis, surgical interventions, invasive procedures

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

For citation: Deeva T.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-76-84>

Цирроз печени (ЦП) представляет собой конечную стадию большинства хронических заболеваний печени. ЦП (от греч. *kirrhos* — «оранжевый» или «цвет загара») — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации. Одним из наиболее частых гематологических осложнений у пациентов с прогрессирующими хроническими заболеваниями печени служит тромбоцитопения, которая часто наблюдается как при компенсированном, так и при декомпенсированном ЦП [1].

В клинической практике для оценки первичного гемостаза при ЦП достаточно подсчета тромбоцитов в периферической крови [1]. Тромбоцитопению можно диагностировать при уровне тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$, и зачастую на ранних стадиях ЦП она обнаруживается как случайная лабораторная находка. На стадии компенсации у пациентов, как правило, отсутствуют жалобы и клинические проявления, наблюдается хорошее качество жизни, и заболевание может протекать скрыто в течение нескольких лет. Тромбоцитопения может служить одним из лабораторных признаков ЦП еще на доклинической стадии. Она связана со сложными изменениями в гемостазе при формировании прогрессирующей печеночной недостаточности и декомпенсации.

Клинически тромбоцитопения может проявляться геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы на коже и слизистых оболочках, носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния и др.).

На доцирротической стадии тромбоцитопения обнаруживается у 6 % пациентов [2], тогда как у пациентов с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени ее частота увеличивается до 75–86 % [3, 4].

По уровню тромбоцитов в плазме крови тромбоцитопению можно условно разделить на [4]:

- **легкую:** количество тромбоцитов — $(100–150) \times 10^9/\text{л}$ ($100\,000–150\,000/\text{мкл}$);
- **умеренно выраженную:** количество тромбоцитов — $(50–100) \times 10^9/\text{л}$ ($50\,000–100\,000/\text{мкл}$);
- **тяжелую:** количество тромбоцитов — менее $50 \times 10^9/\text{л}$ ($< 50\,000/\text{мкл}$).

У пациентов с ЦП почти в 12 раз чаще наблюдается по крайней мере умеренная тромбоцитопения по сравнению с пациентами без цирроза [5].

В исследовании, включавшем 1600 госпитализированных пациентов, было продемонстрировано, что среднее количество тромбоцитов у пациентов с заболеваниями печени составляло приблизительно $130 \times 10^9/\text{л}$ [6]. У 60 % из этих пациентов была легкая тромбоцитопения, у 35 % — умеренная и у 10 % — тяжелая.

С тяжестью течения заболевания печени может наблюдаться усугубление степени тромбоцитопении, которую можно использовать в качестве маркера прогрессирующей болезни печени. Тромбоцитопения тяжелой степени может быть сильным независимым предиктором кровотечений и смертности [7]. При легкой и умеренной степени тромбоцитопении спонтанные кровотечения маловероятны, однако требуется динамическое наблюдение еще и за показателями плазмы крови пациента. По мере снижения количества тромбоцитов может повышаться риск кровотечений, эта корреляция наиболее сильна при снижении количества тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ (высокий прогностический риск спонтанных кровотечений и смертности) [5, 8].

Массивные спонтанные кровотечения у пациентов с ЦП связаны не только с тяжелой тромбоцитопенией, но и с другими серьезными нарушениями в системе гемостаза, которые включают комбинированные нарушения мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы, коагуляционного звена и фибринолиза [8].

Патофизиологические процессы развития тромбоцитопении при ЦП многофакторны (рис. 1) и включают:

- 1) спленомегалию и гиперспленизм с последующим повышением депонирования (секвестрации) циркулирующих тромбоцитов в селезенке;
- 2) снижение синтеза тромбопоэтина в печени (и, возможно, в почках, при их вовлечении в патологический процесс), вследствие чего снижается стимуляция как мегакариопоэза, так и тромбоцитопоэза, что приводит к снижению выработки тромбоцитов и их высвобождению из костного мозга;

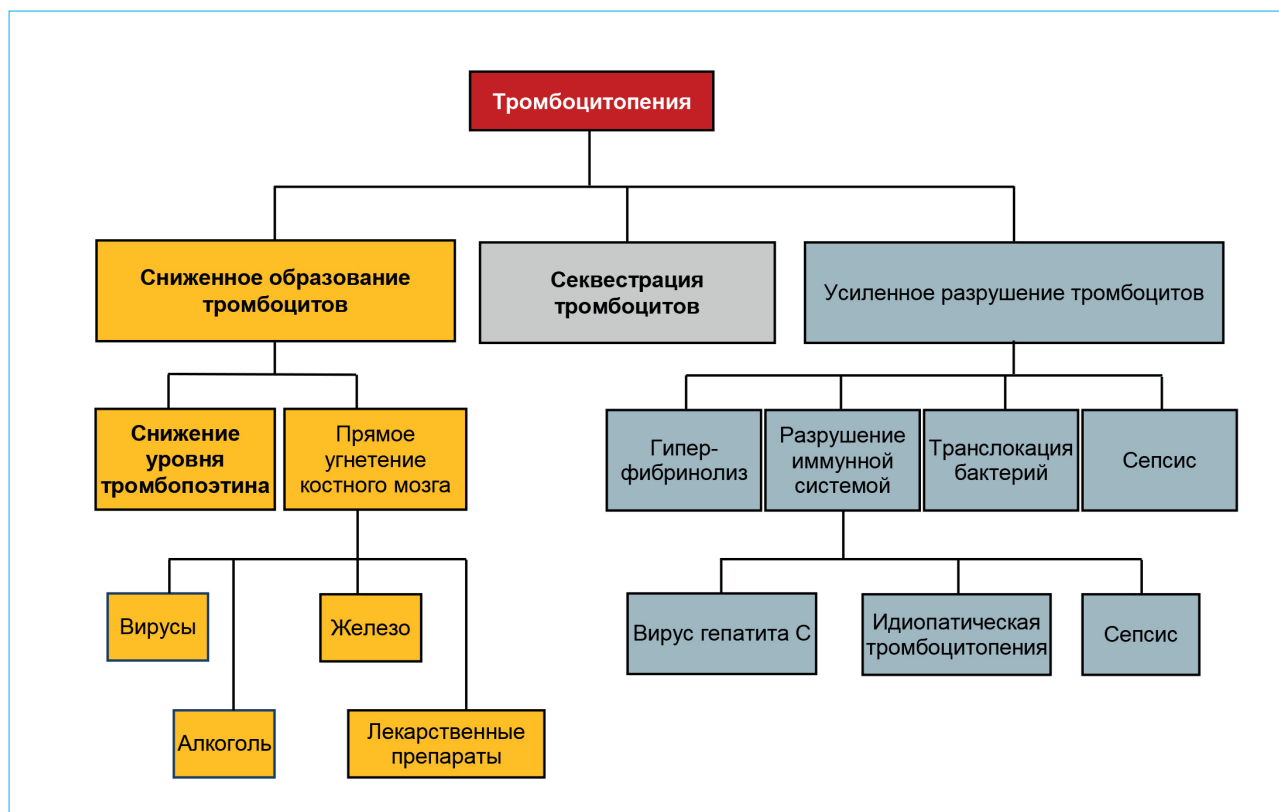


Рисунок 1. Патофизиологические процессы развития тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени

Figure 1. Pathophysiological processes of thrombocytopenia development in patients with liver cirrhosis

3) повышенное разрушение тромбоцитов (гиперфибринолиз, сепсис и т. д.).

Известно, что в норме около 1/3 тромбоцитов депонируются в селезенке. Средняя продолжительность жизни циркулирующих тромбоцитов составляет около 10 дней. При выраженной спленомегалии в результате портальной гипертензии и застойных явлений с гиперспленизмом происходит перераспределение тромбоцитов из пула циркулирующих в плазме крови в сторону селезеночного пула. В увеличенной селезенке может депонироваться до 80–90 % тромбоцитов, при этом продолжительность их жизни не изменяется.

У пациентов с прогрессирующими тяжелыми хроническими заболеваниями печени и/или ЦП наблюдается ребаланс в системе гемостаза с активацией компенсаторных механизмов с лабильным, чрезвычайно неустойчивым равновесием. Характерно снижение и последующее восстановление равновесия в системе гемостаза, включающее согласованное снижение про- и антикоагулянтных компонентов и антифибринолитических белков. Тромбоцитопения у пациентов с ЦП компенсируется повышением плазменного уровня фактора Виллебранда и адгезивных белков тромбоцитов [2, 4]. Однако этот баланс может быть нарушен различными триггерами (например, инфекцией, кровотечением из варикозно расширенных вен, декомпенсацией цирроза

печени, инвазивными процедурами или неадекватной трансфузионной терапией).

В повседневной клинической практике при использовании автоматического гематологического анализатора врач-лаборант может наблюдать ложную тромбоцитопению или псевдотромбоцитопению [8]. Это ложно определяемое низкое количество тромбоцитов *in vitro*, когда в пробирке с кровью взаимодействует этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). В результате формируются тромбоцитарные агрегаты под действием ЭДТА-зависимых антитромбоцитарных антител [4, 9, 10]. Для исключения псевдотромбоцитопении необходимо проверить периферический мазок на наличие стустков и повторить общий (клинический) анализ крови с использованием других антикоагулянтов (гепарина или цитрата натрия) [4].

Международное профессиональное сообщество считает, что в рутинной клинической практике у пациентов с ЦП нецелесообразно исследовать функциональные свойства тромбоцитов [4, 11]. Даже выраженная тромбоцитопения у данной группы пациентов может сопровождаться повышением протромботических свойств тромбоцитов за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда и снижения ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains, member 13 — дезинтерин

и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, 13-й член семейства) [4].

В настоящее время основными механизмами в развитии тромбоцитопении при ЦП считаются снижение выработки тромбопоэтина печенью в сочетании с прямой супрессией костного мозга, например в результате токсического, ятрогенного или вирус-индуцированного подавления мегакариопоэза [2, 8]. Из этого следует, что в лечении таких пациентов необходимо руководствоваться как можно более ранним устранением этиологического фактора и воздействием на патогенетические механизмы. Перспективным считается направление коррекции тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина.

Известно, что тромбопоэтин — это гликопротеин, синтезируемый главным образом в печени и в меньшей степени в почках. Тромбопоэтин регулирует дифференцировку мегакариоцитов и тромбоцитов. Интересно, что тромбопоэтин — единственный цитокин, стимулирующий как мегакариопоэз, так и тромбоцитопоэз на всех стадиях дифференцировки и созревания (от стволовых клеток до тромбоцитов).

Существует прямая корреляционная взаимосвязь уровня циркулирующего тромбопоэтина, степенью тромбоцитопении и стадиями цирроза печени [2].

Остается дискуссионным вопрос превентивной коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП в целях профилактики спонтанных геморрагических осложнений. Обычно коррекция расстройств коагуляции при ЦП требуется перед выполнением инвазивных процедур либо хирургических вмешательств или после кровотечения. Тромбоцитопения усложняет ведение пациентов с ЦП, которым требуется проведение инвазивных процедур из-за высокого риска кровотечений, который варьирует в зависимости от степени тромбоцитопении, состояния гемостаза пациента и типа хирургического/инвазивного вмешательства. Это может препятствовать своевременному проведению пациентам жизненно важных операций и быть поводом для оказания отсроченной врачебной помощи с увеличением времени госпитализации пациента и общих затрат на медицинское обслуживание.

В 2024 г. вышел согласительный документ Российского общества по изучению печени (РОПИП) по коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами или инвазивными процедурами [4]. В данном документе освещены основные вопросы стратификации риска геморрагических осложнений; прогностического значения тромбоцитопении; необходимости и методов медикаментозной коррекции разной степени тромбоцитопении и снижения риска геморрагических осложнений у пациентов с ЦП. Экспертами разработаны таблицы, в которых определен минимальный рекомендуемый пороговый уровень тромбоцитов

для проведения плановых хирургических вмешательств или инвазивных процедур у пациентов с ЦП с учетом риска геморрагических осложнений (низкий или высокий).

Помимо уровня тромбоцитов на риск перипроцедурального/периоперационного кровотечения влияют следующие факторы:

- характер, объем самого вмешательства;
- плазменный гемостаз, тесно ассоциированный с функцией печени и тяжестью цирроза печени;
- системные факторы (сепсис, острое повреждение почек, феномен острой печеночной недостаточности на фоне хронической и т. д.);
- опыт хирурга и хирургической бригады;
- тяжесть цирроза печени (MELD > 25) и избыточная масса тела (ИМТ ≥ 40 кг/м²);
- лекарственный анамнез (прием антиагрегантов, антикоагулянтов и любых препаратов, которые могут потенциально влиять на гемостаз);
- индивидуальные характеристики пациента, в том числе генетические особенности.

При оценке риска периоперационных геморрагических осложнений у пациентов с ЦП можно выделить инвазивные процедуры и хирургические вмешательства с высоким и низким риском кровотечений [4].

Процедурами с *низким риском* прогнозируемого кровотечения считаются те, при которых сильное кровотечение возможно в <1,5 % случаев и/или, если оно все же возникает, его можно *легко остановить*.

Процедурами с *высоким риском* прогнозируемого кровотечения считаются те, при которых сильное кровотечение, вероятно, произойдет в > 1,5 % случаев, и/или при возникновении которого его будет *трудно остановить*, или если кровотечение приведет к *непоправимым последствиям* (например, кровотечение в центральной нервной системе и высокий риск последующей инвалидизации) [4].

Перед экспертами стояла важная задача стратификации риска периоперационных (возникающих во время/после операции) либо перипроцедурных (возникающих во время/после инвазивной процедуры) геморрагических осложнений у пациентов с ЦП на основании данных литературы и собственного многолетнего опыта. Для этого все **плановые оперативные вмешательства** были сгруппированы в зависимости от анатомической области и степени риска кровотечений. Например, для выполнения плановой холецистэктомии минимальный уровень тромбоцитов у пациентов с ЦП должен составлять > 100 × 10⁹/л [4]. Все **плановые инвазивные процедуры** были сгруппированы на эндоскопические, чрескожные/сосудистые, стоматологические и по степени риска кровотечений. Например, плановый лапароцентез (парацентез) может быть безопасным у пациентов с ЦП и количеством тромбоцитов > 30 × 10⁹/л, в то время как плановую биопсию печени рекомендовано проводить только пациентам с умеренно выраженной тромбоцитопенией

(уровень тромбоцитов $> 80 \times 10^9/\text{л}$) [4]. С более подробной информацией можно ознакомиться в согласительном документе специалистов по коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами или инвазивными процедурами [4].

Как правило, в клинической практике для коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с ЦП перед инвазивными вмешательствами используют переливание концентрата тромбоцитов. Однако трансфузия тромбоцитов имеет ряд ограничений и противопоказаний: риск образования антитромбоцитарных антител после неоднократных переливаний; короткий срок хранения концентрата; непродолжительная эффективность; риск посттрансфузионных осложнений и инфицирования; высокая стоимость; сложность производства и транспортировки, малый срок хранения; внутривенный путь введения, что требует пребывания пациента в лечебном учреждении (стационаре) [11].

Альтернативным и перспективным вариантом коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с ЦП перед проведением плановых инвазивных

вмешательств могут быть агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р). Данные препараты обладают рядом преимуществ: имеют таблетированную форму, что позволяет назначать их амбулаторно; на более длительный период повышают уровень тромбоцитов в крови пациентов (+3 недели); обладают хорошим профилем безопасности (количество нежелательных явлений сопоставимо с плацебо) и более предсказуемым эффектом [11–13].

Алгоритм оценки степени тромбоцитопении и риска кровотечений у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени и возможная лечебная тактика при плановых инвазивных вмешательствах представлены на рисунке 2.

В настоящее время на мировом рынке зарегистрированы несколько препаратов аТПО-р: элтромбопаг, аватромбопаг, лусутромбопаг и ромиплостим. Последний входит в протоколы лечения только иммунной тромбоцитопении. В Европе для коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени перед хирургическими вмешательствами используются два препарата: аватромбопаг

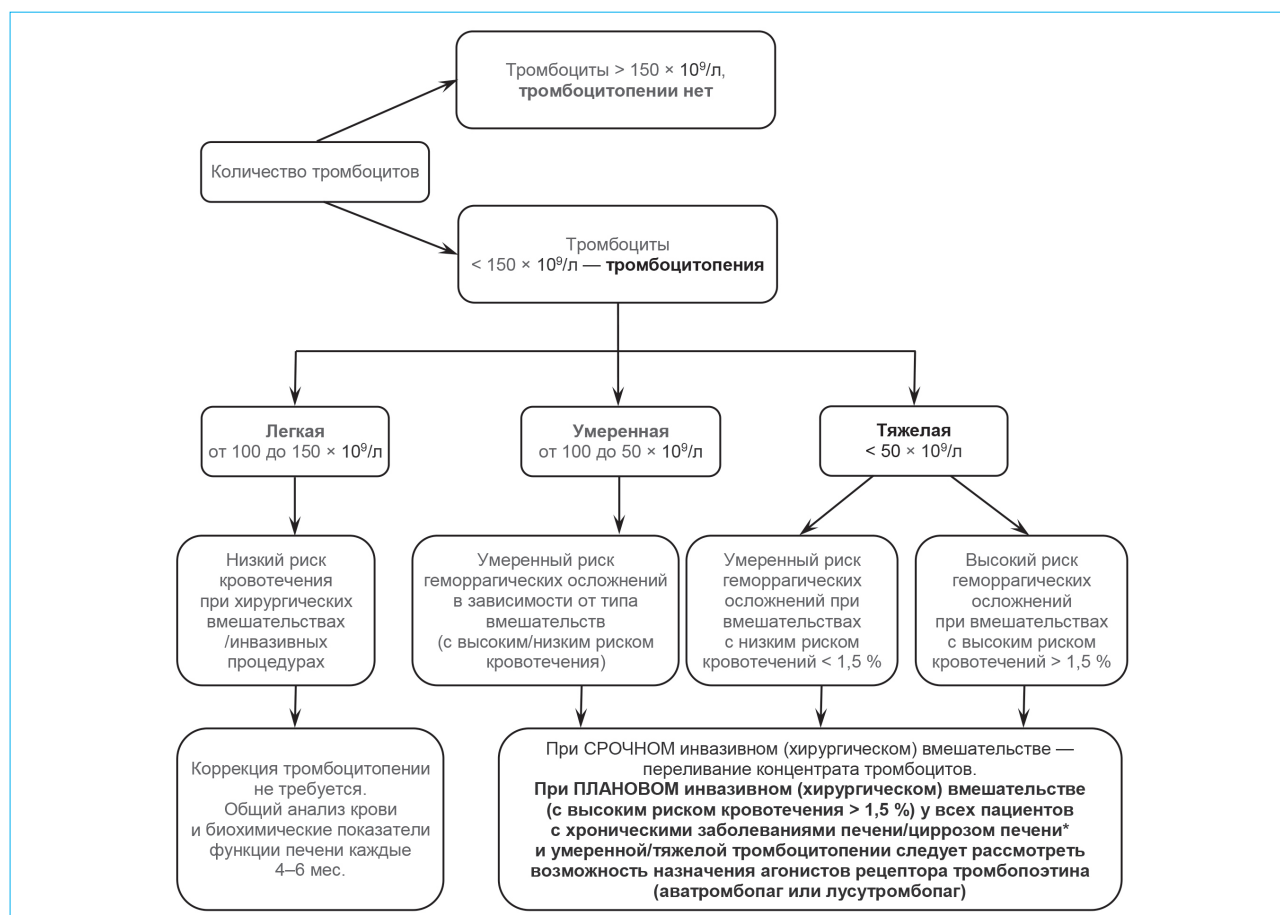


Рисунок 2. Алгоритм оценки степени тромбоцитопении, риска кровотечений у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени и возможная лечебная тактика; * — всегда требуется индивидуальный подход к терапии

Figure 2. Algorithm for assessing the degree of thrombocytopenia, the risk of bleeding in patients with chronic liver disease/cirrhosis and possible treatment tactics; * — an individual approach to therapy is always required

и лусутромбопаг. В Российской Федерации в настоящее время для этой цели зарегистрирован аватромбопаг.

Аватромбопаг — пероральный низкомолекулярный агонист рецептора тромбопоэтина, непептидной природы, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоцитов. Аватромбопаг имитирует биологический эффект тромбопоэтина путем взаимодействия с трансмембранной частью его рецептора — cMpl, при этом место связывания с естественным тромбопоэтином остается свободным (разные участки связывания) (рис. 3).

Считается, что таким образом аватромбопаг потенцирует действие эндогенного тромбопоэтина (аддитивный эффект), что приводит к увеличению скорости созревания, количества, размера и плоидности мегакариоцитов; снижению их апоптоза и, в итоге, к увеличению продукции тромбоцитов. Данный агонист продемонстрировал высокий профиль безопасности (низкий риск тромбоза, эмболических осложнений и гепатотоксичности; результаты сопоставимы с группой плацебо) [18] и не обладает побочными эффектами элтромбопага, использование которого было ограничено у пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом печени.

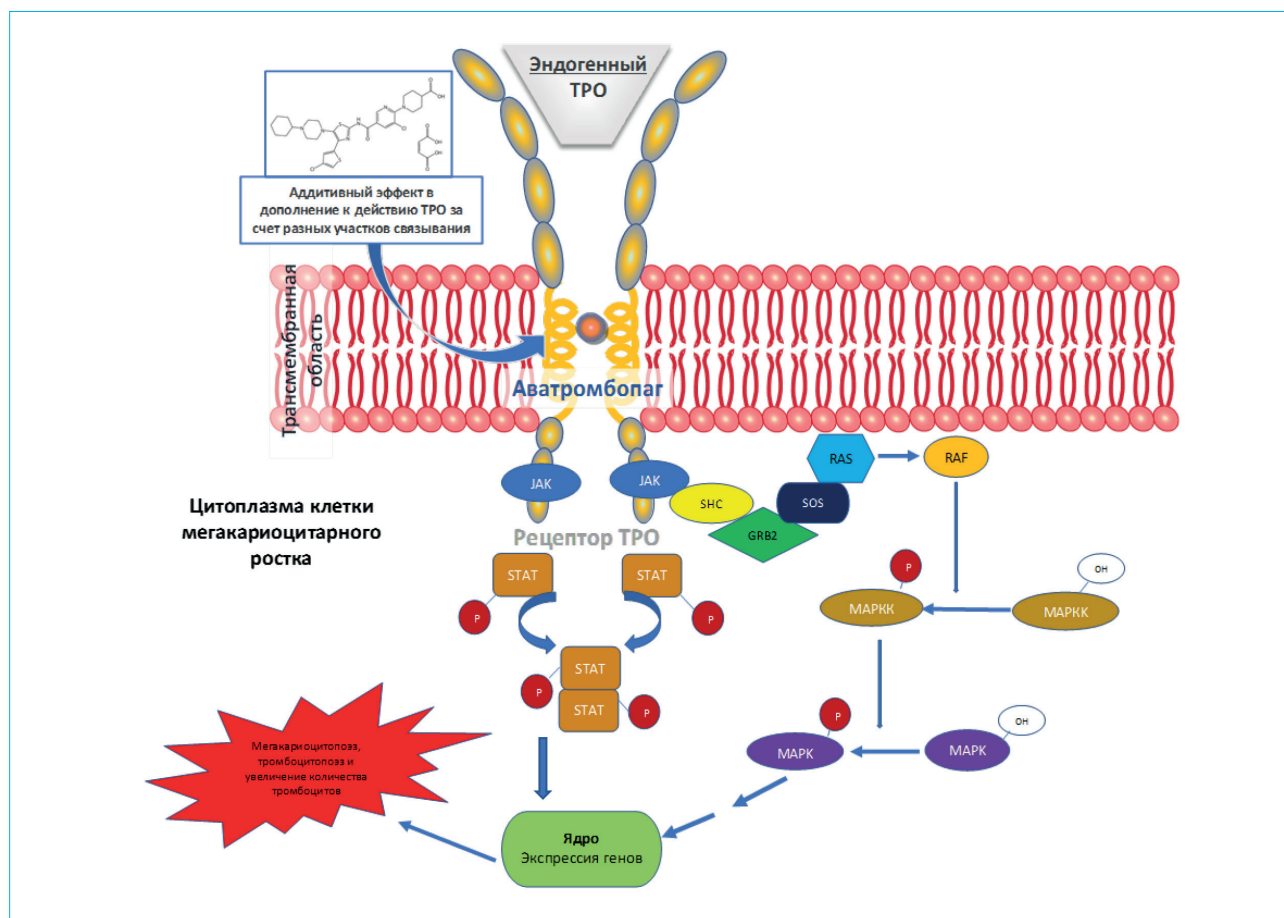


Рисунок 3. Схема передачи сигнала при взаимодействии тромбопоэтина с рецептором и его агонистом (аватромбопаг): TPO (thrombopoietin) — тромбопоэтин; JAK (Janus kinases) — Янус-киназа; STAT (signal transducer and activator of transcription) — сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции; P — фосфорилированная форма белка; OH — дефосфорилированная форма белка; SHC (Src family kinase) — киназа семейства Src; GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) — белок, связанный с рецептором фактора роста 2; SOS (Son of sevenless) — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, действующих на RAS; RAS и RAF — компоненты сигнального пути, активирующего MAPKK; MAPKK (mitogen-activated protein kinase kinase) — киназа митоген-активируемой киназы; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая киназа

Figure 3. Scheme of signal transmission during the interaction of thrombopoietin with the receptor and its agonist (avatrombopag): TPO — thrombopoietin; JAK — Janus kinases; STAT — signal transducer and activator of transcription; P — phosphorylated form of protein; OH — dephosphorylated form of protei; SHC — Src family kinase; GRB2 — growth factor receptor-bound protein 2; SOS (Son of sevenless) — RAS-acting guanine nucleotide exchange factor; RAS and RAF — components of the signaling pathway that activates MAPKK; MAPKK — mitogen-activated protein kinase kinase; MAPK — mitogen-activated protein kinase

Эффективность и безопасность аватромбопага подтверждена в двух многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях 3-й фазы — ADAPT-1 и ADAPT-2. В общей сложности в исследование были включены 435 пациентов, из них 277 получали лечение аватромбопагом, а 158 — плацебо. При анализе объединенных данных исследований 3-й фазы ADAPT-1 и ADAPT-2 установлено, что аватромбопаг превосходил плацебо как в целом, так и в подгруппах по исходному количеству тромбоцитов: доля пациентов, которые не нуждались в трансфузии концентрата тромбоцитов или применении другой терапии спасения по поводу кровотечения, была выше в группе аватромбопага [11, 14, 15].

Взрослые пациенты с хроническими заболеваниями печени ($\text{MELD} \leq 24$) и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$ на этапе включения) были стратифицированы на две группы: в первую были включены пациенты с концентрацией тромбоцитов $< 40 \times 10^9/\text{л}$, во вторую — с концентрацией тромбоцитов в диапазоне от 40 до $50 \times 10^9/\text{л}$. Далее группы разделили на основную и контрольную (плацебо) подгруппы. Основная подгруппа получала дозу аватромбопага в зависимости от исходного уровня тромбоцитов: при концентрации $< 40 \times 10^9/\text{л}$ — 60 мг в день, от 40 до $50 \times 10^9/\text{л}$ — 40 мг в день. Контрольная подгруппа получала плацебо. Курс лечения составил 5 дней. Запланированные операции/вмешательства выполнялись через 5–8 дней от последнего приема препарата или плацебо. Эффективность лечения оценивалась по такому критерию, как доля пациентов, которым не требовались трансфузии концентрата тромбоцитов или иные неотложные меры из-за пери- или постпроцедурного кровотечения в течение 7 дней после запланированного и выполненного вмешательства.

Анализ объединенных данных двух исследований ADAPT показал, что аватромбопаг был значительно эффективнее плацебо в снижении потребности в трансфузиях концентрата тромбоцитов или других неотложных мерах трансфузии: 66,9 % vs. 28,6 % — в группе с исходно низким, 88,0 % vs. 35,8 % — в группе с исходно более высоким количеством тромбоцитов ($p < 0,0001$ для каждой группы). Важно отметить, что у большинства пациентов (93,8 %), получавших аватромбопаг, количество тромбоцитов в день процедуры составляло $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с 38,0 % пациентов из группы плацебо [14].

Субанализ исследований ADAPT-1 и ADAPT-2 показал, что аватромбопаг был одинаково эффективен при инвазивных процедурах или оперативных вмешательствах любой степени риска кровотечений. На эффективность аватромбопага не влияли пол пациента, его возраст, этническая принадлежность, этиология или степень тяжести ЦП согласно шкалам Чайлда — Пью или MELD [14, 15].

На фоне лечения данным аТПО-р у пациентов с хроническими заболеваниями печени и тяжелой тромбоцитопенией отмечено удвоение среднего количества тромбоцитов ко дню инвазивной процедуры с постепенным снижением их к исходному уровню к 35-му дню [14]. На 17-й день среднее количество тромбоцитов оставалось в пределах $50 \times 10^9/\text{л}$ или более, у 3 пациентов количество тромбоцитов превысило $200 \times 10^9/\text{л}$ [15].

Дополняют информацию о применении аТПО-р (аватромбопаг) у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам данные наблюдательного когортного исследования 4-й фазы (реальная клиническая практика), опубликованного в 2023 г. [16]. В этом исследовании лечение аватромбопагом хорошо переносилось, увеличивало среднее количество тромбоцитов ко дню проведения процедуры и снижало потребность в интраоперационном переливании концентрата тромбоцитов. Аватромбопаг не вызывал побочных эффектов, связанных с лечением, в ходе исследования отсутствовали тромбоэмболические осложнения или смертельные исходы.

Эффект аватромбопага обычно развивается через 3–5 дней, и максимальное количество тромбоцитов достигается через 10–13 дней [17]. В зависимости от исходной концентрации тромбоцитов аватромбопаг принимают в дозе 40 или 60 мг в сутки в течение 5 дней вместе с пищей за 10–13 дней до даты планируемого инвазивного вмешательства или операции. Процедуру необходимо провести через 5–8 дней после последнего приема аватромбопага [18].

Данный препарат увеличивает количество тромбоцитов через 3–5 дней в среднем на 30 тысяч, оказывает дозозависимое действие. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком без тромбоза воротной вены могут получать данный препарат для проведения локорегиональной терапии [19].

Предпочтение пероральным низкомолекулярным аТПО-р второго поколения (в РФ — аватромбопаг) в сравнении с трансфузиями концентрата тромбоцитов обусловлено простотой и безопасностью их использования в клинической практике. Агонисты рецептора тромбопоэтина в условиях экстренной медицинской помощи пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне ЦП не используются. Коррекция тромбоцитопении в этих случаях осуществляется согласно разработанным стандартам локального и системного гемостаза [1].

Противопоказаниями к применению аТПО-р могут быть тромботические осложнения в анамнезе у пациента [18], в том числе тромбоз воротной вены. В настоящее время препараты аТПО-р не рекомендованы к использованию пациентам с иммунной тромбоцитопенией в сочетании с коронавирусной инфекцией (COVID-19)

из-за высокого потенциального риска тромбообразования [20].

Заключение

Тромбоцитопения — одно из наиболее частых гематологических отклонений при циррозе печени, которое встречается у 75–86 % пациентов. Центральными механизмами в развитии тромбоцитопении при циррозе печени служат секвестрация тромбоцитов в увеличенной селезенке и дефицит тромбопоэтина.

Превентивное лечение тромбоцитопении в целях профилактики спонтанных геморрагических осложнений у пациентов с циррозом печени — вопрос дискуссионный из-за недостатка данных исследований. При оценке риска периферического кровотечения во внимание принимается множество факторов, и в настоящее время нужно руководствоваться экспертным согласительным документом, который поможет практикующим врачам в клинической практике в ведении таких пациентов [4]. При плановой

подготовке пациентов с циррозом печени к инвазивным/хирургическим вмешательствам с различными рисками геморрагических осложнений может быть целесообразна коррекция тяжелой тромбоцитопении с использованием пероральных низкомолекулярных агонистов рецептора тромбопоэтина. По сравнению с плацебо использование аТПО-р (аватромбопэг) приводило к статистически достоверному увеличению количества тромбоцитов, снижению частоты переливаний концентрата тромбоцитов и снижению общей частоты кровотечений во время или после инвазивных процедур либо хирургических вмешательств, не повышая при этом частоту тромбозов.

Таким образом, агонисты рецептора тромбопоэтина второго поколения могут стать новым стандартом лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени или циррозом печени, которые готовятся к плановым инвазивным процедурам или хирургическим вмешательствам. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
- Moore A.H. Thrombocytopenia in cirrhosis: A review of pathophysiology and management options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):183–6. DOI: 10.1002/cld.860
- Abdela J. Current advance in thrombopoietin receptor agonists in the management of thrombocytopenia associated with chronic liver disease: Focus on avatrombopag. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019;12:1179545X19875105. DOI: 10.1177/1179545X19875105
- Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А. и др. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):115–34. [Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., et al. Correction of thrombocytopenia before elective surgery/invasive procedures in patients with liver cirrhosis (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):115–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1032-2784
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;76(5):1151–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
- Scharf R.E. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: Pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med*. 2021;10(7):1530. DOI: 10.3390/jcm10071530
- Bleibel W., Caldwell S., Curry M., et al. Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transplant Int*. 2013;26(4):435–42. DOI: 10.1111/tri.12064
- Пропедевтика внутренних болезней: учебник. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. [Propaedeutics of internal diseases: textbook. Ed. by V.T. Ivashkin. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ.)].
- Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
- Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2003;70(4):251–2. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00033.x
- Flisiak R., Antonov K., Drastich P., Jarcuska P., Maevskaya M., Makara M., et al. Practice guidelines of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures. *J Clin Med*. 2021;10(22):5419. DOI: 10.3390/jcm10225419
- Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5):455–67. DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.008
- Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Timmouth A.T., Capocelli K.E., et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205–13. DOI: 10.7326/M14-1589

14. Poordad F., Terrault N.A., Alkhouri N., Tian W., Allen L.F., Rabinovitz M. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease-integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol.* 2020;2020:5421632. DOI: 10.1155/2020/5421632
15. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mittrut P., Tak W.Y., et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
16. Satapathy S.K., Sundaram V., Shiffman M.L., Jamieson B.D. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(40):e35208. DOI: 10.1097/MD.00000000000035208
17. Drug Trial Snapshot: Doptelet. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-doptelet>
18. Doptelet. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet>
19. Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г. и др. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):142–7. [Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaia N.V., Morozov V.G., et al. The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: Opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology. *Medical Council.* 2022;16(23):142–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2
20. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J., Murphy M., Lowe G., Laffan M., et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1038–43. DOI: 10.1111/bjh.16775

Сведения об авторах

Деева Татьяна Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, г. Москва, ул. 5-я Парковая, 21, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: liver.orc@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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>

Information about the authors

Tatiana A. Deeva* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry of the Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, Moscow, 5-ya Parkovaya str., 21, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: liver.orc@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, 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: 14.09.2024 Принята: 09.11.2024 Опубликована: 30.12.2024
Submitted: 14.09.2024 Accepted: 09.11.2024 Published: 30.12.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures

Tatiana A. Deeva*, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to review the pathogenesis of thrombocytopenia and possible ways of its correction in patients with liver cirrhosis before elective surgical interventions or invasive procedures to optimize clinical practice.

Key points. Thrombocytopenia is a common hematological complication of liver cirrhosis, affecting up to 75–86 % of patients with decompensated cirrhosis. Thrombocytopenia is associated with increased risks of bleeding and mortality. It complicates the management of patients, especially those who require invasive procedures, many of which carry a risk of bleeding. This risk of bleeding varies with the severity of thrombocytopenia, coagulation status, and type of invasive procedure.

Moderate-to-severe thrombocytopenia can interfere with life-saving interventions, such as invasive procedures/surgeries. Delayed care is associated with longer hospital stays and greater medical costs. Thrombopoietin receptor agonists (avatrombopag) should be considered for the management of cirrhotic patients with severe thrombocytopenia undergoing elective invasive interventions with a high risk of bleeding.

Conclusion. Thrombopoietin receptor agonists (avatrombopag) have demonstrated high efficacy and safety and are considered a promising first-line option for the management of severe thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis undergoing elective surgical interventions or invasive procedures.

Keywords: liver cirrhosis, platelet, thrombocytopenia, thrombopoietin, thrombopoietin receptor agonists, avatrombopag, chronic liver disease, bleeding, hemostasis, surgical interventions, invasive procedures

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

For citation: Deeva T.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-76-84>

Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами

Т.А. Деева*, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Цель обзора: рассмотрение звеньев патогенеза тромбоцитопении и возможные пути ее коррекции у пациентов с циррозом печени перед плановыми инвазивными процедурами или хирургическими вмешательствами для оптимизации клинической практики.

Основные положения. Одним из наиболее частых гематологических осложнений у пациентов с циррозом печени является тромбоцитопения, которая наблюдается в 75–86 % случаев на стадии декомпенсации. Тромбоцитопения связана с повышенным риском кровотечений и смертности, она усложняет ведение таких пациентов, особенно перед проведением инвазивных процедур, многие из которых дополнительно сопряжены с риском кровотечения. Последний, в свою очередь, зависит от степени тромбоцитопении, состояния гемостаза пациента и типа инвазивного вмешательства.

Тромбоцитопения умеренной и тяжелой степени может препятствовать оказанию пациентам жизненно важных вмешательств, таких как инвазивные процедуры / операции. Отсроченное оказание медицинской помощи может увеличить время госпитализации и общие затраты на медицинское обслуживание. Для коррекции тяжелой степени тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени при подготовке к плановому инвазивно-

му вмешательству с высоким риском кровотечений рекомендовано рассмотреть возможность использования агонистов рецептора тромбопоэтина (аватромбопаг).

Заключение. Агонисты рецептора тромбопоэтина (аватромбопаг) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность среди пациентов с циррозом печени перед плановыми инвазивными процедурами или хирургическими вмешательствами, что позволяет рассматривать их как перспективные препараты первой линии выбора для коррекции тяжелой тромбоцитопении в данной группе пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоциты, тромбоцитопения, тромбопоэтин, агонисты рецептора тромбопоэтина, аватромбопаг, кровотечение, гемостаз, инвазивные процедуры, хирургические вмешательства

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Деева Т.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-76-84>

Liver cirrhosis (LC) is the terminal stage of most chronic liver diseases. LC (derived from the Greek word “*kirrhos*” – orange) is characterized by diffuse fibrosis and transformation of the normal liver structure with the formation of nodules [1].

Thrombocytopenia is a common hematological complication of progressive chronic liver diseases, occurring in both compensated and decompensated disease stages.

In clinical practice, the peripheral platelet count is a reliable marker of primary hemostasis in patients with LC. Thrombocytopenia (platelet count $< 150 \times 10^9/L$) is a common laboratory finding at the early stage of LC found by accident. Most patients with compensated LC report no complaints, are asymptomatic, and may have a good quality of life for several years. Thrombocytopenia is a laboratory marker of the preclinical stage of LC. Thrombocytopenia is associated with complex changes in hemostasis occurring in patients with progressive liver failure and decompensation.

Clinically, thrombocytopenia may manifest with hemorrhagic syndrome (petechiae, cutaneous and mucosal ecchymoses, nasal, gingival, uterine, gastrointestinal bleeding, etc.).

The prevalence of thrombocytopenia is 6 % in patients with the pre-cirrhotic stage of chronic liver diseases [2], increasing up to 75–86 % in patients with progressive liver fibrosis or cirrhosis [3, 4].

Thrombocytopenia is categorized according to the plasma platelet count [4]:

- **mild:** platelet count between 100 and $150 \times 10^9/L$ ($100,000$ – $150,000/\mu L$);
- **moderate:** platelet count between 50 and $100 \times 10^9/L$ ($50,000$ – $100,000/\mu L$);
- **severe:** platelet count below $50 \times 10^9/L$ ($< 50,000/\mu L$).

The risk of moderate-to-severe thrombocytopenia is 12-fold higher in patients with LC compared with those without LC [5].

A study enrolling 1,600 patients documented that the median platelet count on admission was approximately $130 \times 10^9/L$. Of these, 60 %, 35 %, and 10 % had mild, moderate, and severe thrombocytopenia, respectively [6].

Thrombocytopenia may worsen with increasing disease severity and can be used as a marker of progressive liver disease. Severe thrombocytopenia may be a strong independent predictor of bleeding and mortality [7]. Although spontaneous bleeding is unlikely in a patient with mild-to-moderate thrombocytopenia, monitoring of plasma factors is also required. Decreasing platelet counts correlate with the risk of bleeding, with the strongest correlation noted for platelet counts $< 10 \times 10^9/L$ (a high risk of spontaneous bleeding and mortality) [5, 8].

In patients with LC, spontaneous massive bleeding may be related to severe thrombocytopenia, as well as to other serious disorders of the hemostatic system, including combined disorders of the megakaryocyte-platelet system, clotting factors, and fibrinolysis [8].

There are numerous pathophysiological factors of LC-associated thrombocytopenia, including (Fig. 1):

- 1) splenomegaly and hypersplenism, with increased deposition (sequestration) of circulating platelets in the spleen;
- 2) reduced synthesis of thrombopoietin in the liver (and possibly in the kidneys), with decreased production and release of platelets from bone marrow due to the reduced stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombocytopoiesis;
- 3) increased destruction of platelets (hyperfibrinolysis, sepsis, etc.).

Normally, about 1/3 of the platelet population is found in the spleen. The lifespan of circulating platelets is about 10 days. Thrombocytopenia is a result of splenic sequestration of circulating platelets caused by congestive splenomegaly as a result of portal hypertension. The enlarged spleen

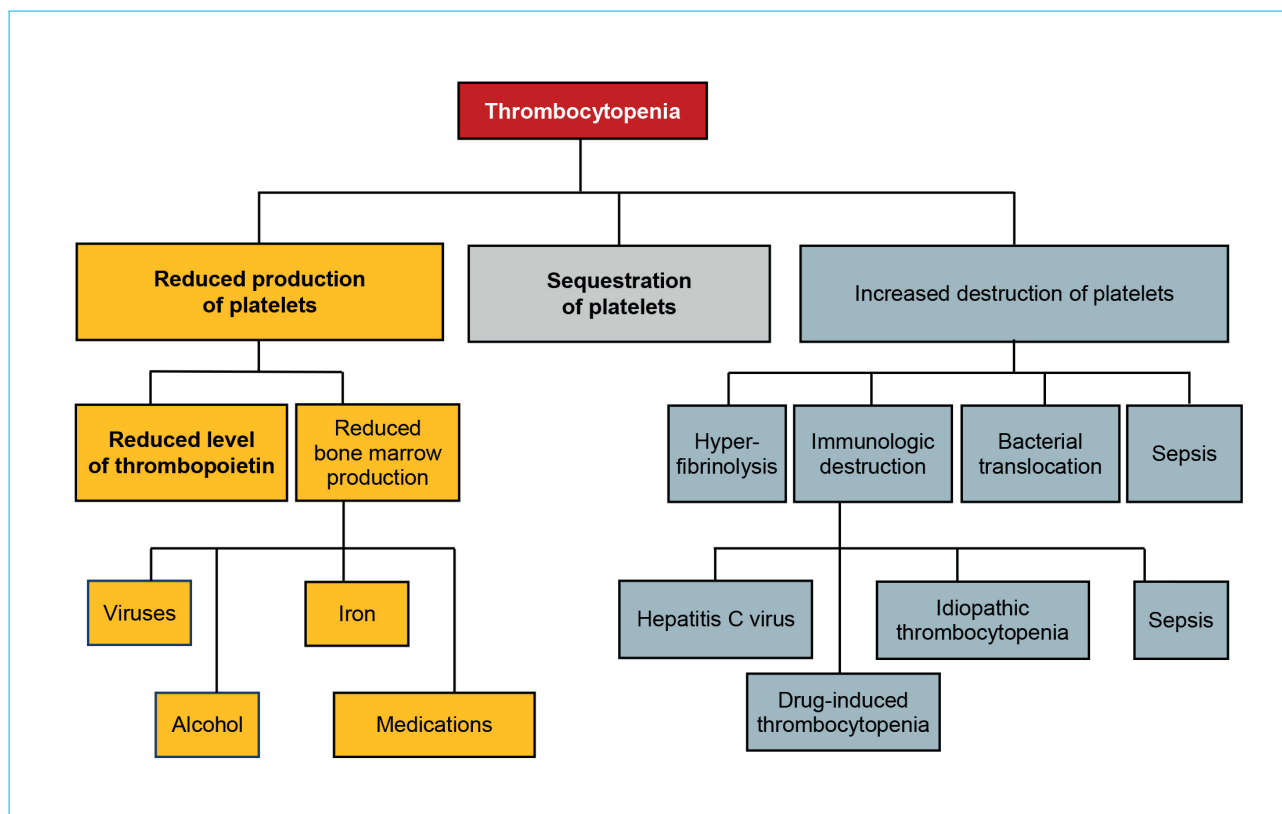


Figure 1. Pathophysiological processes of thrombocytopenia development in patients with liver cirrhosis

Рисунок 1. Патофизиологические процессы развития тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени

can accumulate up to 80–90 % of platelets, while their life expectancy does not change.

Patients with progressive severe chronic liver diseases and/or LC have rebalanced hemostasis that triggers compensatory mechanisms with a labile, extremely unstable equilibrium. This condition can be characterized as a balanced low-level hemostatic equilibrium due to a concordant reduction in pro- and anti-hemostatic components. Decreasing levels of procoagulant proteins are counterbalanced by decreasing levels of natural anticoagulants and antifibrinolytic proteins, and elevated plasma levels of von Willebrand factor and platelet adhesion proteins can compensate for thrombocytopenia [2, 4]. However, this balance can be destabilized by various triggers (e.g., infection, variceal bleeding, decompensated LC, invasive procedures, or inadequate transfusions).

It is also necessary to be aware of pseudothrombocytopenia [8]. This is a falsely determined low platelet count in vitro when ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) interacts with blood in a test tube. As a result, platelet aggregates are formed under the action of EDTA-dependent antiplatelet antibodies [4, 9, 10]. To rule out pseudothrombocytopenia, the blood smear

should be tested for clots, and the complete blood count should be repeated using other anticoagulants (heparin or sodium citrate) [4].

The international professional community believes that it is inappropriate to study the functional properties of platelets in clinical practice in patients with LC [4, 11]. In this group of patients, severe thrombocytopenia may be accompanied by an increase in the prothrombotic properties of platelets due to an increase in the concentration of von Willebrand factor and a decrease in ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains, member 13) [4].

Reduced hepatic production of thrombopoietin together with direct bone marrow suppression, e.g. due to toxic, drug- or virus-induced suppression of megakaryocytopoiesis, is thought to be key factors in the development of LC-associated thrombocytopenia [2, 8]. Therefore, the treatment of LC-associated thrombocytopenia should be based on eliminating its cause and addressing its pathophysiology. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) are considered a promising treatment option for thrombocytopenia.

Thrombopoietin is a glycoprotein produced primarily in the liver, with small amounts of

thrombopoietin made by the kidney. Thrombopoietin regulates the differentiation of megakaryocytes and platelets. Interestingly, thrombopoietin is the only cytokine that stimulates both megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis at all stages of differentiation and maturation (from stem cells to platelets).

There is a direct correlation between the levels of circulating thrombopoietin, thrombocytopenia grade, and LC stage [2].

There still has been no consensus on whether thrombocytopenia should be treated in order to prevent spontaneous bleeding in patients with LC. Normally, coagulation disorders require treatment in patients with LC prior to invasive procedures or surgical interventions or after recent bleeding. Thrombocytopenia complicates the management of patients with LC undergoing invasive procedures due to the high risk of bleeding, which varies according to the thrombocytopenia grade, coagulation status, and type of the invasive procedure. Thrombocytopenia can impede life-saving surgeries and cause delayed medical care, thus prolonging hospital stays and increasing medical costs.

In 2024, the Russian Society for the Study of the Liver (RSSL) issued a consensus document on the correction of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis before elective surgical interventions or invasive procedures [4]. This document covers the following:

- main issues of risk stratification of hemorrhagic complications;
- the prognostic value of thrombocytopenia;
- the necessity and methods of drug correction of various degrees of thrombocytopenia and reducing the risk of hemorrhagic complications in patients with LC.

Experts have developed tables that define the recommended minimum threshold level of platelets for performing elective surgical interventions/invasive procedures in patients with LC, considering the risk of hemorrhagic complications (low or high).

In addition to platelet count, the following factors affect the risk of periprocedural/perioperative bleeding:

- the nature and scope of the intervention itself;
- plasma hemostasis, closely associated with liver function and the severity of liver cirrhosis;
- systemic factors (sepsis; acute kidney injury; acute-on-chronic liver failure, ACLF, etc.);
- experience of a surgeon/surgical team;
- severity of liver cirrhosis (MELD > 25) and patients' overweight (BMI ≥ 40 kg/m²);
- medical history (taking antiplatelet agents, anticoagulants, and any medications that may potentially affect hemostasis);

- individual characteristics of the patient, including genetic characteristics.

Assessing the risks of perioperative hemorrhagic complications in patients with LC the bleeding risks associated with invasive/surgical procedures/interventions can be divided into low or high [4].

Procedures with a *low risk* of predicted bleeding are those in which severe bleeding is possible in < 1.5 % of cases and/or if it does occur, it can be easily stopped.

Procedures with a *high risk* of predicted bleeding are those in which severe bleeding is likely to occur in > 1.5 % of cases and/or in which it will be difficult to stop or if the bleeding leads to irremediable consequences (for example, bleeding in the central nervous system and a high risk of subsequent disability) [4].

The experts have faced with an important task of stratifying the risks of perioperative (occurring during/after surgery) or periprocedural (occurring during/after an invasive procedure) hemorrhagic complications in patients with LC based on literature data and their own long-term experience. For this purpose, all **elective surgical interventions** were grouped depending on the anatomical area and the degree of risk of bleeding. For example, to perform elective cholecystectomy, the minimum platelet count in patients with LC should be $> 100 \times 10^9/L$ [4]. All **elective invasive procedures** were grouped into endoscopic, intercutaneous/vascular, dental and depending on the degree of risk of bleeding. For example, elective laparocentesis (paracentesis) may not be bearing risks for patients with LC and platelet count $> 30 \times 10^9/L$, while elective liver biopsy is recommended only for patients with moderate thrombocytopenia (platelet count $> 80 \times 10^9/L$) [4]. More detailed information can be found in the prepared by specialists' consensus document on the correction of thrombocytopenia in patients with cirrhosis of the liver before elective surgical interventions/invasive procedures [4].

Platelet transfusion is commonly used for the clinical management of severe thrombocytopenia in patients with LC undergoing invasive interventions. However, the use of platelet transfusion may be limited by the development of antiplatelet antibodies, short duration of storage and efficacy, risk of infection and other transfusion-related complications, high costs, difficult production and transportation, intravenous route of administration that necessitates hospitalization [11].

TPO-RAs can be a promising alternative treatment for severe thrombocytopenia in patients with LC undergoing elective invasive interventions. TPO-RAs have several advantages: formulated as

tablets, they can be taken at home, raise platelet levels for a longer period (+3 weeks), have a good safety profile (number of adverse events comparable to that for placebo) and a more predictable effect [11–13].

An algorithm for the assessment of thrombocytopenia and the risk of bleeding, and proposed management of thrombocytopenia in patients with chronic liver diseases or LC undergoing elective invasive interventions is shown in Figure 2.

Currently, several TPO-RAs are registered on the world market: eltrombopag, avatrombopag, lusutrombopag and romiplostim. The latter is included in the treatment protocols for immune thrombocytopenia only. In Europe, for the management of severe thrombocytopenia in patients with chronic liver diseases or LC undergoing surgery there are used two agents: avatrombopag and lusutrombopag. Avatrombopag has been authorized in the Russian Federation for this indication.

Avatrombopag is an oral, low-molecular-weight, non-peptide TPO-RA that stimulates the proliferation and differentiation of megakaryocytes from bone marrow progenitor cells, thus increasing platelet production. Avatrombopag mimics the biological effect of thrombopoietin by acting on the transmembrane part of its receptor (c-Mpl), leaving free the thrombopoietin binding site (different binding sites) (Fig. 3). Avatrombopag is believed to potentiate the action of endogenous thrombopoietin (an additive effect), increasing platelet production. Avatrombopag has demonstrated a high safety profile (low risk of thromboembolic events and hepatotoxicity comparable with placebo) [18] and does not have the side effects of eltrombopag which has limited use in patients with chronic liver diseases and LC.

The efficacy and safety of avatrombopag have been confirmed in two multicenter, placebo-controlled, randomized phase 3 clinical

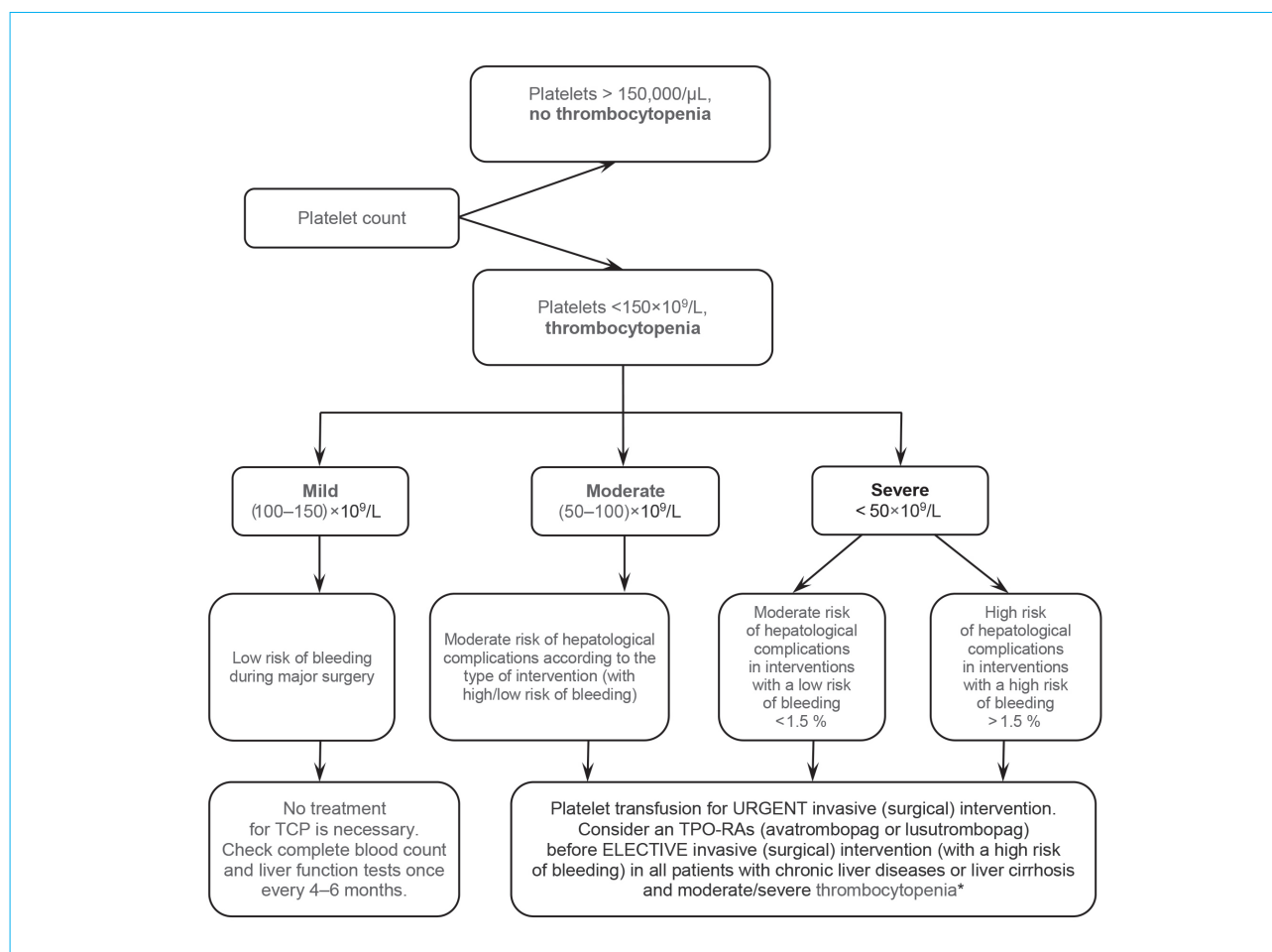


Figure 2. Algorithm for assessing the degree of thrombocytopenia, the risk of bleeding in patients with chronic liver disease/cirrhosis and possible treatment tactics; * – an individual approach to therapy is always required

Рисунок 2. Алгоритм оценки степени тромбоцитопении, риска кровотечений у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени и возможная лечебная тактика; * – всегда требуется индивидуальный подход к терапии

trials — ADAPT-1 and ADAPT-2. A total of 435 patients were included in the study, of whom 277 patients received avatrombopag and 158 patients received placebo. An analysis of consolidated data from phase 3 ADAPT-1 and ADAPT-2 clinical trials demonstrated that avatrombopag was superior to placebo both in the overall study population and across subgroups with different baseline platelet counts. In the avatrombopag group, the proportion of patients who did not require platelet transfusion or rescue therapy for bleeding was higher when in the placebo group [11, 14, 15].

Adult patients with chronic liver disease (MELD ≤ 24) and severe thrombocytopenia ($< 50 \times 10^9/L$ at the inclusion stage) were stratified into two groups: the first group included patients with platelet concentrations $< 40 \times 10^9/L$, the second group included patients with platelet concentrations in the range from 40 to $50 \times 10^9/L$. The groups were further divided into main and control (placebo) subgroups. The main subgroup received a dose of avatrombopag depending on the initial platelet count: at a concentration of $< 40 \times 10^9/L$ — 60 mg of medication per day, from 40 to $50 \times 10^9/L$ — 40 mg per day. The

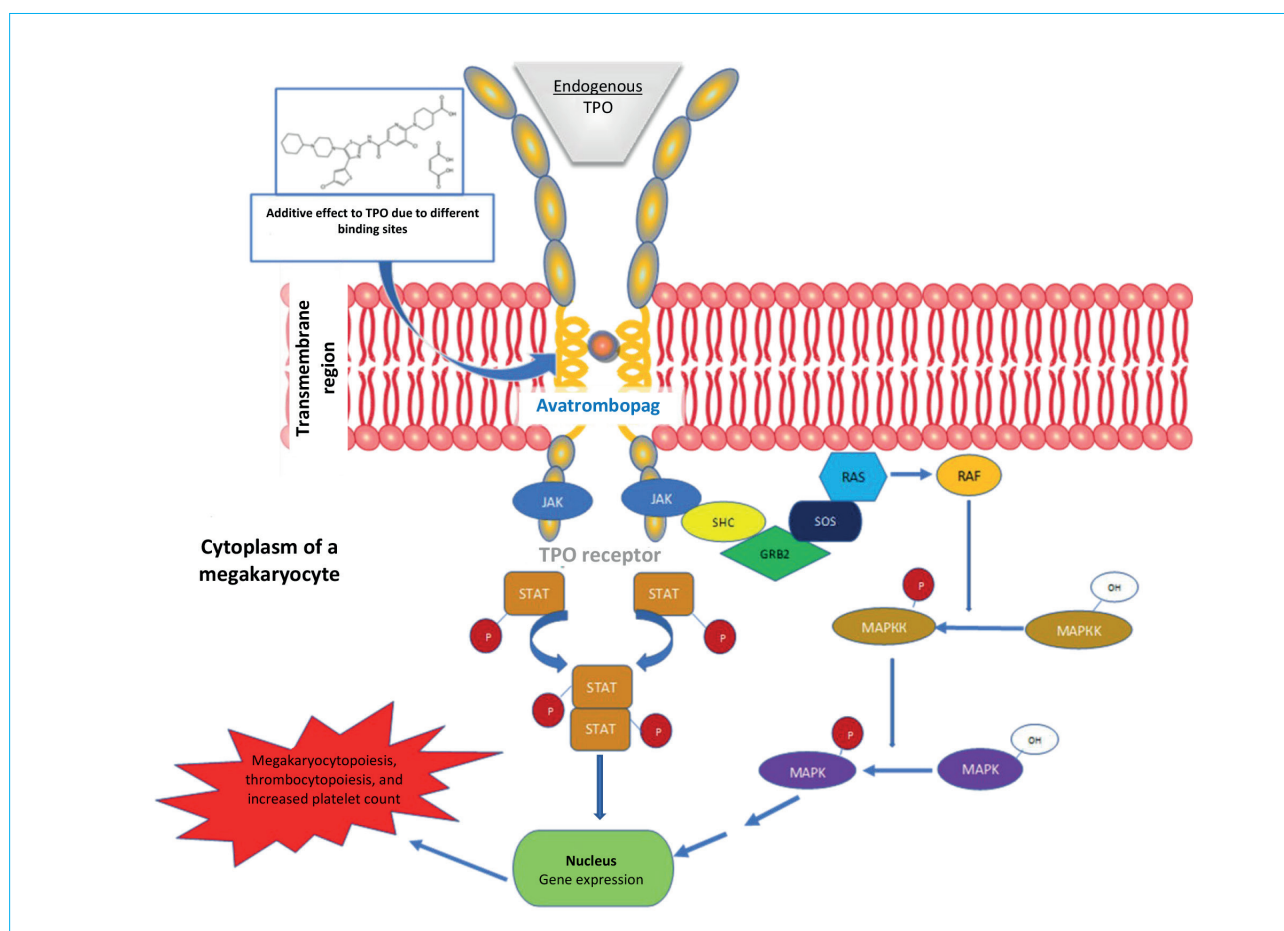


Figure 3. Scheme of signal transmission during the interaction of thrombopoietin with the receptor and its agonist (avatrombopag): TPO — thrombopoietin; JAK — Janus kinases; STAT — signal transducer and activator of transcription; P — phosphorylated form of protein; OH — dephosphorylated form of protein; SHC — Src family kinase; GRB2 — growth factor receptor-bound protein 2; SOS (Son of sevenless) — RAS-acting guanine nucleotide exchange factor; RAS and RAF — components of the signaling pathway that activates MAPKK; MAPKK — mitogen-activated protein kinase kinase; MAPK — mitogen-activated protein kinase

Рисунок 3. Схема передачи сигнала при взаимодействии тромбопоэтина с рецептором и его агонистом (аватромбопар): TPO (thrombopoietin) — тромбопоэтин; JAK (Janus kinases) — Янус-киназа; STAT (signal transducer and activator of transcription) — сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции; P — фосфорилированная форма белка; OH — дефосфорилированная форма белка; SHC (Src family kinase) — киназа семейства Src; GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) — белок, связанный с рецептором фактора роста 2; SOS (Son of sevenless) — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, действующих на RAS; RAS и RAF — компоненты сигнального пути, активирующего MAPKK; MAPKK (mitogen-activated protein kinase kinase) — киназа митоген-активируемой киназы; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая киназа

control subgroup received a placebo. The course of treatment was 5 days. Scheduled operations/interventions were performed 5–8 days after taking the last dose of the medication or placebo. The effectiveness of treatment was assessed by such criteria as the proportion of patients who did not require platelet concentrate transfusions or other urgent measures due to peri- or postprocedural bleeding within 7 days after the elective and performed intervention.

An analysis of the combined data from the two ADAPT studies showed that avatrombopag was significantly more effective than placebo in reducing the need for platelet concentrate transfusions or other urgent transfusion measures: 66.9 % vs. 28.6 % in the group with an initially low and 88 % vs. 35.8 % in the group with an initially high platelet count ($p < 0.0001$ for each group). It is important to note that in the majority of patients (93.8 %) who received avatrombopag, the platelet count on the day of the procedure was $\geq 50 \times 10^9/L$ compared to 38.0 % of patients from the placebo group [14].

A subanalysis of the ADAPT-1 and ADAPT-2 studies showed that avatrombopag was equally effective in invasive procedures/surgical interventions of any risk of bleeding degree. The effectiveness of the avatrombopag was not affected by the patient's gender, age, ethnicity, etiology, or severity of LC according to the Child – Pugh or MELD scores [14, 15].

In patients with chronic liver diseases and severe thrombocytopenia, TPO-RA therapy was associated with a doubling of the mean platelet count by the day of the invasive procedure, with a gradual decrease to the baseline level by day 35 [14]. On day 17 the mean platelet count was approximately $50 \times 10^9/L$ or higher, and three patients had a platelet count $> 200 \times 10^9/L$ [15].

Information on the use of TPO-RA (avatrombopag) in patients with chronic liver diseases or LC in preparation for elective invasive/surgical interventions is supplemented by data from a phase 4 observational cohort study (real clinical practice) published in 2023 [16]. In this study, avatrombopag treatment was well tolerated, increased the average platelet count by the day of the procedure, and reduced the need for intraoperative platelet concentrate transfusion. Avatrombopag caused no treatment-related side effects, and there were no thromboembolic complications or deaths during the study.

The onset of the platelet count increase was observed within 3 to 5 days, with the peak effect observed after 10 to 13 days [17]. The recommended daily dose of avatrombopag is based on the initial platelet count and is 40 or 60 mg for 5 days with food. Dosing should begin 10 to 13 days before

the elective invasive intervention which should be performed 5 to 8 days after the last dose of avatrombopag [18].

After 3–5 days, the mean increase in the platelet count is 30×10^3 , with a dose-dependent effect. Avatrombopag may be used as a locoregional therapy of hepatocellular carcinoma in patients without portal vein thrombosis [19].

Thus, oral TPO-RAs (in the Russian Federation avatrombopag is used) are a preferable option compared with platelet transfusions due to the ease and safety of their use in clinical practice. TPO-RAs should not be used to treat bleedings in patients with LC. In these cases, thrombocytopenia is managed according to the current standards of local and systemic hemostasis.1

Contraindications to TPO-RAs may include past thrombotic complications [18], including portal vein thrombosis. TPO-RAs are not recommended for patients with immune thrombocytopenia associated with coronavirus infection (COVID-19) due to the high risk of thrombosis [20].

Conclusion

Thrombocytopenia is a common hematological abnormality in LC, affecting up to 75–86 % of patients. Platelet sequestration in the enlarged spleen and thrombopoietin deficiency are key mechanisms of LC-associated thrombocytopenia.

Treatment of thrombocytopenia in order to prevent spontaneous bleeding is debatable due to the lack of evidence.

When evaluating the risk of peri- or postoperative bleeding, many factors are taken into account and currently it is necessary to be guided by an expert consensus document that will help practitioners in clinical practice in the management of such patients [4]. When routinely preparing patients with cirrhosis of the liver for invasive/surgical interventions with various risks of hemorrhagic complications, it may be advisable to correct severe thrombocytopenia using oral low-molecular-weight thrombopoietin receptor agonists. Compared to placebo, the use of TPO-AR (avatrombopag) led to a statistically significant increase in the number of platelets, a decrease in the frequency of platelet concentrate transfusions, and a decrease in the overall frequency of bleeding during/after invasive/surgical interventions/procedures, without increasing the frequency of thrombosis.

Thus, second-generation thrombopoietin receptor agonists may become the new standard of treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver diseases or LC who are preparing for elective invasive procedures or surgical interventions. Further research in this area is required.

References / Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
2. Moore A.H. Thrombocytopenia in cirrhosis: A review of pathophysiology and management options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):183–6. DOI: 10.1002/cld.860
3. Abdela J. Current advance in thrombopoietin receptor agonists in the management of thrombocytopenia associated with chronic liver disease: Focus on avatrombopag. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019;12:1179545X19875105. DOI: 10.1177/1179545X19875105
4. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А. и др. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):115–34. [Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., et al. Correction of thrombocytopenia before elective surgery/invasive procedures in patients with liver cirrhosis (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):115–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1032-2784
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;76(5):1151–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
6. Scharf R.E. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: Pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med*. 2021;10(7):1530. DOI: 10.3390/jcm10071530
7. Bleibel W., Caldwell S., Curry M., et al. Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transplant Int*. 2013;26(4):435–42. DOI: 10.1111/tri.12064
8. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. [Propaedeutics of internal diseases: textbook. Ed. by V.T. Ivashkin. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ.)].
9. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
10. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2003;70(4):251–2. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00033.x
11. Flisiak R., Antonov K., Drastich P., Jarcuska P., Maevskaya M., Makara M., et al. Practice guidelines of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures. *J Clin Med*. 2021;10(22):5419. DOI: 10.3390/jcm10225419
12. Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5):455–67. DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.008
13. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Timmouth A.T., Capocelli K.E., et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205–13. DOI: 10.7326/M14-1589
14. Poordad F., Terrault N.A., Alkhoury N., Tian W., Allen L.F., Rabinovitz M. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease-integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol*. 2020;2020:5421632. DOI: 10.1155/2020/5421632
15. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mittrut P., Tak W.Y., et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018;155(3):705–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
16. Satapathy S.K., Sundaram V., Shiffman M.L., Jamieson B.D. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35208. DOI: 10.1097/MD.00000000000035208
17. Drug Trial Snapshot: Doptelet. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-doptelet>
18. Doptelet. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet>
19. Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г. и др. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии. *Медицинский совет*. 2022;16(23):142–7. [Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaia N.V., Morozov V.G., et al. The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: Opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology. *Medical Council*. 2022;16(23):142–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2
20. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J., Murphy M., Lowe G., Laffan M., et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1038–43. DOI: 10.1111/bjh.16775

Information about the authors

Tatiana A. Deeva* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry of the Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, Moscow, 5-ya Parkovaya str., 21, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: liver.orc@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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

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

Сведения об авторах

Деева Татьяна Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: liver.orc@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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

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

Submitted: 14.09.2024 Accepted: 09.11.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 14.09.2024 Принята: 09.11.2024 Опубликовано: 30.12.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Сочетание аутоиммунного панкреатита с язвенным колитом и склерозирующим холангитом у пациентки 28 лет (клиническое наблюдение)

А.Р. Хурматуллина, А.В. Охлобыстин*, Л.Н. Андросова, Р.Т. Рзаев, А.С. Тертычный, А.П. Кирюхин, О.З. Охлобыстина, М.С. Жаркова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

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

Цель: продемонстрировать сложности диагностики у пациентки с сочетанием аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита и язвенного колита. При исходной низкой активности колита воспалительные изменения в толстой кишке были резистентны к проводимой иммуносупрессивной терапии.

Основные положения. У пациентки 28 лет возникла желтуха с кожным зудом, по поводу которой она обратилась в клинику. На основании характерного четкообразного изменения внутриспеченочных желчных протоков при проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии был диагностирован первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Последующее обследование выявило очаговую форму панкреатита и тотальное поражение толстой кишки с характерной гистологической картиной язвенного колита. Для выяснения этиологии панкреатита исследован уровень IgG4 сыворотки крови, который оказался повышенным до диагностически значимого уровня. Это потребовало проведения дифференциального диагноза между сочетанием ПСХ с повышенным IgG4 с язвенным колитом (ЯК) и аутоиммунным панкреатитом второго типа (АИП2) (характерным для европейской популяции пациентов), с одной стороны, и IgG4-ассоциированным системным заболеванием (более характерным для азиатской популяции) с вовлечением желчных протоков, поджелудочной железы и толстой кишки — с другой. Гистологическое исследование ткани печени оказалось неинформативным, биопсия поджелудочной железы не проводилась. Иммуносупрессивная терапия (стероиды, азатиоприн) вызвала быструю нормализацию размеров поджелудочной железы; вместе с тем изменения желчных протоков и толстой кишки не отреагировали на проводимую терапию, что было расценено как свидетельство в пользу первой диагностической концепции (ПСХ + АИП2 + ЯК). Пациентке было рекомендовано назначение биологической терапии для индукции ремиссии ЯК.

Заключение. Дифференциальный диагноз сочетанных аутоиммунных поражений печени, поджелудочной железы и кишечника нередко связан со значительными затруднениями и проводится *ex juvantibus*, по характеру ответа на иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, язвенный колит, склерозирующий холангит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Хурматуллина А.Р., Охлобыстин А.В., Андросова Л.Н., Рзаев Р.Т., Тертычный А.С., Кирюхин А.П., Охлобыстина О.З., Жаркова М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Сочетание аутоиммунного панкреатита с язвенным колитом и склерозирующим холангитом у пациентки 28 лет (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1421-4117>

Case Report: Combined Autoimmune Pancreatitis, Ulcerative Colitis and Sclerosing Cholangitis in 28-y.o. Patient

Alsu R. Khurmatullina, Alexey V. Okhlobystin*, Ludmila N. Androsova, Ramin T. Rzayev, Alexander S. Tertychnyy, Andrey P. Kiryukhin, Olga Z. Okhlobystina, Maria S. Zharkova, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to demonstrate difficulties of differential diagnostics in the case of combined autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Colonic lesions that initially had low grade of inflammation were resistant to immunosuppressive therapy.

Key points. A 28-year-old female patient was admitted to the clinic for jaundice associated with pruritis. Based on the characteristic beaded appearance of the intrahepatic bile ducts at magnetic resonance cholangiopancreato-

graphy, primary sclerosing cholangitis (PSC) was diagnosed. Subsequent examination revealed focal pancreatitis and total colitis with histological pattern, consistent with ulcerative colitis (UC). To determine the etiology of pancreatitis IgG4 serum level was examined, that showed over 2-fold elevation. This required differential diagnostics between PSC with IgG4 elevation, UC and type 2 autoimmune pancreatitis (AIP) (more common in European population) on one hand and IgG4-associated systemic disease (more common in Asian population) with bile ducts, pancreas and large intestine involvement on the other. Liver histology failed to reveal histological signs characteristic of any type of cholangitis, pancreatic biopsy was not performed. Immunosuppressive therapy (steroids followed by thiopurines) resulted in rapid improvement of the pancreatic changes while no response was achieved for bile ducts and the colon that was in favor of the first concept (PSC + type 2 AIP + UC). The patient was recommended to receive biologic therapy for UC remission induction.

Conclusion. Differential diagnostics of combined autoimmune lesions of the liver, the pancreas and colon may be complicated and carried out *ex juvantibus* according to response to immunosuppressive therapy.

Keywords: autoimmune pancreatitis, ulcerative colitis, sclerosing cholangitis

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

For citation: Khurmatullina A.R., Okhlobystin A.V., Androsova L.N., Rzaev R.T., Tertychnyy A.S., Kiryukhin A.P., Okhlobystina O.Z., Zharkova M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Case Report: Combined Autoimmune Pancreatitis, Ulcerative Colitis and Sclerosing Cholangitis in 28-y.o. Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1421-4117>

Введение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — хроническое воспалительное заболевание, связанное с интенсивной инфильтрацией поджелудочной железы (ПЖ) воспалительными клетками, которое быстро разрешается после начала иммуносупрессивной терапии, однако при отсутствии должного лечения вызывает тяжелый фиброз и атрофию органа [1]. Впервые термин «аутоиммунный панкреатит» был предложен К. Yoshida et al. для описания поражения поджелудочной железы иммунопатологической природы, при котором положительный эффект оказывают кортикостероиды [2]. Наиболее известная форма заболевания — АИП первого типа (АИП1), который связан с инфильтрацией ткани ПЖ лимфоцитами и плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, а также повышением уровня IgG4 в сыворотке крови. Эта форма панкреатита преобладает в азиатской популяции и часто протекает в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания с поражением других паренхиматозных органов [3]. АИП второго типа (АИП2) отличается характером инфильтрата в ПЖ: наблюдается инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами эпителия протоков железы, отсутствует значительное повышение числа IgG4+ плазмоцитов (≤ 10 в п/з при высоком увеличении), а также не наблюдается повышения IgG4 в сыворотке. АИП2 не считается системным заболеванием, однако такой панкреатит нередко может сочетаться с язвенным колитом (в отличие от крайне редких инфильтративных лимфомоподобных поражений пищеварительного тракта при АИП1) [4].

Клинический случай

В Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ обратилась пациентка К., 28 лет,

европейского происхождения, рост 169 см, вес 53 кг (индекс массы тела — $18,6 \text{ кг/м}^2$). Основные жалобы были на боли в нижней половине живота, тошноту, вздутие живота, неустойчивый стул, дискомфорт в верхних отделах живота. В ноябре 2022 г., после нескольких курсов антибиотикотерапии по поводу инфекции COVID-19, у пациентки возникла желтуха, кожный зуд, которые сопровождались повышением уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза — до 330 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — до 147 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза — до 369 Ед/л, щелочная фосфатаза — 1259 Ед/л), была назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой 500 мг/сут. После исключения инфекций гепатотропных вирусов состояние было расценено как лекарственный гепатит, был проведен курс терапии преднизолоном 60 мг в/в. С ноября 2022 г. присоединилась клиническая картина конъюнктивита, с марта 2023 г. — учащение стула.

Семейное положение: замужем, детей нет. Образование: высшее, не работает. Курение, употребление алкоголя отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 15 лет, беременности — 2 (медицинские аборт по желанию пациентки), роды — 0. Семейный и аллергологический анамнез не отягощен. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожа нормальной окраски, склеры инъецированы, следов расчесов нет. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Стул полуоформленный, не обесцвечен, регулярный до 4 раз в сутки, без патологических примесей. В анализах крови отмечалась умеренная гиперферментемия (аланинаминотрансфераза — 59 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 43 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 226 Ед/л), повышены маркеры холестаза (прямой билирубин — $7,2 \text{ мкмоль/л}$, щелочная фосфатаза — 988 Ед/л), уровень общего IgG — $20,76 \text{ г/л}$.

С учетом увеличения головки поджелудочной железы у пациентки без билиарной патологии и токсических факторов при нормальном уровне амилазы сыворотки был исследован уровень IgG4, составивший 4,1 г/л (норма — 0,1–1,35 г/л), что могло свидетельствовать скорее в пользу АИП1.

При проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) выявлено выраженное сужение субсегментарных желчных протоков, сегментарные протоки — с чередованием сужений и расширений по типу «четок» (рис. 1). КТ-исследование выявило увеличение размеров головки поджелудочной железы до 35 мм (рис. 2). При колоноскопии просвет толстой кишки на всем протяжении широкий, стенки эластичные, слизистая оболочка диффузно гиперемирована, отечна, контактно кровоточива со множественными (сплошь) точечными эрозиями, покрытыми фибрином, складки и гаустры сглажены. Капиллярный рисунок слизистой оболочки не визуализируется, местами сглажен. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки имели неровную псевдворсинчатую поверхность с участками повреждения и регенераторных изменений покровного эпителия и выраженной распространенной деформацией крипт. В собственной пластинке плотность клеточного инфильтрата повышена, в его составе обнаруживаются лейкоциты, проникающие в эпителий с очаговым разрушением крипт и формированием отдельных крипт-абсцессов (рис. 3).

Выраженная структурная перестройка слизистой оболочки расценивалась как характерный признак язвенного колита (ЯК) [5].

Доза урсodeзоксихолевой кислоты была увеличена до 750 мг/сут, к терапии добавлен месалазин 3 г/сут. Через 6 мес. на фоне проводимой терапии пациентка отметила исчезновение кожного зуда, симптомов конъюнктивита, при сохранении печеночных показателей на прежнем уровне. Уровень IgG4 сыворотки нормализовался (2,32 г/л), однако размеры головки поджелудочной железы по данным КТ увеличились до 46 мм (рис. 4). Эндоскопическая и гистологическая картина толстой кишки оставалась без какой-либо динамики. Поражение желчных протоков дифференцировали между первично-склерозирующим холангитом (ПСХ) и IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом. Пациентке была выполнена биопсия печени, которая выявила лишь неспецифические изменения (центролобулярный паренхиматозный билирубиностаз); признаков, характерных для склерозирующего холангита, выявить не удалось. В октябре 2023 г. был проведен курс индукционной терапии преднизолоном 60 мг/сут (с последующим снижением дозы до поддерживающей 10 мг/сут) и азатиоприном 100 мг/сут.

При обследовании в январе 2024 г. отмечена нормализация размеров головки поджелудочной железы, уровень IgG4 снизился до 0,82 г/л.

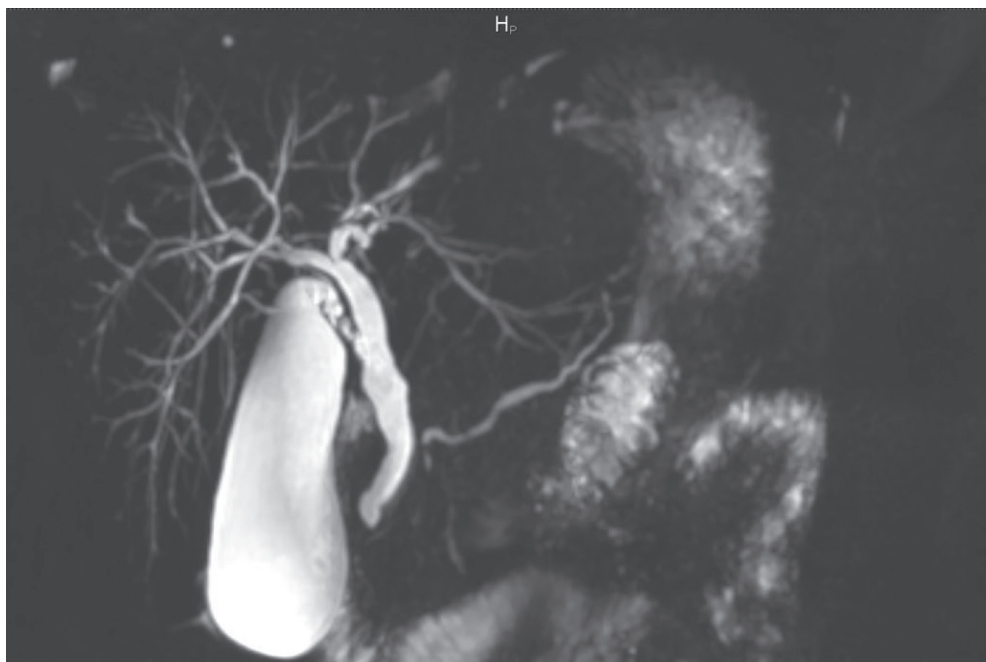


Рисунок 1. МРХПГ (март 2023 г.): четкообразное чередование сужений и расширений в дистальных отделах желчных протоков; главный панкреатический проток неровного диаметра, визуализируется на всем протяжении, без сужений

Figure 1. MRCP (March 2023): bead-like alternation of narrowing and dilatation in the distal bile ducts; the main pancreatic duct is of uneven diameter, visualized throughout its length, without narrowing

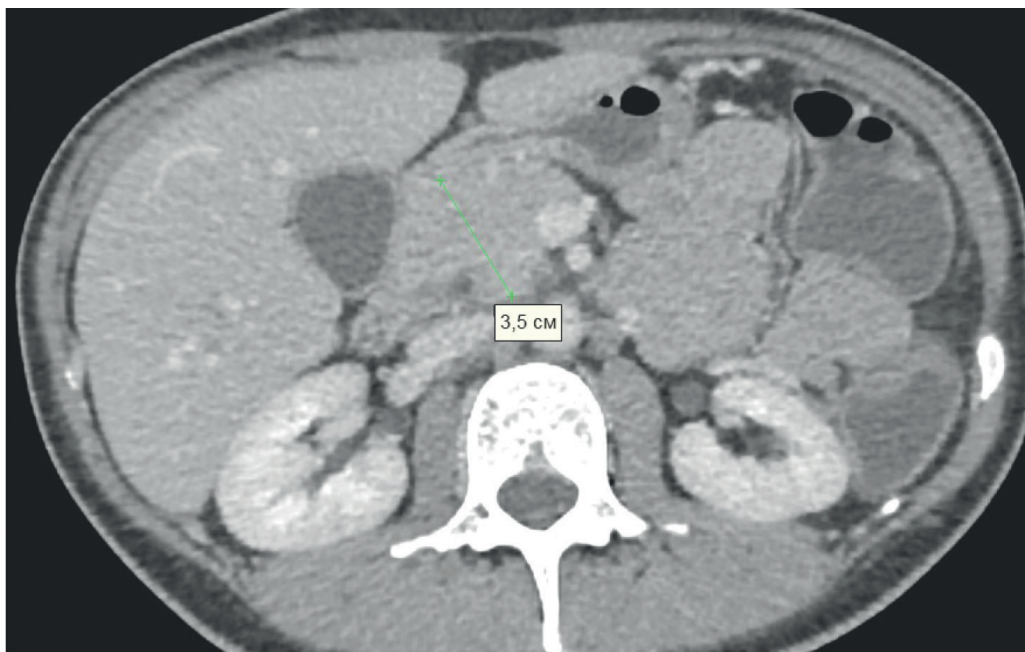


Рисунок 2. КТ-исследование (июнь 2023 г.): поджелудочная железа равномерно контрастирована, головка увеличена до 35 мм

Figure 2. CT scan (June 2023): the pancreas is uniformly contrasted, the head is enlarged to 35 mm

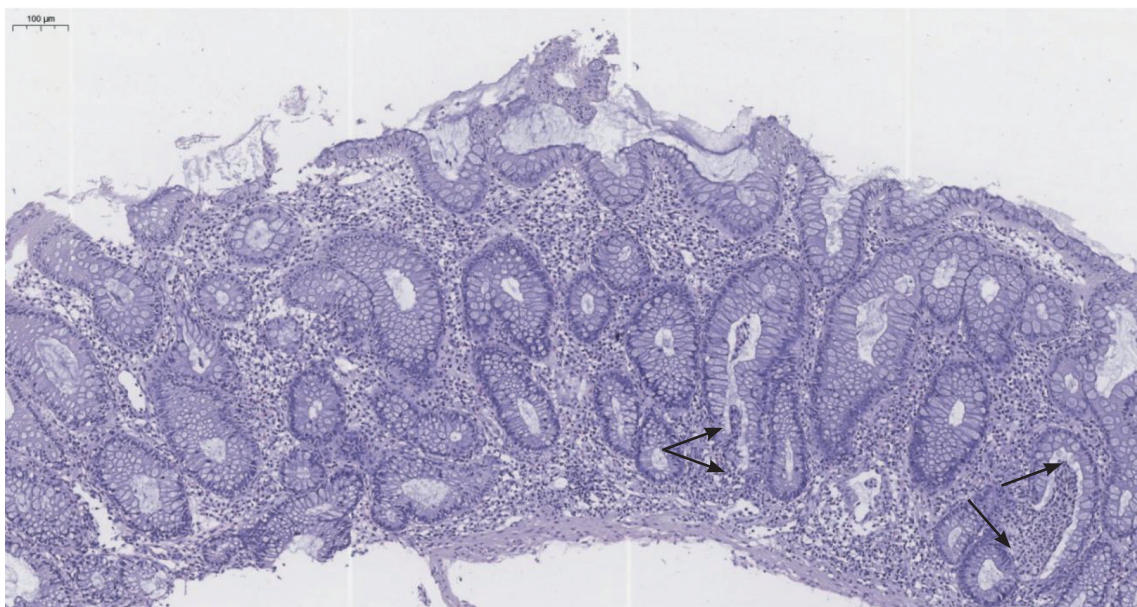


Рисунок 3. Гистологическое исследование слизистой толстой кишки (17.10.2023): хронический диффузный активный колит с неровной псевдоворсинчатой поверхностью слизистой оболочки, выраженной деформацией крипт и формированием крипт-абсцессов (показано стрелками). Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. Histological examination of the colon mucosa (October 17, 2023): chronic diffuse active colitis with an uneven pseudovillous surface of the mucosa, severe crypt deformation and the formation of crypt abscesses (shown by arrows). Magnification $\times 200$, hematoxylin and eosin staining

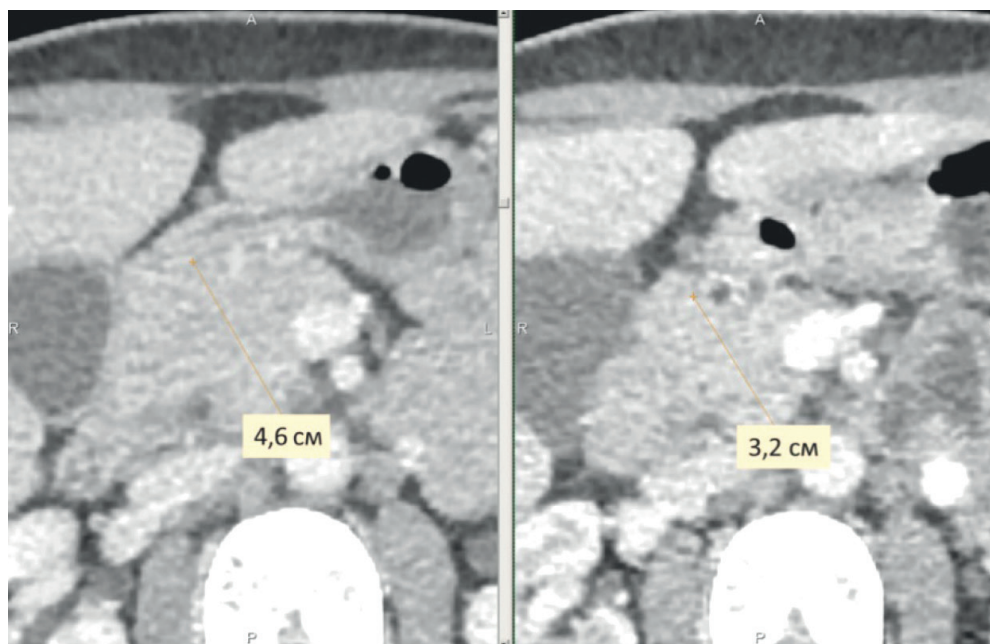


Рисунок 4. Динамика размеров головки поджелудочной железы по данным КТ-исследования в октябре 2023 г. (по сравнению с мартом 2023 г.)

Figure 4. Dynamics of the size of the head of the pancreas according to CT scan data in October 2023 (compared to March 2023)

Однако в апреле 2024 г. при колоноскопии с биопсией эндоскопическая и гистологическая картина оставалась без положительной динамики. МРХПГ также не выявила изменений по сравнению с данными 2023 г., что свидетельствовало в пользу диагноза ПСХ и против IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита.

Таким образом, диагноз был сформулирован следующим образом: Основное заболевание: сочетанные заболевания: Первичный склерозирующий холангит. Язвенный колит, тотальная форма, хроническое непрерывное течение, активность по Truelove – Witts II. Аутоиммунный панкреатит второго типа.

Учитывая отсутствие эндоскопической и гистологической ремиссии на фоне приема иммуносупрессорной терапии (азатиоприна) и месалазина и наличие сопутствующих заболеваний (ПСХ и аутоиммунного панкреатита) в соответствии с национальными клиническими рекомендациями пациентке рекомендовано начать биологическую терапию [6]. В качестве одного из возможных препаратов рассматривался цертолизумаба пэгол (с учетом планирования беременности).

Обсуждение

Понятие «аутоиммунный панкреатит» в настоящее время включает две формы, которые существенно отличаются друг от друга как по клиническим

проявлениям, так и по возможностям верификации диагноза. Общим для обеих форм АИП является выраженная инфильтрация воспалительными клетками поджелудочной железы, неравномерное сужение протоков и быстрый ответ на стероиды, по крайней мере, в дебюте заболевания. АИП1 в настоящее время рассматривают как одно из проявлений IgG4-ассоциированного системного заболевания с поражением поджелудочной железы [7]. Вовлечение лимфатических узлов, других паренхиматозных органов и тканей, в первую очередь — желчных протоков, повышение уровня IgG4 в сыворотке крови, а также интенсивная инфильтрация IgG4⁺ плазматическими клетками пораженных тканей существенно облегчают клиническую и инструментальную диагностику этого заболевания.

АИП1 существенно чаще встречается у азиатского населения, типичный пациент — мужчина пожилого возраста (60–70 лет) [8]. АИП2 преобладает в европейской популяции, наблюдается у более молодых пациентов (30–40 лет), в равной степени у лиц обоего пола [9]. При АИП2 наиболее частым проявлением заболевания является клинико-лабораторная картина острого панкреатита с выраженной инфильтрацией поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (46–56 % пациентов) [10]. У нашей пациентки увеличение головки поджелудочной железы, неравномерное изменение диаметра протоков без дистального расширения и быстрый ответ на стероиды убедительно

свидетельствуют в пользу диагноза аутоиммунного панкреатита. В то же время очевидные затруднения связаны с установлением типа панкреатита. На наш взгляд, несмотря на эпизод более чем двукратного повышения IgG4 сыворотки, отсутствие полиорганного поражения (отсутствие ответа со стороны желчных протоков у пациентки с коротким анамнезом расценивается как признак ПСХ) и сочетание с язвенным колитом свидетельствуют в пользу АИП2 [11].

В крупном когортном исследовании ($n = 17\,796$) были получены данные, свидетельствующие о том, что воспалительные заболевания кишечника у пациентов с АИП2 развиваются в 10 раз чаще, чем в общей популяции [12].

Согласно литературным данным, в 30–48 % случаев АИП2 диагностируется язвенный колит [13, 14]. Однако недавнее крупное исследование показывает, что частота ЯК при АИП2 может достигать 87,5 % (77 из 88 пациентов). В 26 случаях диагноз панкреатита и колита был поставлен одновременно, в 66,3 % случаев диагноз ЯК был метакронным. В этой работе все пациенты с ЯК получали терапию только препаратами месалазина. Существует мнение, что АИП2 является внекишечным проявлением язвенного колита [15], выраженная внутриэпителиальная инфильтрация нейтрофилами как в гранулоцитарных эпителиальных скоплениях при АИП2, так и в крипт-абсцессах при ЯК может отражать общий патогенез [16].

Предполагается, что воспалительные заболевания кишечника и АИП2 взаимно отягчают друг друга: при ЯК АИП2 имеет более тяжелое течение,

с другой стороны, пациенты с АИП2 и ЯК имеют более высокий индекс Мейо, и им чаще требуется проведение колэктомии [14, 17, 18].

Поражение желчных протоков нередко наблюдается у пациентов с аутоиммунным панкреатитом. Однако если при АИП1 возникает воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация, так же как во всех пораженных органах, то связь АИП2 объясняют частым сочетанием ЯК и ПСХ, которое наблюдается в 60–80 % случаев [19]. При выполнении МРХПГ у пациентов с язвенным колитом без клинических и лабораторных проявлений холестаза риск ПСХ в 4 раза выше такового в общей популяции [20]. В литературе описаны единичные случаи стриктур желчных протоков с внутридолевой билиарной гипертензией у пациентов с АИП2, гистологически при этом в печени обнаружен фиброз желчных протоков и лимфоцитарная инфильтрация [21]. У нашей пациентки отсутствие динамики со стороны желчных протоков на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии свидетельствует в пользу ПСХ и против IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита [22].

Лечение АИП2 обычно проходит с меньшими трудностями, чем лечение АИП1, большинство пациентов отвечают на стандартный курс стероидов (0,8–1,0 мг/кг/сут), или возникает спонтанная ремиссия без лечения [23]. У нашей пациентки был получен быстрый рентгенологический ответ на начало стероидной терапии, и необходимость назначения биологической терапии определялась резистентным течением колита.

Литература / References

1. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J.B., Buttgerit F., et al. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(6):637–66. DOI: 10.1177/2050640620934911
2. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1995;40(7):1561–8. DOI: 10.1007/BF02285209
3. Ивашкин В.Т., Крюгер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеев С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Krieger A.G., Okhlobystin A.V., Anishchenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseyenko S.A., et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists, and the Endoscopic Society “REndO” on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):99–156. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156]
4. Zamboni G., Luttges J., Capelli P., Frulloni L., Cavallini G., Pederzoli P., et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: A study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004;445(6):552–63. DOI: 10.1007/s00428-004-1140-z
5. Тертышный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):73–84. [Tertyshnyi A.S., Akhrieva Kh.M., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Selivanova L.S. Modern approach in morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):73–84. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84]
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;59(1):6–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abduganieva D.I., et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2017;59(1):6–30. (In Russ.).]
7. Бувеев А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт, 2014. [Bueev A.O., Kucheryaviy Yu.A. IgG4-associated disease: monograph. Moscow: Forte Print, 2014. (In Russ.).]

8. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Vala D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593–608. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005
9. Ikeura T., Manfredi R., Zamboni G., Negrelli R., Capelli P., Amodio A., et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(4):270–7. DOI: 10.1177/2050640613495196
10. de Pretis N., Carlin M., Calderini E., Caldart F., Conti Bellocchi M.C., Amodio A., et al. Clinical features and long-term outcomes of patients with type 2 autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(3):319–25. DOI: 10.1002/ueg2.12504
11. Sah R.P., Chari S.T. Autoimmune pancreatitis: An update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(2):144–52. DOI: 10.1007/s11894-012-0246-8
12. Chen Y.L., Hsu C.W., Cheng C.C., Yiang G.T., Lin C.S., Lin C.L., et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):987–95. DOI: 10.1080/03007995.2017.1300143
13. Fukuda S., Akiyama S., Tarakji A., Hamdeh S., Suzuki H., Tsuchiya K. Prevalence and clinical features of patients with autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(8):1474–84. DOI: 10.1111/jgh.15894
14. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M., et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):104–12. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.033
15. Roque Ramos L., DiMaio C.J., Sachar D.B., Atreja A., Colombel J.F., Torres J. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: Case series and review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2016;48(8):872–8. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.008
16. Lee Y.S., Kim N.H., Hyuk Son J., Wook Kim J., Ki Bae W., Kim K.A., et al. Type 2 autoimmune pancreatitis with Crohn's disease. *Intern Med.* 2018;57(20):2435–41. DOI: 10.2169/internalmedicine.0213-17
17. Park S.H., Kim D., Ye B.D., Yang S.K., Kim J.H., Yang D.H., et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(6):520–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827fd4a2
18. Ravi K., Chari S.T., Vege S.S., Sandborn W.J., Smyrk T.C., Loftus E.V. Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1326–30. DOI: 10.1002/ibd.20898
19. Kim S.H., Lee Y.C., Chon H.K. Challenges for clinicians treating autoimmune pancreatitis: Current perspectives. *World J Clin Cases.* 2023;11(1):30–46. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i1.30
20. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannesen G., Tveit K., et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2016;151(4):660–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
21. Ollo D., Terraz S., Arnoux G., Puppa G., Frossard J.L., Bichard P. Biliary involvement in type 2 autoimmune pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2019;13(1):103–10. DOI: 10.1159/000499422
22. Долгушина А.И., Селянина А.А., Дубровина В.В., Исянгильдина Г.А., Олевская Е.Р. Прогностические модели первичного склерозирующего холангита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(5):43–50. [Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Dubrovina V.V., Isyangildina G.A., Olevskaya E.R. Prognostic models of primary sclerosing cholangitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(5):43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-43-50
23. de Pretis N., Carlin M., Calderini E., Caldart F., Conti Bellocchi M.C., Amodio A., et al. Clinical features and long-term outcomes of patients with type 2 autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(3):319–25. DOI: 10.1002/ueg2.12504

Сведения об авторах

Хурматуллина Алсу Расимовна — студент, стажер-исследователь 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: khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

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>

Андросова Людмила Николаевна — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский уни-

Information about the authors

Alsu R. Khurmatullina — Student, Research Intern of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Associate 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>

Ludmila N. Androsova — Physician at the department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

верситет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4094-0956>

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ramin-rz@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: a.p.kiryukhin@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: olga_okhl@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7070>

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

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Contact information: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4094-0956>

Ramin T. Rzayev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: raminrz@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskayastr., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Alexander S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: a.p.kiryukhin@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Olga Z. Okhlobystina — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga_okhl@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7070>

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

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

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

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

Поступила: 02.09.2024 Принята: 27.10.2024 Опубликовано: 30.12.2024

Submitted: 02.09.2024 Accepted: 27.10.2024 Published: 30.12.2024



Case Report: Combined Autoimmune Pancreatitis, Ulcerative Colitis and Sclerosing Cholangitis in 28-y.o. Patient

Alsu R. Khurmatullina, Alexey V. Okhlobystin*, Ludmila N. Androsova, Ramin T. Rzaev, Alexander S. Tertychnyy, Andrey P. Kiryukhin, Olga Z. Okhlobystina, Maria S. Zharkova, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to demonstrate difficulties of differential diagnostics in the case of combined autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Colonic lesions that initially had low grade of inflammation were resistant to immunosuppressive therapy.

Key points. A 28-year-old female patient was admitted to the clinic for jaundice associated with pruritis. Based on the characteristic beaded appearance of the intrahepatic bile ducts at magnetic resonance cholangiopancreatography, primary sclerosing cholangitis (PSC) was diagnosed. Subsequent examination revealed focal pancreatitis and total colitis with histological pattern, consistent with ulcerative colitis (UC). To determine the etiology of pancreatitis IgG4 serum level was examined, that showed over 2-fold elevation. This required differential diagnostics between PSC with IgG4 elevation, UC and type 2 autoimmune pancreatitis (AIP) (more common in European population) on one hand and IgG4-associated systemic disease (more common in Asian population) with bile ducts, pancreas and large intestine involvement on the other. Liver histology failed to reveal histological signs characteristic of any type of cholangitis, pancreatic biopsy was not performed. Immunosuppressive therapy (steroids followed by thiopurines) resulted in rapid improvement of the pancreatic changes while no response was achieved for bile ducts and the colon that was in favor of the first concept (PSC + type 2 AIP + UC). The patient was recommended to receive biologic therapy for UC remission induction.

Conclusion. Differential diagnostics of combined autoimmune lesions of the liver, the pancreas and colon may be complicated and carried out *ex juvantibus* according to response to immunosuppressive therapy.

Keywords: autoimmune pancreatitis, ulcerative colitis, sclerosing cholangitis

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

For citation: Khurmatullina A.R., Okhlobystin A.V., Androsova L.N., Rzaev R.T., Tertychnyy A.S., Kiryukhin A.P., Okhlobystina O.Z., Zharkova M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Case Report: Combined Autoimmune Pancreatitis, Ulcerative Colitis and Sclerosing Cholangitis in 28-y.o. Patient. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1421-4117>

Сочетание аутоиммунного панкреатита с язвенным колитом и склерозирующим холангитом у пациентки 28 лет (клиническое наблюдение)

А.Р. Хурматуллина, А.В. Охлобыстин*, Л.Н. Андросова, Р.Т. Рзаев, А.С. Тертычный, А.П. Кирюхин, О.З. Охлобыстина, М.С. Жаркова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

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

Цель: продемонстрировать сложности диагностики у пациентки с сочетанием аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита и язвенного колита. При исходной низкой активности колита воспалительные изменения в толстой кишке были резистентны к проводимой иммуносупрессивной терапии.

Основные положения. У пациентки 28 лет возникла желтуха с кожным зудом, по поводу которой она обратилась в клинику. На основании характерного четкообразного изменения внутрипеченочных желчных протоков при проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии был диагностирован первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Последующее обследование выявило очаговую форму панкреатита и тотальное поражение толстой кишки с характерной гистологической картиной язвенного колита. Для выяснения этиологии панкреатита исследован уровень IgG4 сыворотки крови, который оказался повышенным до диагностически значимого уровня. Это потребовало проведения дифференциального диагноза между сочетанием ПСХ с повышенным IgG4 с язвенным колитом (ЯК) и аутоиммунным панкреатитом второго типа

(АИП2) (характерным для европейской популяции пациентов), с одной стороны, и IgG4-ассоциированным системным заболеванием (более характерным для азиатской популяции) с вовлечением желчных протоков, поджелудочной железы и толстой кишки — с другой. Гистологическое исследование ткани печени оказалось неинформативным, биопсия поджелудочной железы не проводилась. Иммуносупрессивная терапия (стероиды, азатиоприн) вызвала быструю нормализацию размеров поджелудочной железы; вместе с тем изменения желчных протоков и толстой кишки не отреагировали на проводимую терапию, что было расценено как свидетельство в пользу первой диагностической концепции (ПСХ + АИП2 + ЯК). Пациентке было рекомендовано назначение биологической терапии для индукции ремиссии ЯК.

Заключение. Дифференциальный диагноз сочетанных аутоиммунных поражений печени, поджелудочной железы и кишечника нередко связан со значительными затруднениями и проводится *ex juvantibus*, по характеру ответа на иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, язвенный колит, склерозирующий холангит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Хурматуллина А.Р., Охлобыстин А.В., Андросова Л.Н., Рзаев Р.Т., Тертычный А.С., Кирюхин А.П., Охлобыстина О.З., Жаркова М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Сочетание аутоиммунного панкреатита с язвенным колитом и склерозирующим холангитом у пациентки 28 лет (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1421-4117>

Introduction

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a chronic inflammatory disease associated with intensive infiltration of the pancreas by inflammatory cells, which resolves rapidly after the initiation of immunosuppressive therapy, but causes severe fibrosis and atrophy of the organ in the absence of immune-suppressive treatment [1]. The term “autoimmune pancreatitis” was first proposed by K. Yoshida et al. to describe a pancreatic lesion of immunopathological nature with rapid response to corticosteroids [2]. The most known form of the disease is type 1 autoimmune pancreatitis (AIP1), which is associated with infiltration of the pancreatic tissue by lymphocytes and plasma cells expressing IgG4, as well as an increase in serum IgG4 levels. This form of pancreatitis is prevalent in the Asian population and often occurs within the spectrum of an IgG4-associated systemic disease with involvement of other parenchymatous organs [3]. Type 2 autoimmune pancreatitis (AIP2) differs in the nature of the infiltrate in the pancreatic tissue: neutrophilic granulocyte infiltrates of the ductal epithelium; there is no significant increase in the number of IgG4⁺ plasmacytes (≤ 10 per view field at high magnification), and normal serum levels of IgG4. AIP2 is not considered a systemic disease, but such pancreatitis can often be combined with ulcerative colitis (in contrast to the extremely rare infiltrative lymphoma-like lesions of the digestive tract in AIP1) [4].

Clinical case

Patient K., 28-year-old female Caucasian, height — 169 cm, weight — 53 kg (body mass index — 18,6 kg/m²), was admitted to the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the

Sechenov University. Her main complaints were lower abdominal pain, nausea, abdominal bloating, unstable bowel movements, upper abdominal discomfort. In November 2022, after several courses of antibiotic therapy for COVID-19 infection, the patient developed jaundice, skin itching, accompanied by an increase in liver enzymes (alanine aminotransferase — up to 330 U/L, aspartate aminotransferase — up to 147 U/L, gamma glutamine transferase — up to 369 U/L, alkaline phosphatase — 1259 U/L), and therapy with ursodeoxycholic acid 500 mg/day was prescribed. After exclusion of hepatotropic virus infections, the condition was regarded as drug-induced hepatitis, and a course of therapy with prednisolone 60 mg intravenously was performed. Since November 2022, clinical picture of conjunctivitis adjoined, since March 2023 — increased frequency of defecations. Marital status: married, no children. Education: higher education, does not work. Patient denies smoking and alcohol consumption. Gynecological history: periods since the age of 15, pregnancy — 2 (medical abortions at the patient's wish), childbirth — 0. Family history and allergies were not compromised. On admission: condition of average severity. Skin of normal color, sclerae injected, no scratch marks. The abdomen on palpation is soft, tender in the right subcostal area. Stools were loose, not discolored, regular — up to 4 times a day, without pathological impurities. In blood tests, moderate hyperfermentemia was noted (alanine aminotransferase — 59 U/L, aspartate aminotransferase — 43 U/L, gamma glutamine transferase — 226 U/L), cholestasis markers were elevated (direct bilirubin — 7.2 μ mol/L, alkaline phosphatase — 988 U/L), total IgG level was 20.76 g/L. Taking into account the enlargement of the pancreatic head in a patient without known

biliary pathology and toxic history with normal serum amylase level, the level of IgG4 was investigated, which was 4.1 g/L (normal level — 0.1–1.35 g/L), which could indicate rather in favor of AIP1.

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) revealed narrowing of subsegmental bile ducts, segmental ducts — with alternations of strictures and dilations of bead-like pattern (Fig. 1). CT scan revealed an increase in the size of the pancreatic head up to 35 mm (Fig. 2). The colonoscopy procedure revealed patent lumen of the colon, the walls were elastic, the mucosa was diffusely hyperemic, edematous, contact bleeding with multiple (solid) point erosions covered with fibrin, folds and haustrae were flattened. Capillary pattern of mucous membrane is not visualised, blurred in some places. Biopsy specimens of the colonic mucosa had uneven pseudoporous surface with areas of damage and regenerative changes of the covering epithelium and expressed widespread deformation of crypts. In the intrinsic lamina, the density of cellular infiltrate is increased, its composition includes leukocytes penetrating the epithelium with focal destruction of crypts and formation of separate crypt abscesses

(Fig. 3). Significant structural rearrangement of the mucosa was considered as a characteristic sign of ulcerative colitis (UC) [5].

The dose of ursodeoxycholic acid was increased to 750 mg/day, and mesalazine 3 g/day was added to the therapy. In 6 months against the background of the therapy the patient noted disappearance of pruritis, conjunctivitis symptoms, while liver enzymes remained unchanged. The serum IgG4 level normalized (2.32 g/L), but the size of the pancreatic head according to CT scan increased to 46 mm (Fig. 4). Endoscopic and histological picture of the colon remained without any dynamics. Bile duct involvement was differentiated between primary sclerosing cholangitis (PSC) and IgG4-associated sclerosing cholangitis. The patient underwent liver biopsy, which revealed only non-specific changes (centrilobular parenchymatous bilirubinostasis), no features characteristic of sclerosing cholangitis could be detected. In October 2023, a course of induction therapy with prednisolone 60 mg/day with subsequent dose reduction to maintenance 10 mg/day and azathioprine 100 mg/day was performed.

At the examination in January 2024, normalization of the size of the pancreatic head was

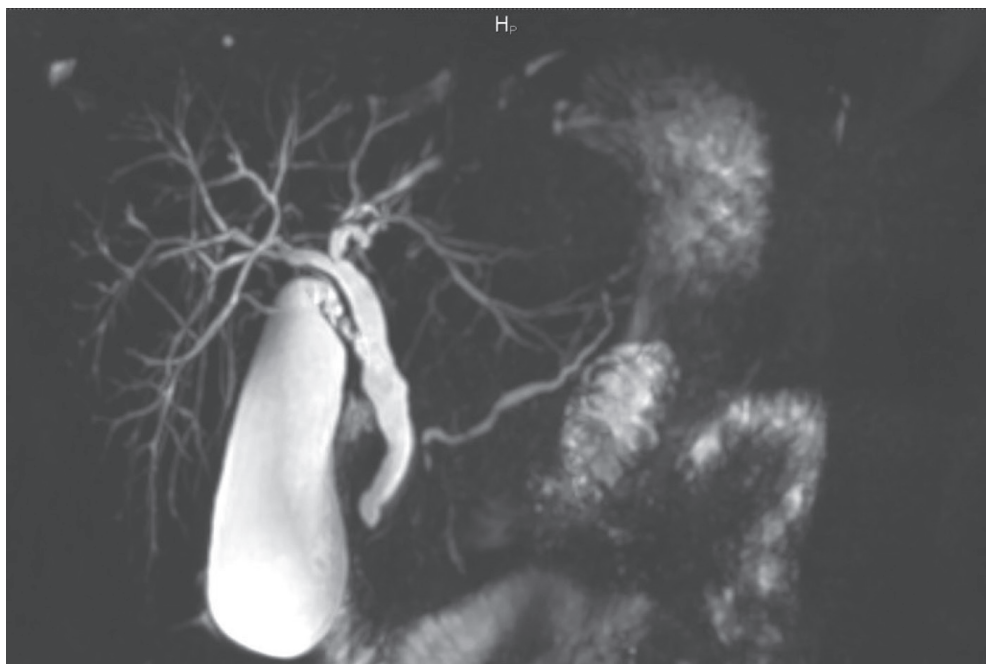


Figure 1. MRCP (March 2023): bead-like alternation of narrowing and dilatation in the distal bile ducts; the main pancreatic duct is of uneven diameter, visualized throughout its length, without narrowing

Рисунок 1. МРХПГ (март 2023 г.): четкообразное чередование сужений и расширений в дистальных отделах желчных протоков; главный панкреатический проток неровного диаметра, визуализируется на всем протяжении, без сужений

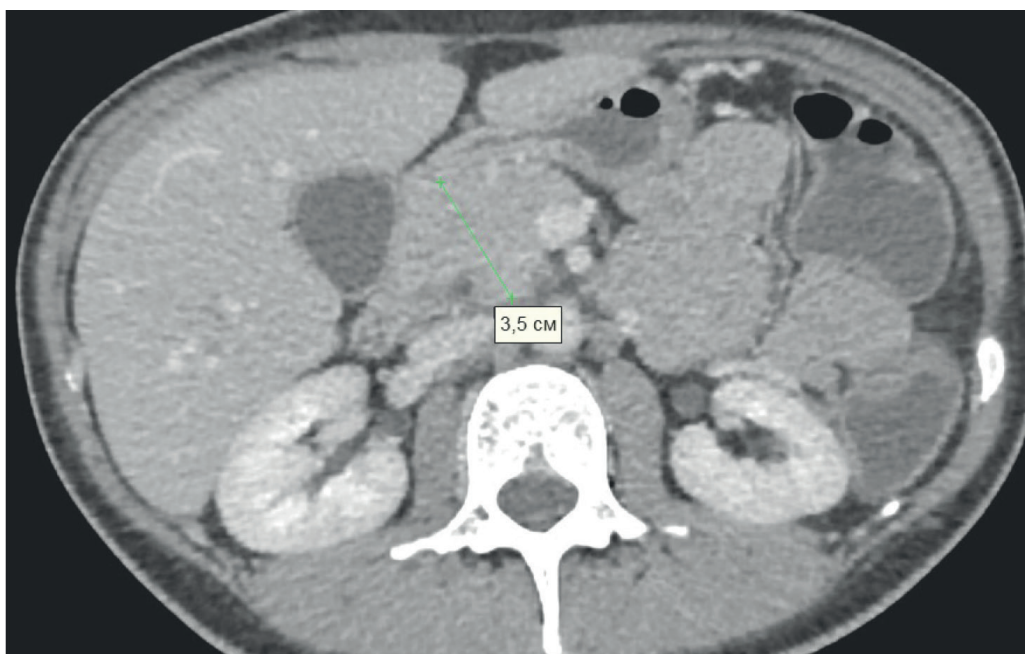


Figure 2. CT scan (June 2023): the pancreas is uniformly contrasted, the head is enlarged to 35 mm

Рисунок 2. КТ-исследование (июнь 2023 г.): поджелудочная железа равномерно контрастирована, головка увеличена до 35 мм

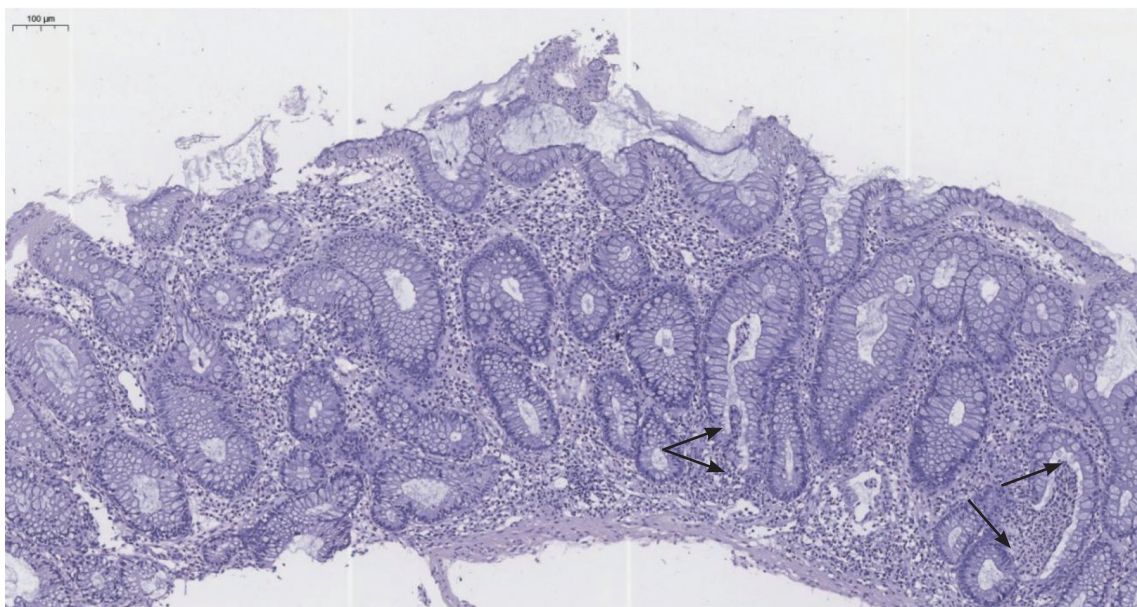


Figure 3. Histological examination of the colon mucosa (October 17, 2023): chronic diffuse active colitis with an uneven pseudovillous surface of the mucosa, severe crypt deformation and the formation of crypt abscesses (shown by arrows). Magnification $\times 200$, hematoxylin and eosin staining

Рисунок 3. Гистологическое исследование слизистой толстой кишки (17.10.2023): хронический диффузный активный колит с неровной псевдоворсинчатой поверхностью слизистой оболочки, выраженной деформацией крипт и формированием крипт-абсцессов (показано стрелками). Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

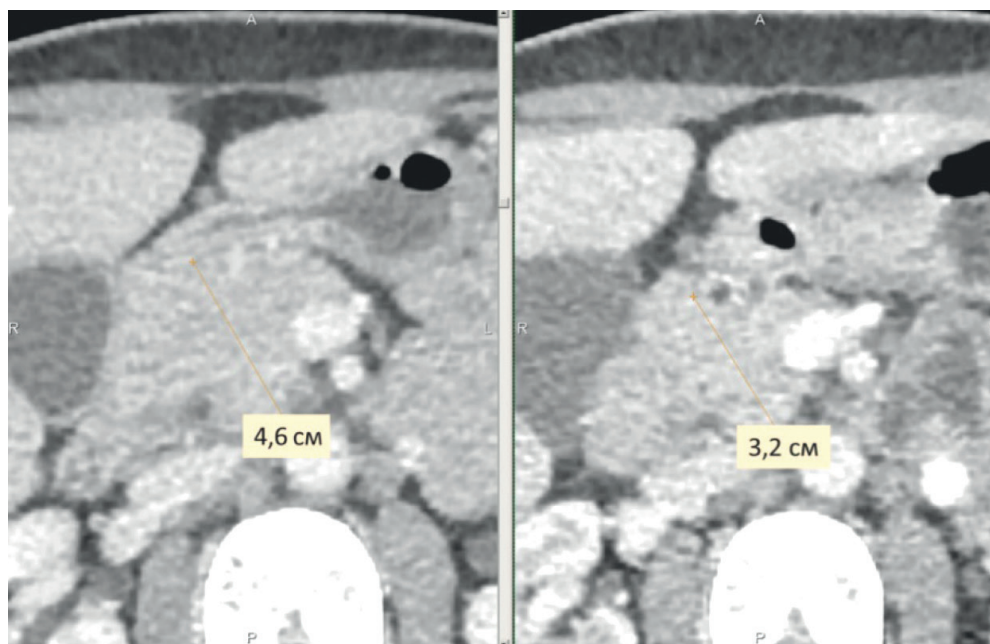


Figure 4. Dynamics of the size of the head of the pancreas according to CT scan data in October 2023 (compared to March 2023)

Рисунок 4. Динамика размеров головки поджелудочной железы по данным КТ-исследования в октябре 2023 г. (по сравнению с мартом 2023 г.)

noted, IgG4 level decreased to 0.82 g/L. However, in April 2024 the colonoscopy with biopsy showed that the endoscopic and histological picture remained without positive dynamics. MRCP also showed no change as compared to the 2023 findings, which was in favor of the diagnosis of PSC and against IgG4-associated sclerosing cholangitis. Thus, the diagnosis was formulated as follows: *Main disease: co-morbidities:* Primary sclerosing cholangitis. Ulcerative colitis, total form, chronic, continuous course, Truelove — Witts grade 2. Type 2 autoimmune pancreatitis.

Given the absence of endoscopic and histological remission on immunosuppressive therapy (azathioprine) and mesalazine and the presence of concomitant diseases (PSC and autoimmune pancreatitis) in accordance with the national clinical guidelines, the patient was recommended to initiate biological therapy [6]. Certolizumab pegol was considered as one of the possible drugs (taking into account pregnancy planning).

Discussion

The concept of autoimmune pancreatitis currently includes two forms, which differ significantly from each other both in clinical manifestations and in the possibilities of diagnosis verification.

Common to both forms of AIP are marked infiltration of the pancreas by inflammatory cells, irregular ductal narrowing, and a rapid response to steroids, at least in the debut of the disease. AIP1 is currently considered as one of the manifestations of IgG4-associated systemic disease with pancreatic lesion [7]. Involvement of lymph nodes, other parenchymatous organs and tissues, first of all bile ducts, increase of IgG4 level in blood serum, as well as intensive infiltration of affected tissues by IgG4⁺ plasma cells considerably facilitate clinical and instrumental diagnostics of this disease. AIP1 is significantly more common in the Asian population, the typical patient is an elderly man (60–70 years old) [8]. AIP2 is predominant in the European population, occurring in younger patients (30–40 years of age), equally in both sexes [9]. In AIP2, the most frequent manifestation of the disease is the clinical and laboratory picture of acute pancreatitis with marked infiltration of the pancreas and parapancreatic tissue (46–56 % of patients) [10].

In our patient, enlargement of the pancreatic head, irregular change in duct diameter without distal dilatation, and rapid response to steroids strongly support the diagnosis of autoimmune pancreatitis. At the same time, obvious difficulties are associated with the establishment of the type of pancreatitis. In our opinion, despite an episode

of more than 2-fold elevation of serum IgG4, the absence of multiorgan involvement (absence of bile duct response in a patient with a short history is considered as a sign of PSC) and combination with ulcerative colitis are in favor of AIP2 [11].

In a large cohort study ($n = 17,796$), there was evidence that inflammatory bowel disease develops 10 times more frequently in patients with AIP2 than in the general population [12].

According to the literature, ulcerative colitis is diagnosed in 30–48 % of AIP2 cases [13, 14]. However, a recent large study shows that the incidence of UC in AIP2 may be as high as 87.5 % (77 out of 88 patients). In 26 cases, pancreatitis and colitis were diagnosed simultaneously, and in 66.3 % of cases the diagnosis of UC was meta-chronous. In this work, all patients with UC received therapy with mesalazine alone. There is an opinion that AIP2 is an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis [15], as pronounced intraepithelial infiltration by neutrophils both in granulocytic epithelial clusters in AIP2 and in crypt abscesses in UC, may reflect a common pathogenesis [16].

It is assumed that inflammatory bowel disease and AIP2 mutually aggravate each other: in UC, AIP2 has a more severe course, on the other hand, patients with AIP2 and UC have a higher

Mayo index and require colectomy more often [14, 17, 18].

Bile duct involvement is often seen in patients with autoimmune pancreatitis. However, while in AIP1 there is inflammatory lymphoplasmacytic infiltration as in all affected organs, the association of AIP2 is explained by the frequent combination of UC and PSC, which is observed in 60–80 % of cases [19]. When MRCP is performed in patients with ulcerative colitis without clinical and laboratory manifestations of cholestasis, the risk of PSC is 4 times that in the general population [20]. The literature describes single cases of bile duct strictures with intrahepatic biliary hypertension in patients with AIP2, with histological findings of bile duct fibrosis and lymphocytic infiltration in the liver [21]. In our patient, the absence of bile ducts dynamics on the background of adequate immunosuppressive therapy is in favor of PSC and against IgG4-associated sclerosing cholangitis [22]. Treatment of AIP2 is usually less intensive than treatment of AIP1, with most patients responding to a standard course of steroids (0.8 to 1.0 mg/kg/day) or spontaneous remission without treatment [23]. Our patient had a rapid radiological response to the initiation of steroid therapy and the need to prescribe biological therapy was determined by the resistant course of colitis.

References / Литература

1. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjaer J.B., Buttgerit F., et al. European guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(6):637–66. DOI: 10.1177/2050640620934911
2. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1995;40(7):1561–8. DOI: 10.1007/BF02285209
3. Ивашкин В.Т., Кризер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Krieger A.G., Okhlobystin A.V., Anishchenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseyenko S.A., et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists, and the Endoscopic Society “REndO” on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):99–156. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
4. Zamboni G., Luttges J., Capelli P., Frulloni L., Cavallini G., Pederzoli P., et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: A study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2004;445(6):552–63. DOI: 10.1007/s00428-004-1140-z
5. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Современные подходы в морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):73–84. [Tertychnyi A.S., Akhrieva Kh.M., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Selivanova L.S. Modern approach in morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):73–84. (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-73-84
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;59(1):6–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I., et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2017;59(1):6–30. (In Russ.).]
7. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт, 2014. [Bueverov A.O., Kucheryaviy Yu.A. IgG4-associated disease: monograph. Moscow: Forte Print, 2014. (In Russ.).]
8. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Vala D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593–608. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005
9. Ikeura T., Manfredi R., Zamboni G., Negrelli R., Capelli P., Amodio A., et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(4):270–7. DOI: 10.1177/2050640613495196

10. de Pretis N., Carlin M., Calderini E., Caldart F., Conti Bellocchi M.C., Amodio A., et al. Clinical features and long-term outcomes of patients with type 2 autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(3):319–25. DOI: 10.1002/ueg2.12504
11. Sah R.P., Chari S.T. Autoimmune pancreatitis: An update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(2):144–52. DOI: 10.1007/s11894-012-0246-8
12. Chen Y.L., Hsu C.W., Cheng C.C., Yiang G.T., Lin C.S., Lin C.L., et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):987–95. DOI: 10.1080/03007995.2017.1300143
13. Fukuda S., Akiyama S., Tarakji A., Hamdeh S., Suzuki H., Tsuchiya K. Prevalence and clinical features of patients with autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(8):1474–84. DOI: 10.1111/jgh.15894
14. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M., et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):104–12. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.033
15. Roque Ramos L., DiMaio C.J., Sachar D.B., Atreja A., Colombel J.F., Torres J. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: Case series and review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2016;48(8):872–8. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.008
16. Lee Y.S., Kim N.H., Hyuk Son J., Wook Kim J., Ki Bae W., Kim K.A., et al. Type 2 autoimmune pancreatitis with Crohn's disease. *Intern Med.* 2018;57(20):2435–41. DOI: 10.2169/internalmedicine.0213-17
17. Park S.H., Kim D., Ye B.D., Yang S.K., Kim J.H., Yang D.H., et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(6):520–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827fd4a2
18. Ravi K., Chari S.T., Vege S.S., Sandborn W.J., Smyrk T.C., Loftus E.V. Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1326–30. DOI: 10.1002/ibd.20898
19. Kim S.H., Lee Y.C., Chon H.K. Challenges for clinicians treating autoimmune pancreatitis: Current perspectives. *World J Clin Cases.* 2023;11(1):30–46. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i1.30
20. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannesen G., Tveit K., et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2016;151(4):660–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
21. Ollo D., Terraz S., Arnoux G., Puppa G., Frossard J.L., Bichard P. Biliary involvement in type 2 autoimmune pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2019;13(1):103–10. DOI: 10.1159/000499422
22. Долгушина А.И., Селянина А.А., Дубровина В.В., Исянгильдина Г.А., Олевская Е.Р. Прогностические модели первичного склерозирующего холангита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(5):43–50. [Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Dubrovina V.V., Isyangildina G.A., Olevskaya E.R. Prognostic models of primary sclerosing cholangitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(5):43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-43-50
23. de Pretis N., Carlin M., Calderini E., Caldart F., Conti Bellocchi M.C., Amodio A., et al. Clinical features and long-term outcomes of patients with type 2 autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(3):319–25. DOI: 10.1002/ueg2.12504

Information about the authors

Alsu R. Khurmatullina — Student, Research Intern of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Associate 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>

Ludmila N. Androsova — Physician at the department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Сведения об авторах

Хурматуллина Алсу Расимовна — студент, стажер-исследователь 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: khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>

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>

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4094-0956>

Ramin T. Rzayev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: raminrz@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Alexander S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: a.p.kiryukhin@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Olga Z. Okhlobystina — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: olga_okhl@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7070>

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

Contact information: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

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

Контактная информация: androsova_l_n_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4094-0956>

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ramin-rz@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: a.p.kiryukhin@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: olga_okhl@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-7070>

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

Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

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

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

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

Submitted: 02.09.2024 Accepted: 27.10.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 02.09.2024 Принята: 27.10.2024 Опубликовано: 30.12.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-94-99>
UDC 616.37-006-07/-08



Case of Solid Pseudopapillary Neoplasm of Pancreas

Merve Hamzaçelebioğlu*, Orhan Üreyen, Asuman Argon, Enver İlhan, Ata Mert Ateşçi

Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir Faculty of Medicine of the University of Health Sciences Turkey, Izmir, Turkey

Aim: to discuss the clinical presentation, management, and outcome of the clinical case of solid pseudopapillary tumour of the pancreas (SPTP).

Key points. SPTPs are rare tumours known for their low malignant potential. They are predominantly found in younger females, typically occurring in the tail of the pancreas. Surgical resection of SPTP with negative margins is associated with improved survival rates and lower chances of recurrence. In this study, we discuss the case of a 69-year-old woman diagnosed with an SPTP originating from the tail of the pancreas, which had spread to the hilum of the spleen. A radical resection was performed, successfully obtaining negative surgical margins. However, the patient subsequently developed metastasis to the liver and lungs, prompting the initiation of systemic chemotherapy. The patient died seven months after the development of metastasis and 39 months following the primary diagnosis. This case underscores that, despite initial successful surgical outcomes, high-risk histopathological features can lead to recurrence and metastasis, necessitating reassessment of treatment strategies.

Conclusion. Negative surgical margins are critical for a favourable prognosis in the treatment of SPTPs; however, close monitoring for potential recurrence is essential. Our findings highlight that even after achieving negative margins, patients with high-risk features should undergo rigorous follow-up and consider postoperative systemic chemotherapy. This clinical case emphasizes the complexity of managing SPTP and the need for individualized treatment strategies, as early detection of recurrence can significantly influence survival outcomes.

Keywords: solid pseudopapillary tumor, pancreas, metastasis, surgery, resection

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

For citation: Hamzaçelebioğlu M., Üreyen O., Argon A., İlhan E., Ateşçi A.M. Case of Solid Pseudopapillary Neoplasm of Pancreas. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):94–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-94-99>

Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы (клиническое наблюдение)

М. Хамзачелебиоğlu*, О. Урейен, А. Аргон, Э. Ильхан, А.М. Атесчи

Измирская учебно-исследовательская больница, Измирский медицинский факультет Университета медицинских наук Турции, Измир, Турция

Цель: писать клиническую картину, лечение и исход случая солидной псевдопапиллярной опухоли (СППО) поджелудочной железы.

Основные положения. СППО поджелудочной железы — редкие опухоли с низким злокачественным потенциалом, которые чаще всего встречаются у молодых женщин и обычно располагаются в хвосте поджелудочной железы. Хирургическая резекция СППО с негативными хирургическими краями связана с улучшением выживаемости и снижением вероятности рецидива. В данном исследовании мы рассматриваем случай лечения 69-летней женщины с СППО, возникшей в хвосте поджелудочной железы и распространившейся на ворота селезенки. Пациентке была проведена радикальная резекция с получением негативных хирургических краев. Однако впоследствии у нее развились метастазы в печень и легкие, что побудило начать системную химиотерапию. Пациентка умерла через семь месяцев после развития метастазов и через 39 месяцев после постановки первичного диагноза. Этот случай подчеркивает, что, несмотря на успешное хирургическое вмешательство, наличие гистопатологических признаков высокого риска может привести к рецидиву и метастазам, что требует пересмотра подходов к лечению.

Заключение. Негативные хирургические края имеют ключевое значение для благоприятного прогноза при лечении СППО. Тем не менее необходим тщательный мониторинг на предмет возможного рецидива. Наши результаты показывают, что даже после резекции с негативными краями пациенты с высокими рисками должны находиться под строгим наблюдением и для них должна рассматриваться возможность послеоперационной системной химиотерапии. Этот клинический случай подчеркивает сложность лечения СППО

поджелудочной железы и необходимость индивидуализированных стратегий, поскольку раннее выявление рецидива может значительно повлиять на результаты выживания.

Ключевые слова: солидно-псевдопапиллярная опухоль, поджелудочная железа, метастазы, хирургия, резекция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Хамзачелебиоглу М., Урейн О., Аргон А., Ильхан Э., Атесчи А.М. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):94–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-94-99>

Introduction

Solid pseudopapillary tumors of the pancreas (SPTP) are rarely seen tumors that have low malignant potential and are usually located at the tail of the pancreas [1]. This kind of neoplasms generally affects young women, and even though there are significant developments in imaging technology, the gold standard methods of diagnosis are histopathological and immunohistochemical examinations [2]. Resection of SPTP with negative surgical margins provides longer survival and lower recurrence rates [3].

An SPTP was first described as the “tumor of Frantz” by V.K. Frantz in 1959, and there is limited information about these malignancies in the literature [4]. SPTPs are listed as “rarely seen low-grade malignant tumors” in the Classification of Tumors of Digestive System by the World Health Organization (WHO) [5]. Even though the prevalence of SPTPs has increased with the developments in radiological viewing, there is still limited data regarding the etiopathology and clinical course of the disease, which is open to research [1].

In this study, we aim to report a case of surgical treatment of a pancreas tumor diagnosed as SPTP, which metastasized and led to the death of the patient.

Case report

Clinical course

A 69-year-old woman was admitted to the general surgery clinic with abdominal pain and bloating. Both her medical history and physical examination were unremarkable. Approximately five months prior, the patient had received treatment in internal medicine department for anemia and gastritis, during which she did not complain of any abdominal pain.

Radiology

Abdomen and pelvic computed tomography (CT) with intravenous contrast revealed a solid tumor measuring 13.0×10.5 cm, originating from the tail of the pancreas and extending to the hilum of the spleen (Fig. 1a). The tumor described as displacing the left kidney both cranially and

caudally, and it exhibited a heterogeneous internal structure with areas of focal necrosis. In the paraaortic and paracaval regions adjacent to the greater curvature of the stomach, some lymph nodes measuring up to 8 mm were noted at the level of the renal artery. The CT scan did not reveal any metastatic lesions in the thorax.

Surgery

The patient underwent surgery following laboratory findings and tumor marker levels falling within the normal range, leading to an early diagnosis of a distal pancreatic tumor. A conventional midline incision was performed. Intraoperatively, the tumor was determined to originate from the tail and body of the pancreas and was found to be invasive to the spleen and its hilum. It extended towards the left kidney and retroperitoneum, resulting in occlusion of the splenic vein, which contributed to left portal hypertension and the formation of multiple collateral veins. An en-bloc resection of the tumor, along with the spleen, was performed, ensuring a clear surgical margin of 2 cm in the pancreas.

Pathology

Macroscopic examination of the resected specimens revealed the spleen measured $24 \times 17 \times 6$ cm and the pancreas measured $8 \times 6 \times 5$ cm. Serial sections identified a tumor located in the tail of the pancreas, extending into the hilum of the spleen, with dimensions of $13 \times 9 \times 7$ cm. A thick capsule formation was noted around the portion of the tumor associated with the pancreas. The tumor tissue displayed a heterogeneous composition, containing firm areas alongside soft, spongy, and necrotic regions.

Histological examination revealed that the tumor invaded the spleen, exhibiting heterogeneous structure characterised by solid and cystic areas as well as papillary components with hyalinized vascular pedicle. The tumor cells were monotonous and displayed medium-level eosinophilic cytoplasm, containing hyaline globules (PAS positive and d-PAS positive) and perinuclear vacuoles (Fig. 2a). Nuclear pleomorphism among the tumor cells was minimal. Additionally, signs of ischemia, hemorrhage, cholesterol clefts, and

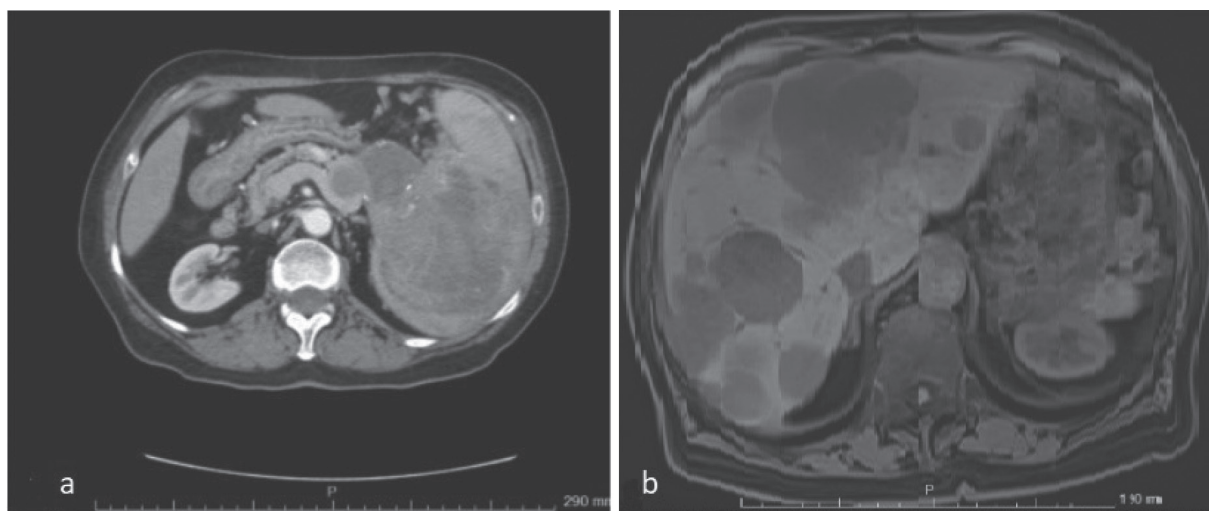


Figure 1. Preoperative CT imaging, revealing a solid pseudopapillary pancreatic tumor (a) and postoperative MRI, revealing metastatic liver lesions (b)

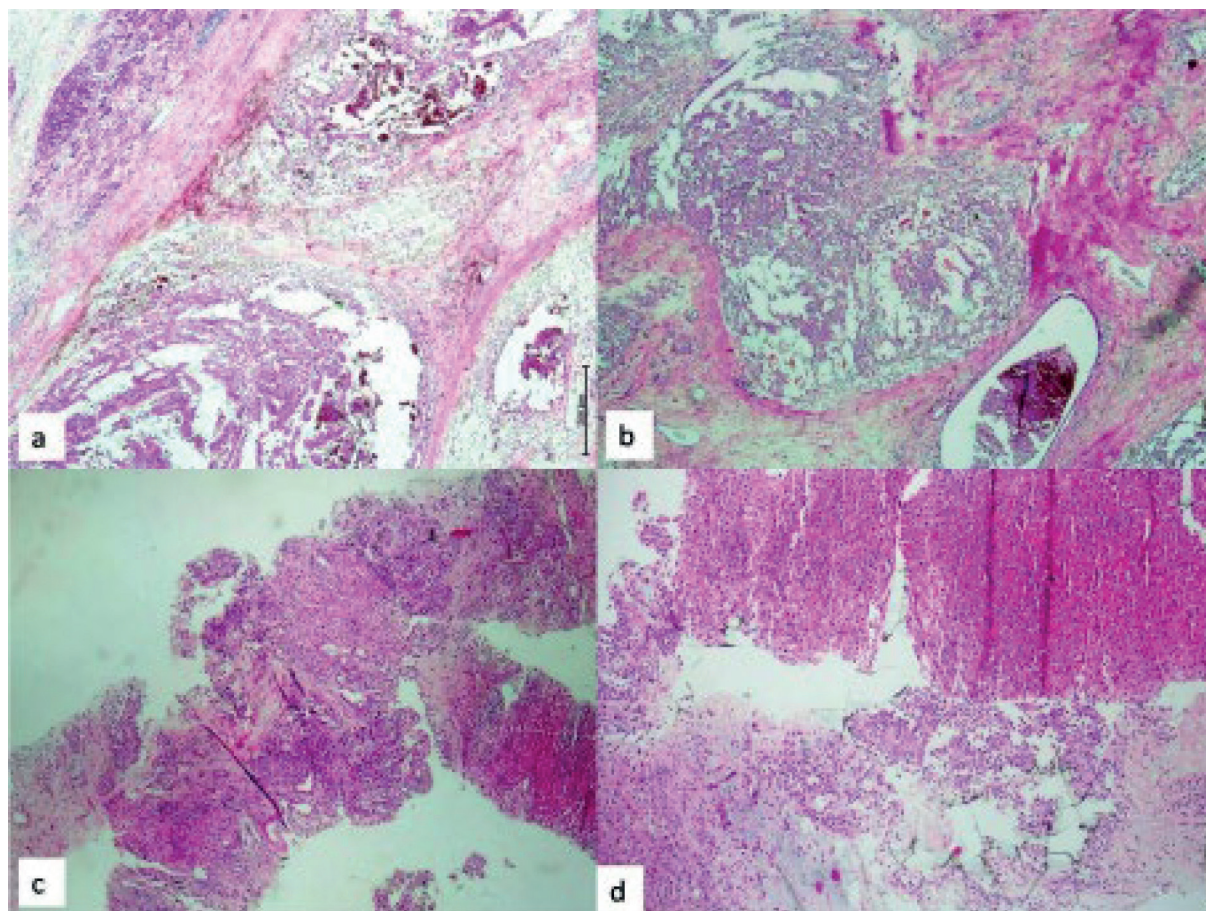


Figure 2. Histologic view of a pancreatic tumor showing papillary structures with solid and cystic areas (a–b); appearance of liver metastasis exhibiting morphology similar to that in the pancreas (c–d)

histiocytic aggregations were noted. The stroma exhibited degenerative changes, including hyalinization, hemorrhage, foamy macrophages, calcification, and cholesterol clefts (Fig. 2b). Two mitotic figures were identified in 10 high-power fields. There were no findings of perineural or lymphovascular invasion, and no tumor was detected at the surgical margins. During the surgery, three lymph nodes were excised, which exhibited reactive characteristics. Immunohistochemical examination revealed that tumor cells' cytoplasm was positive for synaptophysin, CD10, vimentin, and chromogranin-A, while both cytoplasm and nuclei showed positivity for β -catenin. The case was diagnosed as "solid pseudopapillary tumor of pancreas".

Follow-up

The patient was classified as high risk according to the WHO criteria, which identify poor prognostic factors such as a tumor size greater than 5 cm and invasion into adjacent organs. Additionally, the patient was enrolled in a close follow-up program based on the Fudan prognostic criteria, which also consider tumor size and the Ki67 index. This monitoring is essential for the prompt identification and management of any potential metastasis. Chemotherapy was initiated, with capecitabine administered at a dose of 2000 mg/m² every 21 days.

The patient was scheduled for follow-up every three months, during which abdominal and thoracic CT imaging was performed. At the check-up appointment after 23 months, no pathological findings were observed. However, abdominal magnetic resonance imaging (MRI) conducted 32 months posts-operation revealed multiple metastatic solid lesions, measuring up to 5 cm in size, located at the junction of liver segments 8 and 4A. These lesions appeared separate but tended to connect with each other and exhibited restricted diffusion (Fig. 1b). Tru-cut biopsy revealed a tumor that resembled the primary tumor in both immunohistochemical expression and morphology, leading to a diagnosis of "solid pseudopapillary tumor of the pancreas" (Fig. 2c, d).

The case was subsequently evaluated by the Council of Oncologic Tumors, which agreed on a chemotherapy regimen for the patient. She chose to continue chemotherapy treatment at another hospital, resulting in limited data regarding the chemotherapy regimen administered during that time. Despite ongoing chemotherapy, the liver lesions showed progression, and new metastases were identified in the lung and bone tissue. The patient died seven months after the development of metastasis and 39 months following the primary diagnosis.

Discussion

The limited information regarding this rare anatomic-clinical situation, coupled with the low number of documented cases, restricts our understanding of solid pseudopapillary tumors of the pancreas (SPTP). An increase in the reporting of SPTP cases, particularly the rare forms with poor prognosis, can enhance our knowledge from etiopathological, histopathological, and clinicopathological perspectives. This, in turn, may lead to updated treatment models and a better understanding of the disease. SPTPs are characterized by low malignant potential, and survival rates remain significantly high when surgical margins are negative. However, the diagnostic criteria, etiology, and factors contributing to malignancy in SPTP are still not well understood. Postoperative recurrence and metastasis are relatively uncommon [6, 7]. M. Del Chiaro et al. identified several poor prognostic factors, including tumor size greater than 5 cm, male sex, presence of necrosis, cellular atypia, vascular and perineural invasion, as well as invasion of adjacent tissues [8]. In our case, despite the negative surgical margin, splenic invasion necessitated close surveillance. Consequently, liver metastasis was identified in the short-term, aligning with findings in the literature.

SPTPs are typically found in the tail of the pancreas, although they can occur throughout the entire organ. There have been rare reports of SPTP cases in extra-pancreatic locations, including the ovary, mesentery, and adrenal gland [9]. In our case, the tumor was located in the tail of the pancreas, which is consistent with the findings documented in the literature.

The primary treatment for SPTP is surgical intervention. In case of irresectable or metastatic disease, radiotherapy or systemic treatment options can be considered; however, standardized models for systemic treatment are still lacking. Additionally, there is literature available on the use of mTOR inhibitors, such as everolimus, and multitarget tyrosine kinase inhibitors, including sunitinib, as potential method of treatment [9].

In our case, systemic treatment was not initially an option because radical surgery was performed with negative surgical margins. However, after the occurrence of metastasis, systemic treatment in the form of chemotherapy was administered. The chemotherapy regimen was adjusted due to disease progression. It has been reported that surgery following the onset of metastasis can improve survival rates. In cases of irresectable or isolated liver metastasis, liver transplantation may be considered as an alternative treatment option

[10]. In our situation, the patient was not a candidate for surgical excision due to generalized liver metastasis. A liver transplant was not pursued because of disease progression, the patient's age, and the uncertain outcomes associated with treatment models.

In a review of 1,384 SPTP cases, G. Mazza et al. reported that surgeries conducted with negative surgical margins are associated with high cure rates and lower recurrence rates [9]. However, in our situation, contrary these expectations, the patient's advanced age, presence of multicentric metastasis, limited survival duration, and lack of successful treatment despite negative surgical margins render this case particularly interesting and worthy of discussion.

References / Литература

1. Anand G., Sharma D., Meena S., Guleria M., Nanjia A. Resection of a large solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A multidisciplinary feat and review of literature. *Pol Przegl Chir.* 2022;95(4):1–5. DOI: 10.5604/01.3001.0015.9664
2. El Abbassi T., Elazhary A., Ouchane M., El Wassi A., Lefriyehk M.R. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas in young women: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;89:106592. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106592
3. Lin X., Lin R., Lu F., Chen Y., Huang H. Surgical management of solid pseudopapillary neoplasms of pancreas: A single-center experience of 60 patients. *Dig Surg.* 2020;37(4):348–54. DOI: 10.1159/000505062
4. Cruz M.A.A., Moutinho-Ribeiro P., Costa-Moreira P., Macedo G. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Unfolding an intriguing condition. *GE Port J Gastroenterol.* 2021;29(3):151–62. DOI: 10.1159/000519933
5. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., et al.; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/his.13975
6. Yasuda H., Kataoka K., Miyake H., Sogame Y., Sakagami J., Yasukawa S., et al. Spontaneous regression in solid pseudopapillary neoplasm of pancreas. *Clin J Gastroenterol.* 2023;16(1):105–9. DOI: 10.1007/s12328-022-01715-4
7. Yang J., Tan C.L., Long D., Liang Y., Zhou L., Liu X.B., et al. Analysis of invasiveness and tumor associated macrophages infiltration in solid pseudopapillary tumors of pancreas. *World J Gastroenterol.* 2022;28(34):5047–57. DOI: 10.3748/wjg.v28.i34.5047
8. Del Chiaro M., Verbeke C., Salvia R., Klöppel G., Werner J., McKay C., et al.; European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):703–11. DOI: 10.1016/j.dld.2013.01.010
9. Mazza G., Muttillio E.M., Coletta D., Picardi B., Rossi S., Rossi Del Monte S., et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: A systematic review of clinical, surgical and oncological characteristics of 1384 patients underwent pancreatic surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2024;23(4):331–8. DOI: 10.1016/j.hbpd.2023.05.004
10. Sznajder Granat R., Romano A., Villard C., Lissing M., Joneberg J., Danielsson O., et al. Liver transplantation for liver metastasis of a pseudopapillary pancreatic neoplasm in a male patient. *Am J Case Rep.* 2023;24:e938678. DOI: 10.12659/AJCR.938678
11. Naar L., Spanomichou D.A., Mastoraki A., Smyrniotis V., Arkadopoulos N. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A surgical and genetic enigma. *World J Surg.* 2017;41(7):1871–81. DOI: 10.1007/s00268-017-3921-y

Information about the authors

Merve Hamzacelebioglu* — M.D., Surgeon at the Department of General Surgery, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir Faculty of Medicine of the University of Health Sciences Turkey.
Contact information: mervhamzacelebioglu@gmail.com;
35170, Izmir, Karabağlar, Saim Çikrikçi str., 59.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0572-8713>

Orhan Üreyen — M.D., Associate Professor, Department of General Surgery, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir Faculty of Medicine of the University of Health Sciences Turkey.
Contact information: mervhamzacelebioglu@gmail.com;
35170, Izmir, Karabağlar, Saim Çikrikçi str., 59.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7820-9088>

Conclusion

A negative surgical margin is crucial in determining the prognosis for patients with pseudopapillary tumors of the pancreas. In patients exhibiting high-risk histopathological features, distant metastasis may still occur even after excision with a negative surgical margin. Therefore it is advisable to regard SPTP as a potentially poor prognostic factor and to inform patients about this possibility.

Patients at risk for clinical and histopathological recurrence and metastasis can be diagnosed at an early stage through close follow-up, which may prolong their lifespan with appropriate treatment [11]. Even when excision with a negative surgical margin has been achieved, postoperative systemic chemotherapy should be considered.

Сведения об авторах

Мерве Хамзачелебиоглу* — хирург отделения общей хирургии, Измирская учебно-исследовательская больница, Измирский медицинский факультет Университета медицинских наук Турции.
Контактная информация: mervhamzacelebioglu@gmail.com;
35170, г. Измир, Карабаглар, ул. Саим Чикрыкчи, 59.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0572-8713>

Орхан Урейен — врач, доцент, отделение общей хирургии, Измирская учебно-исследовательская больница, Измирский медицинский факультет Университета медицинских наук Турции.
Контактная информация: mervhamzacelebioglu@gmail.com;
35170, г. Измир, Карабаглар, ул. Саим Чикрыкчи, 59.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7820-9088>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Asuman Argon — M.D., Professor, Department of General Surgery, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir Faculty of Medicine of the University of Health Sciences Turkey.

Contact information: mervehamzacelebioglu@gmail.com;

35170, Izmir, Karabağlar, Saim Çıkırıkçı str., 59.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-0610>

Enver İlhan — M.D., Professor, Department of General Surgery, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir Faculty of Medicine of the University of Health Sciences Turkey.

Contact information: mervehamzacelebioglu@gmail.com;

35170, Izmir, Karabağlar, Saim Çıkırıkçı str., 59.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3212-9709>

Ata Mert Ateşci — M.D., Teaching Assistant, Department of General Surgery, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir Faculty of Medicine of the University of Health Sciences Turkey.

Contact information: mervehamzacelebioglu@gmail.com;

35170, Izmir, Karabağlar, Saim Çıkırıkçı str., 59.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7612-3402>

Асуман Аргон — врач, профессор, отделение общей хирургии, Измирская учебно-исследовательская больница, Измирский медицинский факультет Университета медицинских наук Турции.

Контактная информация: mervehamzacelebioglu@gmail.com;

35170, г. Измир, Карабаглар, ул. Саим Чикрыкчи, 59.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-0610>

Энвер Ильхан — врач, профессор, отделение общей хирургии, Измирская учебно-исследовательская больница, Измирский медицинский факультет Университета медицинских наук Турции.

Контактная информация: mervehamzacelebioglu@gmail.com;

35170, г. Измир, Карабаглар, ул. Саим Чикрыкчи, 59.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3212-9709>

Ата Мерт Атесчи — врач, ассистент, отделение общей хирургии, Измирская учебно-исследовательская больница, Измирский медицинский факультет Университета медицинских наук Турции.

Контактная информация: mervehamzacelebioglu@gmail.com;

35170, г. Измир, Карабаглар, ул. Саим Чикрыкчи, 59.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7612-3402>

Submitted: 04.08.2024 Accepted: 18.12.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 04.08.2024 Принята: 18.12.2024 Опубликовано: 30.12.2024



Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов)

Ю.Г. Сандлер^{1*}, Е.В. Винницкая¹, К.Л. Райхельсон², К.В. Ивашкин³, С.Н. Бацких¹, Е.Н. Александрова¹, Д.Т. Абдурахманов³, Д.И. Абдулганиева⁴, И.Г. Бакулин⁵, А.О. Буеверов³, С.Л. Воробьев⁶, О.А. Герасимова^{2,7}, А.И. Долгушина⁸, М.С. Журавлева⁵, Л.Ю. Ильченко⁹, В.Е. Карев¹⁰, Н.В. Корочанская¹¹, И.Л. Кляритская¹², Н.С. Карнаухов¹, С.В. Лапин¹³, М.А. Ливзан¹⁴, М.В. Маевская³, Н.В. Марченко⁷, Т.П. Некрасова³, И.Г. Никитин⁹, А.А. Новиков¹, Р.Г. Сайфутдинов¹⁵, Е.В. Сказываева⁵, В.Е. Сюткин^{16,17}, М.К. Прашнова⁷, Т.Ю. Хайменова¹, С.Г. Хомерики¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

¹² ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁵ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹⁶ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

¹⁷ ГБУЗ г. Москвы «НМИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Введение. В последнее десятилетие существенно углубилось понимание патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ), пересмотрены некоторые вопросы диагностики, на основании результатов новых клинических исследований оптимизированы схемы иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Последние Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АИГ были представлены в 2013 г. В 2017 г. было создано первое Российское соглашение по вопросам диагностики и лечения АИГ. Обновление подходов к ведению пациентов с АИГ обусловило необходимость очередной систематизации для применения в клинической практике. В феврале 2024 г. состоялась заключительная сессия по обсуждению положений второго соглашения по диагностике и лечению АИГ.

Результаты. В настоящей публикации представлены основные положения соглашения, касающиеся методов и алгоритмов выявления аутоантител, роли биопсии печени, пересмотренных морфологических крите-

риев АИГ, оптимизированных схем иммуносупрессивной терапии, а также обновленных критериев оценки ответа на терапию.

Выводы. Соглашение стало итогом работы группы российских экспертов по диагностике и лечению АИГ и представляет собой основу для создания обновленных федеральных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, соглашение, аутоантитела, иммуносупрессивная терапия, федеральные клинические рекомендации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н., Абдурахманов Д.Т., Абдуганиева Д.И., Бакулин И.Г., Бугверов А.О., Воробьев С.Л., Герасимова О.А., Долгушина А.И., Журавлева М.С., Ильченко Л.Ю., Карев В.Е., Корочанская Н.В., Кляритская И.Л., Карнаухов Н.С., Лапин С.В., Ливзан М.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г., Новиков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Сказываева Е.В., Сюткин В.Е., Прашнова М.К., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>

Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement)

Yuliya G. Sandler^{1*}, Elena V. Vinnitskaya¹, Karina L. Raikhelson², Konstantin V. Ivashkin³, Sergey N. Batsikh¹, Elena N. Aleksandrova¹, Dzhama T. Abdurakhmanov³, Diana I. Abduganieva⁴, Igor G. Bakulin⁵, Alexey O. Bueverov³, Sergey L. Vorobyev⁶, Olga A. Gerasimova^{2,7}, Anastasia I. Dolgushina⁸, Mariia S. Zhuravleva⁵, Liudmila Yu. Ilchenko⁹, Vadim E. Karev¹⁰, Natalia V. Korochanskaya¹¹, Irina L. Klyaritskaia¹², Nikolay S. Karnaukhov¹, Sergey V. Lapin¹³, Maria A. Livzan¹⁴, Marina V. Maevskaya³, Natalia V. Marchenko⁷, Tatiyana P. Nekrasova³, Igor G. Nikitin⁹, Alexander A. Novikov¹, Rafik G. Saifutdinov¹⁵, Ekaterina V. Skazyvaeva⁵, Vladimir E. Syutkin^{16,17}, Mariya K. Prashnova⁷, Tatyana Yu. Khaymenova¹, Sergey G. Khomeriki¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ OOO National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁵ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

¹⁶ Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Research Center — Byrnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

¹⁷ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Background. In the last decade, the understanding of the pathogenesis of autoimmune hepatitis (AIH) has significantly deepened, based on the results of new clinical studies some diagnostic issues have been revised and immunosuppressive therapy regimens have been optimized.

Materials and methods. The latest Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AIH were presented in 2013; and in 2017, the first Russian agreement on the diagnosis and treatment of AIH was held. Updating approaches to the management of patients with AIH necessitated next systematization for use in clinical practice. In February 2024, the final session was held to discuss the provisions of the second agreement on the diagnosis and treatment of AIH.

Results. This publication presents the main discussion points of the agreement regarding methods and algorithms for detecting autoantibodies, the role of liver biopsy, revised morphological criteria for AIH, optimized immunosuppressive therapy regimens, updated criteria for assessing the response to therapy.

Conclusions. The agreement was the result of the work of a group of experts on the diagnosis and treatment of AIH and represents the basis for the creation of updated federal clinical guidelines.

Keywords: autoimmune hepatitis, agreement, autoantibodies, immunosuppressive therapy, federal clinical guidelines

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

For citation: Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N., Abdurakhmanov D.T., Abdulganieva D.I., Bakulin I.G., Bueverov A.O., Vorobyev S.L., Gerasimova O.A., Dolgushina A.I., Zhuravleva M.S., Ilchenko L.Yu., Karev V.E., Korochanskaya N.V., Klieritskaia I.L., Karnaukhov N.S., Lapin S.V., Livzan M.A., Maevskaya M.V., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G., Novikov A.A., Saifutdinov R.G., Skazyvaeva E.V., Syutkin V.E., Prashnova M.K., Khaymenova T.Yu., Khomeriki S.G. Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аланин- и аспартатамино-трансфераз, характеризующееся, как правило, повышением уровня иммуноглобулинов G (IgG) (и/или гамма-глобулинов), наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию и прогрессирующее в отсутствие лечения.

Клинические проявления АИГ неоднородны и широко варьируют от бессимптомного течения в течение нескольких лет (повышения уровня печеночных ферментов и неспецифических симптомов) до острых форм с печеночной недостаточностью. Примерно у трети лиц диагноз ставится на стадии цирроза. Ранняя диагностика и последовательная адекватная иммуносупрессивная терапия имеют решающее значение для прогноза, который при правильном лечении является благоприятным. АИГ относительно редко встречается в общей популяции и может быть легко пропущен из-за его изменчивой клинической картины и иногда сложной диагностики. Диагноз АИГ следует рассматривать при любой неясной острой или хронической гепатопатии.

Одновременно с этим в Российской Федерации нет достоверных данных о распространенности АИГ. Действующие Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АИГ были опубликованы еще в 2013 г. [1].

В последнее время появились обновленные диагностические критерии АИГ, выделены когорты пациентов, имеющие особые фенотипы заболевания, появились данные новых рандомизированных клинических исследований, которые создают возможность повысить эффективность диагностики и лечения и улучшить качество жизни пациентов с АИГ.

Несмотря на то что АИГ считается редкой патологией (распространенность менее 50 случаев на 100 000 населения), заболеваемость и распространенность АИГ в последнее десятилетие

увеличились в 3,1 и 2,8 раза соответственно по сравнению с показателями до двухтысячных годов [2, 3].

Кроме того, эпидемиологические исследования показывают рост заболеваемости АИГ во всех возрастных группах с существенным увеличением среди лиц старше 65 лет в отдельных этнических группах [4, 5].

Материалы и методы

В разработке положений данного соглашения приняли участие 32 российских специалиста. Эксперты, которые были приглашены к участию, отбирались на основе наличия у них клинического опыта и рецензируемых научных работ по теме соглашения, а также вклада в предыдущие российские рекомендации и руководства.

При создании данного согласительного документа использовался метод «Дельфи». Для разработки положений соглашения рабочая группа определила ключевые вопросы по аспектам диагностики и лечения, нуждающиеся в обсуждении. Положения основаны на имеющихся в настоящее время доказательствах и рекомендациях в соответствии с адаптацией по системе GRADE (качество доказательства и сила рекомендаций) [6] — уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств или, если они отсутствуют, мнение экспертов.

После трех туров онлайн-голосований были приняты только те положения, которые были единогласно одобрены участниками соглашения.

В результате онлайн-обсуждения первого тура (как выражения согласия/несогласия) положения были изменены, затем по каждому положению было проведено повторное голосование.

Градация рейтинга голосования по положениям включала 6 уровней: 1) полное согласие; 2) согласие с незначительными возражениями; 3) согласие со значительными замечаниями; 4) несогласие со значительными или небольшими замечаниями; 5) полное несогласие. Положение считалось одобренным при $\geq 80\%$ голосов, отражающих согласие (сумма процентов полного согласия и согласия с незначительными возражениями).

Вопросы и положения, рекомендации

С учетом классификации аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний в континууме иммунологических заболеваний [7] АИГ имеет все признаки классического аутоиммунного заболевания и его следует рассматривать как:

Иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аспартат- и аланин-амиотрансфераз, характеризующееся, как правило, повышением иммуноглобулинов G (и/или гамма-глобулинов), наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию и прогрессирующее течение в отсутствие лечения.

По результатам голосования с этим «полностью согласны» (А+) — 77,8 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 22,2 %.

Отсутствие строгих патогномоничных маркеров АИГ, клиническое многообразие по возрасту, полу, характеру дебюта и течения, исходам, серологическому профилю, гистологической картине, особенностями ответа на иммуносупрессивную терапию, частоте сопутствующих иммуноопосредованных заболеваний — все это создает сложности в диагностике (треть пациентов при постановке диагноза имеют стадию цирроза), своевременной адекватной успешной терапии и препятствует благоприятному исходу.

Гетерогенность клинико-лабораторной и морфологической картины порой затрудняет диагностику АИГ даже для экспертов. Международной группой специалистов по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group, IAHNG) еще в конце прошлого и начале нынешнего века были установлены и кодифицированы «Диагностические критерии АИГ» (пересмотренные расширенные — IAHNG 1999 г., упрощенные — IAHNG 2008 г.), которые продолжают активно использоваться и в настоящее время в клинической практике [8, 9].

Признакам АИГ не хватает диагностической специфичности, поэтому в «Диагностических критериях АИГ» придается большое значение исключению других заболеваний печени. При этом, однако, АИГ не является диагнозом исключения [10, 11] и может сочетаться с другими заболеваниями печени, что создает дополнительные трудности в диагностике.

Кодифицированные шкалы «Диагностических критериев» 1999 г. в настоящее время рекомендуется применять в клинических исследованиях или диагностически сложных клинических ситуациях.

В реальной практике, помимо знания клинико-морфологических диагностических критериев заболевания, от врача требуются клиническое мышление и опыт.

Исходя из вышесказанного, положение, которое с высокой степенью вероятности позволит определить диагноз АИГ, имеет следующую формулировку:

Диагностическими критериями АИГ целесообразно считать повышение уровня трансаминаз, иммуноглобулина G или гамма-глобулинов, наличие аутоантител в сыворотке крови, а также признаков активного портального/лобулярного гепатита по данным морфологического исследования (при исключении вирусных и иных гепатитов).

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 78,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 17,8 %, «согласны со значительными замечаниями» (А–) — 3,6 %.

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 2.

Отдельно стоит упомянуть положения, вызвавшие наиболее активное обсуждение: 1) оптимальное использование методов диагностики аутоантител и последовательность их применения у пациентов с АИГ; 2) роль биопсии печени в диагностике АИГ, релевантность пересмотренных морфологических критериев, актуальные системы в оценке гистологической активности и фиброза печени при АИГ; 3) оптимальные критерии ответа на терапию; 4) препараты, применяемые в схемах иммуносупрессивной терапии 1-й, 2-й и 3-й линии, а также терапии резерва; 5) длительность иммуносупрессивной терапии у пациентов с АИГ на стадии цирроза печени.

Оптимальное использование методов диагностики аутоантител и последовательность их применения

Наличие аутоантител является одним из ключевых критериев в диагностике АИГ и одновременно одним из «подводных камней» в интерпретации полученных результатов. Огромное практическое значение для успешной и надежной диагностики имеет правильное использование определенных методов выявления аутоантител, а также алгоритмов тестирования. Группой экспертов после дискуссий и корректировок были одобрены следующие положения, которые, по мнению экспертов, максимально эффективно позволят выявлять аутоантитела у пациентов с подозрением на АИГ.

На первом этапе диагностики АИГ для определения антител рекомендуется выполнить серологическое исследование на антинуклеарные антитела (antinuclear antibody (ANA), антинуклеарный фактор)

с помощью метода непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках (эпителиальных клетках рака гортани человека) или с использованием «тройного субстрата» (тканевого комплекса криосрезов печени/почки/желудка грызунов), а также на антитела к гладкой мускулатуре (anti-smooth muscle antibodies, ASMA) и к микросомам печени-почек 1-го типа (liver/kidney microsomal antibody type 1, anti-LKM-1) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на «тройном субстрате».

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 78,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 21,4 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

В качестве второго этапа определения антител при подозрении на АИГ (при отрицательных результатах первого) рекомендуется выполнить серологическое исследование антител к растворимому антигену печени (soluble liver antigen antibodies, anti-SLA) и цитозольному антигену 1-го типа (antibodies to liver cytosol type 1, anti-LC-1) с помощью твердофазных методов иммунного анализа (иммуноблот, иммуноферментный анализ), а также, при доступности, атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции. Другие антигены (ASPGR, Ro-52 и др.) являются минорными, интерпретация результатов определения антител к данным антигенам затруднена вследствие их низкой диагностической чувствительности и специфичности.

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 81,5 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 18,5 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Чаще всего при АИГ определяются антинуклеарные антитела (ANA) — у 80 % пациентов, аутоантитела к гладкой мускулатуре (ASMA) — у 60–65 % и/или антиакиновые аутоантитела (подмножество ASMA), которые присутствуют у 86–100 % пациентов с ASMA. Нередко у пациента могут обнаруживаться одновременно ANA и ASMA — около 43 %. При АИГ у взрослых могут выявляться аутоантитела к микросомам печени и почек 1-го типа (anti-LKM-1), чаще при отсутствии ANA и ASMA. Частота обнаружения anti-LKM-1 у взрослых пациентов составляет 3 %, у детей — от 13 до 38 %; при гепатите С — от 0 до 13 % [12, 13]. Крайне редко могут быть обнаружены anti-LKM-3.

Антитела к растворимому антигену печени (anti-SLA) являются наиболее специфичным диагностическим маркером АИГ (специфичность составляет 99 %), они присутствуют у 7–22 % пациентов, а у 14–20 % больных являются единственными маркерами АИГ. Кроме того, anti-SLA связаны с тяжестью течения и риском рецидива заболевания после отмены терапии [14, 15].

Антитела к цитозолу печени 1-го типа (anti-LC-1) можно обнаружить у 24–32 % пациентов детского возраста, нередко вместе с anti-LKM-1 (частота совместного обнаружения — до 75 %). Гораздо реже anti-LC-1 могут выявляться у взрослых, высокие уровни положительно коррелируют с тяжелым течением АИГ [12, 16, 17].

Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) могут выявляться у 20–96 % больных АИГ, у 26–94 % больных с первичным склерозирующим холангитом и у 33–83 % больных с воспалительными заболеваниями кишечника [12, 18, 19].

Атипичные pANCA служат дополнительным диагностическим маркером АИГ при отсутствии других аутоантител (ANA, ASMA, антител к LKM-1, LC-1 и SLA/LP) [20, 21].

Аутоантитела против асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR) являются одними из часто выявляемых аутоантител у пациентов, которые имеют отрицательные результаты тестов на другие аутоантитела [20, 22]. Однако специфичность этих аутоантител очень низкая, и их рутинное определение не рекомендуется [23].

Ни одно из антител (за исключением anti-SLA) не является высокоспецифичным для АИГ, и многие аутоантитела могут присутствовать при других заболеваниях печени: ANA — при ревматологических аутоиммунных заболеваниях, ANA и ASMA в низких титрах — при НАЖБП. Поэтому наличие аутоантител не может однозначно указывать на АИГ и являться основополагающим диагностическим критерием [12].

В случае, когда вышеперечисленные аутоантитела не определяются, говорят о *серонегативном АИГ*, который может встречаться у пациентов с острым и тяжелым течением заболевания (около 7 %), а также в 1–34 % случаев — при хроническом течении АИГ [23–25].

Методы выявления аутоантител в сыворотках пациентов с АИГ основаны на использовании прямой реакции иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа, иммуноблота, хемилюминесцентного и мультиплексного иммунного анализа. Современный алгоритм исследования аутоантител состоит из двух этапов, которые были предложены на обсуждение в виде положений. Основной метод, используемый для тестирования на аутоантитела, — это непрямая реакция иммунофлюоресценции [12, 20].

На первом этапе выполняются скрининговые иммунодиагностические тесты, включающие

определение в сыворотке крови ANA, ASMA, AMA (для исключения первичного билиарного холангита), аутоантител к anti-LKM-1 методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием «тройного субстрата» (тканевого комплекса криосрезов печени/почки/желудка крысы или мыши); диагностические титры у взрослых $\geq 1:40$ [12].

Согласно современным рекомендациям, для диагностики ANA предпочтительнее использовать скрининговое тестирование методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата эпителиальных клеток рака гортани человека (HEp-2 клеток) (диагностические титры $\geq 1:160$) с указанием типов свечения HEp-2 клеток (антиклеточных паттернов) в соответствии с новой номенклатурой, разработанной международным консенсусом по паттернам ANA (International consensus on ANA patterns, ICAP) [26, 27].

Метод непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках считается эталонным скрининговым методом исследования ANA, который, по сравнению с применением данного метода на тканевых срезах, позволяет не только существенно повысить чувствительность метода, но и дифференцировать различные типы ядерного и цитоплазматического свечения (в том числе паттерны, характерные для антител к sp100, gp210, центромерам, и AMA-M2, характерные для первичного билиарного холангита).

Скрининговое определение ANA с помощью твердофазных методов иммунного анализа (иммуноферментный анализ, иммуноблот) не рекомендуется, так как данные технологии выявляют аутоантитела к ограниченному количеству (8–10) очищенных/рекомбинантных антигенов или смеси антигенов (ядерному гомогенату) с измененными либо утраченными эпитопами, что приводит к снижению диагностической чувствительности и увеличению числа ложноотрицательных результатов [26, 28].

На втором этапе осуществляются подтверждающие и дополнительные иммунодиагностические тесты для выявления более специфических печеночных антител в сыворотке крови:

1) антител к LKM-1, LKM-3, LC-1, F-актину, а также (для исключения первичного билиарного холангита) AMA-M2, sp100, gp210, центромерам подтверждающими методами иммуноферментного анализа, иммуноблота, хемилюминесцентного иммунного анализа, мультиплексного иммунного анализа у пациентов с положительными результатами скринингового исследования ANA, ASMA, антител к LKM-1, AMA-M2. Поскольку специфический для АИГ ядерный антиген неизвестен, подтверждающее определение отдельных антиген-специфических ANA (антител к ДНК, нуклеосомам, гистонам, Ro-52, рибонуклеопротеидам и др.) с помощью иммуноферментного анализа, иммуноблота и других методов твердофазного иммунного анализа не рекомендуется (за исключением AMA-M2, антител к sp100, gp210 и центромерам — маркеров

первичного билиарного холангита при его сочетании с АИГ);

2) атипичных pANCA методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на нейтрофилах человека, фиксированных формальдегидом. В качестве подтверждающих тестов для определения данных разновидностей атипичных pANCA используются методы иммуноферментного анализа и иммуноблот (дополнительный тест, при его доступности);

3) антител к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGPR) методом иммуноферментного анализа (дополнительный тест, при его наличии);

4) группы антиактиновых антител, которые представляют собой гетерогенную группу аутоантител, нацеленных в первую очередь на F-актин. Антитела против F-актина окрашивают микрофиламенты на HEp-2 клетках. Аутоантитела против нитчатого (F) актина (антиактина) представляют собой разновидность ASMA и присутствуют у 86–100 % ASMA-позитивных пациентов с АИГ. Аутоантитела к альфа-актину (анти- α -актинин) являются исследуемым маркером и присутствуют у 42 % пациентов с АИГ и у 66 % пациентов с антиактином [20, 29, 30].

Выявление аутоантител и правильность применения методов их идентификации имеют решающее значение для диагностики, но, к сожалению, полное обследование на панели всех аутоантител доступно не во всех лабораториях.

Для правильной интерпретации результатов, как для лабораторного персонала, так и врачей-клиницистов, важное значение имеет повышение уровня подготовки, опыта и знания методов идентификации антител.

Роль биопсии печени в диагностике АИГ, релевантность пересмотренных морфологических критериев, актуальные системы в оценке гистологической активности и фиброза печени при АИГ

В реальной клинической практике проведение биопсии печени, несмотря на очевидность и согласованность экспертных международных рекомендаций о необходимости морфологической верификации АИГ, далеко не всегда выполняется. На обсуждение российским экспертам было предложено следующее положение.

Окончательный диагноз определенного АИГ можно установить только в случаях морфологической верификации. Морфологическая верификация является обязательным критерием диагностики АИГ и должна проводиться до назначения иммуносупрессивной терапии (при отсутствии абсолютных противопоказаний).

С данным положением «полностью согласны» (А+) — 67,9 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %, «согласны со значительными замечаниями» (А–) — 7,1 %.

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Необходимое соглашение было формально достигнуто, но имелись разнообразные замечания и дополнительные условия, что, на наш взгляд, отражает реальную клиническую практику.

Наибольшая дискуссия возникла при обсуждении вопроса о возможности установить диагноз АИГ без морфологического заключения. В частности, была предложена формулировка «Биопсия печени проводится за исключением случаев острого тяжелого АИГ с высокими рисками развития острой печеночной недостаточности при соответствии диагнозу АИГ по балльным шкалам Международной группы по изучению АИГ». На наш взгляд, это положение является приемлемым и может быть причиной отказа от проведения биопсии печени из-за абсолютных противопоказаний. В случае клиники острого тяжелого гепатита и/или печеночной недостаточности при высокой степени подозрения на АИГ рекомендуется начинать терапию системными глюкокортикоидами (ГК) без проведения биопсии печени. В дальнейшем после разрешения тяжелого состояния рекомендуется как можно раньше провести морфологическую верификацию.

Не существует патогномичных морфологических критериев, АИГ может сочетаться с другими иммунными, а также неиммунными заболеваниями печени, и биохимическая активность не всегда коррелирует с гистологической (особенно у пациентов на стадии цирроза), а клиническое ведение пациента с АИГ может быть трудным, учитывая длительную, нередко пожизненную терапию и потенциальные побочные эффекты — все это создает многочисленные аргументы в пользу проведения морфологической верификации АИГ [31–33]. Все имеющиеся в настоящее время международные и национальные рекомендации экспертов по АИГ регламентируют необходимость проведения биопсии печени для морфологической верификации определенного АИГ [2, 21, 23, 33].

Вопрос необходимости повторной биопсии печени имеет менее строгий уровень рекомендаций и определяется чаще всего клинической ситуацией и персонифицированным подходом к пациенту. Однако до тех пор, пока не будут найдены лучшие неинвазивные биомаркеры, соответствующие гистологической активности заболевания, только морфологическая верификация надежно указывает на активность заболевания (особенно при наличии цирроза печени) [31, 34].

Повторную биопсию печени целесообразно проводить в случаях решения вопроса об отмене или коррекции иммуносупрессивной терапии или в случаях, когда характер патологии печени сомнителен. Необходимость проведения биопсии печени

определяется в каждом конкретном случае лечащим врачом или консилиумом.

С данным утверждением «полностью согласны» (А+) — 92,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 7,4 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Применение морфологических систем оценки гистологической активности и стадии фиброза печени у пациентов с АИГ

Известно, что при неинвазивных методах диагностики и стадирования фиброза используется система оценки выраженности фиброза по шкале METAVIR, поэтому целесообразно данную систему использовать при морфологическом установлении стадии фиброза при АИГ. При решении вопроса о проведении или прекращении иммуносупрессивной терапии рекомендуется опираться на оценку активности некровоспаления с помощью индекса гистологической активности по R.G. Knodell или K.G. Ishak [2, 21, 23]. Поэтому данные системы целесообразнее использовать при описании гистологической активности [35–38].

Для оценки гистологической активности и тяжести фиброза печени при АИГ допустимо использовать актуальные международные системы (METAVIR, Knodell, Ishak).

С данной формулировкой «полностью согласны» (А+) — 77,8 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 14,8 %, «согласны со значительными замечаниями» (А–) — 3,7 %, «не согласны, но при этом со значительными замечаниями» (D–) — 3,7 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Ключевое положение в морфологической верификации АИГ — отсутствие строго патогномичных гистологических признаков заболевания. Ранее предполагалось, что некоторые признаки более специфичны для АИГ (эмпериполез, розеткообразование или выраженное присутствие плазматических клеток), и такие признаки, согласно упрощенным Диагностическим критериям IAHG 2008 г., наряду с пограничным гепатитом, считались типичными. Однако достаточная доказательная база свидетельствует, что данные признаки отражают тяжесть повреждения или регенерацию ткани печени, а не этиологию [8, 9, 33]. Кроме того, прежние морфологические критерии «определенного» АИГ были сосредоточены главным образом на хроническом течении АИГ, при котором воспалительные изменения в основном происходят в портальной/«пограничной» областях.

Поэтому международной группой патоморфологов в 2022 г. рассмотрены и приняты обновленные гистологические критерии АИГ, среди которых выделены вероятные, возможные и маловероятные

морфологические признаки как с портальным, так и лобулярным поражением, которые в большей степени отражают универсальные морфологические признаки как острого, так и хронического АИГ [33]. Имеются работы, которые отмечают, что замена некоторых гистологических компонентов системы оценок 2008 г. модифицированными гистологическими критериями оценки IANPG 2022 г. повысила диагностическую чувствительность [39].

Строго патогномоничных морфологических критериев для АИГ нет. Наиболее вероятными морфологическими признаками АИГ являются следующие изменения: 1) портальный гепатит умеренной или высокой активности с лимфоцитарной и плазмоцитарной, преимущественно перипортальной инфильтрацией с проявлениями «пограничного» гепатита вне связи с портальными и пограничными желчными протоками; или 2) лобулярный гепатит умеренной или высокой активности с лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией вне связи с лобулярными желчными протоками; или 3) преимущественно лобулярный гепатит с центролобулярным перивенозным некрозом или без него и один из следующих признаков: портальный лимфоцитарный гепатит, «пограничный» гепатит, портальный фиброз.

С данной формулировкой «полностью согласны» (A+) — 92,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 3,7 %, «согласны со значительными замечаниями» (A–) — 3,7 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Мнение о том, что АИГ — это уже не «диагноз исключения» и он может сочетаться с другими заболеваниями печени, единодушно поддержано всеми экспертами.

Присутствие в морфологической картине биоптата печени изменений в виде стеатоза, поражения желчных протоков, гепатоцеллюлярного и интраканаликулярного холестаза с минимальной активностью, фиброзирующего облитерирующего холангита, узловой регенераторной гиперплазии не исключает диагноз АИГ. В таких случаях рекомендуется провести морфологическое и клиничко-лабораторное дообследование пациента для установления сочетанной патологии печени.

С данным утверждением «полностью согласны» (A+) — 96,3 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 3,7 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Оптимальные критерии ответа на терапию

В многочисленных публикациях по результатам клинических исследований лечения пациентов с АИГ выделялись и оценивались различные как промежуточные, так и конечные «точки» ответа на лечение, определяющие возможность коррекции, длительности терапии, решение вопроса о прекращении иммуносупрессивной терапии, которые могут влиять на исходы и прогнозы заболевания [40–43].

Среди международных экспертов отсутствует единое мнение относительно точных критериев оценки результатов ответа на терапию при АИГ. Та же ситуация сложилась и среди российских экспертов. Много дискуссий вызвали положения по конечным результатам оценки ответа на иммуносупрессивную терапию 1-й и 2-й линий у пациентов с АИГ, какие из них следует считать оптимальными и значимыми с позиций влияния на исходы и прогнозы заболевания с учетом доказательной базы.

В публикации в журнале «Hepatology» от 2022 г., на основании консенсуса специалистов-экспертов Международной группы по аутоиммунному гепатиту (IAIHG), на основании полученных данных систематического обзора, были представлены результаты оценки критериев ответа на иммуносупрессивную терапию, которые рекомендуется использовать в настоящее время при ведении пациентов как в рутинной клинической практике, так и в клинических исследованиях [44].

Следует отметить, что в контексте выбора оптимальных критериев ответа на терапию ключевое значение имеют те, которые могут значимо влиять на исходы заболевания.

Результатом ответа на терапию у пациентов с АИГ оптимально следует считать: полный биохимический ответ; недостаточный ответ; отсутствие ответа; ремиссию. Полный биохимический ответ — нормализация сывороточных трансаминаз и IgG ниже верхней границы нормы; он должен быть достигнут не позднее чем через 6 месяцев после начала лечения. Недостаточный ответ — отсутствие нормализации сывороточных трансаминаз и IgG ниже верхней границы нормы через 6 месяцев после начала лечения. Отсутствие ответа — снижение уровня трансаминаз в сыворотке менее чем на 50 % в течение 4 недель после начала лечения. Ремиссия рассматривается в случае, когда индекс гистологической активности гепатита (ИГА), полученный при морфологическом исследовании печени, менее 4 (ИГА < 4).

С данным утверждением «полностью согласны» (A+) — 73,1 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 15,4 %, «согласны со значительными замечаниями» (A–) — 7,7 %, «не согласны, но при этом со значительными замечаниями» (D–) — 3,8 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Такой диапазон замечаний экспертов при ответе отражает общую тенденцию. Она объясняется тем фактом, что варианты оценки ответа на иммуносупрессивную терапию, их критерии и временной интервал могут быть интерпретированы по-разному: полный и неполный (недостаточный) биохимический ответ; полная биохимическая ремиссия; полная и неполная гистологическая ремиссия; полный ответ (включающий в себя биохимический и гистологический ответы); иммунологическая ремиссия (критерии: стойкая нормализация гамма-глобулинов и/или IgG). Но не все эти показатели могут значимо влиять на исходы АИГ, и не все можно расценивать как конечные. Такой результат ответа на терапию, как полный биохимический ответ, является независимым прогностическим фактором: у пациентов на прецирротических стадиях, которые достигли и удерживали полный биохимический ответ, наблюдалось заметное снижение прогрессирования до цирроза, что является ключевым показателем долгосрочного успеха иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, на некоторые предложенные результаты оценки ответа имеются достаточно объективные контраргументы.

Во-первых, как быть с немалой когортой пациентов (около 10–15 % в среднем и 25–39 % — при остром тяжелом АИГ), которые перед началом иммуносупрессивной терапии имеют исходно находящийся в пределах референтных значений уровень IgG, или когортой пациентов уже на стадии цирроза печени, которые длительно даже на фоне иммуносупрессивной терапии продолжают демонстрировать повышенные значения гамма-глобулинов или «нормальный» уровень IgG, несмотря на отсутствие некровоспалительной активности при морфологическом исследовании [23, 31, 45–48].

Во-вторых, недавние результаты многоцентрового ретроспективного когортного исследования пациентов с АИГ ($n = 1135$) свидетельствуют, что устойчивые повышенные значения аминотрансфераз в большей степени, чем IgG, связаны с более неблагоприятными долгосрочными исходами [49].

Данная тема крайне дискуссионная и, вероятно, требует формата отдельной статьи.

Для проверки принятых конечных «точек» ответа на терапию необходимы дальнейшие перспективные сравнительные исследования разнообразных баз данных пациентов. И для того чтобы всем исследователям в мире «говорить на одном языке», следует придерживаться единых критериев. И, возможно, в дальнейшем, с учетом пополнения доказательной базы, «конечные результаты ответа на терапию» могут подвергаться дополнительной коррекции.

Результаты многоцентрового когортного исследования, опубликованные в журнале «JHEP

Reports» (2024), позволили уточнить значимость термина «полный биохимический ответ», его корреляцию с критериями выживания. Полный биохимический ответ был достигнут у 128/200 (64,0 %) человек. Пациенты, не достигшие полного биохимического ответа, чаще имели цирроз (22,2 % vs. 10,9 %, $p = 0,036$). Пациенты, достигшие полного биохимического ответа, показали лучшую выживаемость, связанную с течением АИГ (коэффициент риска — 0,118; 95% ДИ: 0,052–0,267; $p < 0,0001$), и общую выживаемость (коэффициент риска — 0,253; 95% ДИ: 0,111–0,572; $p = 0,0003$) [50].

На наш взгляд, важно не усложнять и не создавать множество терминологических понятий, а с позиций доказательной медицины предложить простой практический подход для клиницистов, чтобы облегчить и упростить оценку конечных результатов ответа на лечение.

Вопросы оптимизации схем иммуносупрессивной терапии

В отсутствие лечения АИГ приводит к прогрессированию фиброза печени до цирроза и в итоге к терминальной стадии заболевания печени. Кумулятивная десятилетняя выживаемость нелеченых пациентов с АИГ меньше, чем у пациентов, которые получают иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (98 % vs. 67 %; $p = 0,001$) [51]. Адекватная терапия приводит к стойкому биохимическому ответу и полной ремиссии заболевания, регрессу фиброза печени даже на стадии компенсированного продвинутого хронического заболевания.

Ранняя диагностика и своевременная последовательная ИСТ имеют решающее значение для исходов и прогноза АИГ, которые в таком случае являются благоприятными.

Иммуносупрессивная терапия изначально состоит из индукции ремиссии с последующей поддерживающей терапией (нередко очень длительной). Терапия ГК эффективна при всех формах АИГ в качестве индукции, а для поддержания ремиссии предпочтительна терапия азатиоприном или комбинация максимально низких эффективных доз ГК и азатиоприна [2, 21, 23, 52].

Терапией 1-й линии для лечения пациентов с АИГ (без декомпенсированного цирроза и острого тяжелого гепатита) является комбинация ГК (из расчета преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут) + азатиоприн (1–2 мг/кг/сут). Азатиоприн оптимально назначать в среднем через 2 недели после индукции ГК, после уменьшения гипербилирубинемии при ее исходном наличии.

С данным утверждением «полностью согласны» (А+) — 92,6 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 7,4 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 1.

Лечение первой линии АИГ уже протяжении более 40 лет включает использование ГК: преднизолон в виде монотерапии или в сочетании с азатиоприном.

ГК влияют на выработку цитокинов и ингибируют активацию Т-лимфоцитов. Азатиоприн блокирует созревание предшественников Т-лимфоцитов, поэтому его эффект развивается в течение двух месяцев [53, 54].

Раннее или отсроченное начало приема азатиоприна при индукционной терапии не влияет на частоту ремиссии или развития побочных эффектов на препарат. Некоторые данные свидетельствуют о том, что может использоваться любая стратегия назначения азатиоприна [55].

Однако отсроченное применение азатиоприна (обычно через две недели) может оказаться полезным, поскольку позволяет дополнительно подтвердить диагноз АИГ позитивной реакцией на ГК и избежать диагностической дилеммы — разграничения азатиоприн-индуцированной гепатотоксичности и первичного отсутствия ответа на терапию [23].

В результате иммуносупрессивной терапии ремиссия достигается у 80 % пациентов в течение двух-трех лет, а десяти- и двадцатилетняя выживаемость превышает 80 % [53, 54, 56, 57].

Рецидивы встречаются часто: через год после отмены иммуносупрессивной терапии у 59 % пациентов, а через два и три года — у 73 и 81 % соответственно [32].

После множественных рецидивов предпочтительна долгосрочная комбинированная терапия. Для поддержания ремиссии, при отсутствии противопоказаний, оптимальна монотерапия азатиоприном.

Устойчивая ремиссия достижима, даже после рецидива, у 47 % в течение десяти лет, и долгосрочные поддерживающие режимы не обязательно должны быть бессрочными [53].

Терапия 2-й и 3-й линий используется при противопоказаниях к применению стандартных препаратов 1-й линии, их недоступности или непереносимости, а также при недостаточном ответе или отсутствии ответа на терапию 1-й линии. Назначается по индивидуальным показаниям в зависимости от вариантов ответа на терапию.

С этим «полностью согласны» (А+) — 100 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Частота прекращения приема азатиоприна при лечении АИГ составляет в среднем 15 % за первый год терапии, 25 % — через два года. При этом осложнения, требующие отмены препарата, наблюдаются приблизительно у 10 % пациентов [54, 55, 57].

Частота развития побочных/нежелательных явлений на ГК составляет около 80 % в течение первых двух лет, а требующих отмены

приема препаратов — приблизительно 15 % [21, 23, 52, 56].

Терапия 2-й линии используется при неэффективности лечения, неполном ответе и непереносимости препаратов [21, 23].

Неэффективность лечения встречается у 7–9 % взрослых и связана с повышенным риском развития цирроза печени и печеночной недостаточности, при этом уровень смертности достигает 30 %. Неполный ответ встречается примерно у 15 % взрослых и детей. Пациенты, у которых не удается нормализовать трансаминазы в течение 36 мес., имеют более высокую частоту развития цирроза печени и потребность в трансплантации [58].

В качестве альтернативной терапии (терапии 2-й линии) могут быть использованы: будесонид 9 мг/сут (как альтернатива системным ГК при их непереносимости) в сочетании с азатиоприном 1–2 мг/кг/сут; монотерапия ГК (из расчета преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут); микофенолата мофетил или 6-меркаптопурин в сочетании с ГК (как альтернатива азатиоприна). Использование микофенолата мофетила в дозе 1–2 г/сут в комбинации с ГК (из расчета преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут) представляется предпочтительным.

С данным утверждением «полностью согласны» (А+) — 75 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Среди экспертов при обсуждении данного положения велись споры о месте и роли препаратов микофенолата мофетила и будесонида в схемах иммуносупрессивной терапии: в качестве терапии 1-й линии или альтернативной терапии 2-й линии.

На наш взгляд, приведенные ниже данные свидетельствуют в большей степени о правильности окончательной версии иммуносупрессивной терапии 2-й линии, хотя опубликованные в настоящее время результаты клинических исследований (в том числе рандомизированных) по применению микофенолата мофетила могут, вероятно, сместить на первый план препарат в схемах иммуносупрессивной терапии. Рандомизированные клинические исследования и метаанализы свидетельствуют о том, что микофенолата мофетил может быть более эффективным, чем азатиоприн, для индукции биохимической ремиссии [59–62].

Результаты этих исследований могут способствовать переоценке международных руководств по стандарту лечения у пациентов с АИГ, не получавших лечения.

Будесонид — топический ГК с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам имеет высокий печеночный клиренс — на 90 % метаболизируется печенью при первом прохождении и быстро

распадается на метаболиты (16 α -гидроксипреднизолон и 6 β -гидроксипреднизолон), практически лишенные глюкокортикоидной активности [63, 64].

В 2010 г. клиническое исследование показало, что будесонид может быть более эффективным, чем преднизолон, в индукции ответа при АИГ, с дополнительным преимуществом меньшего количества косметических и других побочных эффектов системных ГК. Однако исследование подверглось критике из-за быстрого снижения дозы преднизолона в контрольной группе (независимо от биохимического рецидива или отсутствия ответа), с дозой, достигающей 10 мг/сут в течение 8 нед., и, возможно, поэтому эффективность лечения в этой группе оказалась намного ниже, чем обычно: 39 % через 6 мес. [43].

Исследования по применению будесонида, в том числе по его применению в дозах меньше 9 мг, кратности приема, правилах снижения немногочисленные (из них всего одно рандомизированное клиническое исследование), что определяет ограничения к его применению. Также все еще отсутствуют долгосрочные данные об эффективности и безопасности препарата [65–68].

Несмотря на критические замечания, некоторые международные ассоциации специалистов по АИГ рекомендуют будесонид в качестве препарата 1-й линии для пациентов без цирроза печени и острого тяжелого гепатита или печеночной недостаточности [21], особенно для тех, кто подвержен риску побочных эффектов, связанных с системными ГК. Другие медицинские сообщества придерживаются более осторожного подхода, предлагая будесонид в качестве альтернативной терапии, ожидающей дальнейшего изучения.

Схема «будесонид + азатиоприн» в качестве терапии 1-й линии для АИГ, на наш взгляд, в настоящее время нуждается в дополнительной доказательной базе, требует более масштабных рандомизированных клинических исследований для определения продолжительности терапии, с определением возможности снижения доз и последующего гистологического наблюдения.

Терапия 3-й линии назначается при отсутствии ответа на терапию 1-й и 2-й линий и проводится ингибиторами кальциневрина (такролимус, циклоспорин) с постепенным подбором индивидуальной дозы под контролем концентрации в крови и последующим снижением доз / отменой системных ГК. Назначение такролимуса представляется предпочтительным. Начальная доза такролимуса составляет 1 мг 2 р/д (в сочетании с ГК в дозе, которую ранее получал пациент), ориентировочная расчетная доза — 0,1 мг/кг 2 р/д, целевая концентрация — 6–8 нг/мл. Лечение препаратами 3-й линии должно проводиться в центрах, имеющих опыт работы с данной категорией пациентов.

С этим «полностью согласны» (А+) — 75 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %.

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Исследования по применению такролимуса в случае неэффективности лечения, неполного ответа и непереносимости азатиоприна у пациентов с АИГ подтвердили его эффективность от умеренной до высокой. Такролимус назначался в сочетании с преднизолоном, азатиоприном или микофенолатом мофетиллом, его минимальные уровни в сыворотке колебались от 1 до 10 нг/мл. Побочные эффекты, требующие снижения дозы или прекращения приема такролимуса, были более частыми (тремор, головные боли, почечные осложнения, выпадение волос) и наблюдались примерно в 25 % [69–71]. В двух одноцентровых исследованиях сообщалось о нормализации аминотрансфераз в 91 и 92 % случаев, а также о нормализации показателей аланинаминотрансфераз или IgG у 79 % [72]. По данным систематического обзора (включавшего 11 исследований, 58 пациентов), в результате применения циклоспорина у 59 % пациентов была достигнута ремиссия в течение шести месяцев после начала приема, у 22 % — ответ без стойкой ремиссии, у 12 % терапия была неэффективна [73].

Циклоспорин может рассматриваться как терапия 3-й линии выбора у пациентов с АИГ и сопутствующим диабетом в сравнении с такролимусом, поскольку сахарный диабет может развиваться как побочный эффект при приеме такролимуса [74]. Циклоспорин использовался в качестве терапии 2-й или 3-й линии у 73 % пациентов с частотой ремиссии 52 % и у 22 % — с частотой ремиссии 26 % [73].

Опыт применения ингибиторов мишени рапамицина (эверолимус, сиролимус) при АИГ в настоящее время ограничен, они могут представлять собой вариант лечения пациентов с АИГ с недавним анамнезом злокачественных новообразований на основании их антипролиферативного эффекта. Эверолимус показал определенную эффективность у пациентов с АИГ с отсутствием ответа или непереносимостью терапии 1-й и 2-й линий: у 43 % наблюдался нормальный уровень аланинаминотрансфераз, у 57 % уровень аланинаминотрансфераз был < 55 МЕ после 5 мес. терапии [75, 76].

В качестве терапии спасения при отсутствии ответа на терапию 1-й, 2-й и 3-й линий могут быть рассмотрены следующие препараты: ритуксимаб, инфликсимаб, белимумаб. Лечение этими препаратами должно проводиться в центрах, имеющих опыт работы с данной категорией пациентов и генно-инженерной биологической терапией.

С этим «полностью согласны» (А+) — 75 %, «согласны с небольшими замечаниями» (А) — 25 %.

**Уровень убедительности рекомендаций — С;
уровень достоверности доказательств — 4.**

Варианты лечения АИГ остаются ограниченными у пациентов, которые не ответили на препараты 1-й, 2-й или 3-й линии. У пациентов, которые не ответили на лечение, направленное на Т-клетки, логичным представляется применение анти-В-клеточной терапии [77]. Литература, посвященная этим положениям, основана на результатах ретроспективных когортных исследований, серий случаев и отчетов о случаях, но объем доказательств продолжает расти [78].

Инфликсимаб можно рассматривать в качестве средства неотложной терапии у пациентов с трудно поддающимся лечению АИГ, хотя лечение может быть связано с инфекционными осложнениями. В исследовании 11 пациентов с рефрактерным АИГ находились на терапии инфликсимабом в течение шести месяцев, была достигнута биохимическая ремиссия, у семи пациентов развились инфекционные осложнения [79].

По результатам двух международных многоцентровых ретроспективных когортных исследований, в которых оценивались результаты эффективности и безопасности применения ритуксимаба (22 и 35 пациентов с трудноуправляемым АИГ), в 70 и 89 % случаев соответственно был достигнут и сохранен полный биохимический ответ в течение двухлетнего периода наблюдения при отсутствии значимых побочных эффектов [80, 81].

Белимумаб также рассматривается как перспективный вариант лечения для пациентов с трудноуправляемым АИГ. Серия случаев (два и три пациента), у которых применялся белимумаб, продемонстрировала стойкое достижение биохимической ремиссии [82, 83].

Сложной проблемой является лечение АИГ в сочетании с другими иммуноопосредованными заболеваниями. Ведение таких пациентов должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием как гастроэнтеролога, так и профильного для коморбидной патологии специалиста (ревматолога, пульмонолога, невропатолога, гематолога, эндокринолога, нефролога, дерматолога, офтальмолога, аллерголога и др.). При назначении иммуносупрессивной терапии в подобных случаях следует отдавать предпочтение и лекарственным средствам, и терапевтическим режимам, эффективным для лечения как АИГ, так и сопутствующей патологии.

**Длительность проведения
иммуносупрессивной терапии
у пациентов на стадии цирроза**

Известно, что целью иммуносупрессивной терапии у пациентов с АИГ является достижение полной ремиссии заболевания и предотвращение прогрессирования поражения печени. А значит, лечение направлено на достижение полного биохимического ответа,

гистологического разрешения воспаления и, в идеале, регресса фиброза печени [2, 21, 23].

В отношении пациентов с АИГ без цирроза печени имеется понимание о длительности иммуносупрессивной терапии и возможности ее прекращения. Рекомендуется проводить терапию минимум три года или в течение не менее двух лет после полной нормализации уровня аминотрансфераз и IgG, т.е. после достижения полного биохимического ответа (в случае если повторная биопсия печени не проводится). У пациентов без полного биохимического ответа (не менее двух лет) лечение не должно прекращаться. Если биохимический ответ сохраняется в течение более двух лет, перед прекращением иммуносупрессивной терапии для определения индекса гистологической активности (ИГА) целесообразно (но не строго обязательно) проведение биопсии. В идеале терапия может быть прекращена при достижении полной ремиссии (ИГА < 4). Если гистологическая активность заболевания сохраняется (ИГА ≥ 4), лечение не должно прекращаться [21, 23, 84].

Таким образом, в рамках современных рекомендаций большинство экспертов полагают, что необходимым условием для завершения ИСТ является сохранение полного биохимического ответа не менее двух лет. Однако отмена препаратов иммуносупрессивной терапии и достижение стойкой и длительной ремиссии АИГ без лечения возможны у меньшинства пациентов.

Говоря о длительности терапии у пациентов с АИГ на стадии цирроза печени, следует помнить, что иммуносупрессивную терапию рекомендуется проводить пациентам на стадии компенсированного цирроза. Риск и польза терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом менее очевидны. Также сложно определить необходимость и пользу проведения иммуносупрессивной терапии для пациентов с неактивным («выгоревшим») циррозом [21, 23, 52].

Результаты наблюдений за пациентами с АИГ на стадии компенсированного цирроза демонстрируют, что большая часть из них имеют нормальный уровень трансаминаз и IgG. Однако нормальные значения не всегда положительно коррелируют с отсутствием гистологической активности [31, 34, 49, 60, 84]. Полное восстановление ткани печени снижает риск последующего рецидива, но при циррозе достичь полного восстановления почти невозможно. Приблизительно у 45 % пациентов, имеющих нормальные значения аланинаминотрансфераз и IgG, может сохраняться гистологическая активность (ИГА ≥ 4) [34].

Нет единого мнения относительно подходящей продолжительности ИСТ у пациентов на стадии цирроза. По данным некоторых исследователей, ГК следует назначать в течение 18–24 мес., а азатиоприн — в течение 3–5 лет, прежде чем рассматривать возможность отмены [84]. Отмену следует предпринимать только в том случае, если трансаминазы и IgG остаются нормальными в течение всего

этого времени. Частота ремиссии у пациентов с тяжелым фиброзом выше по сравнению с пациентами с циррозом (78 % vs. 54 %; $p = 0,007$) [85].

Исходя из анализа данных наиболее значимыми критериями для рассмотрения вопроса об отмене терапии у пациентов с АИГ на стадии цирроза печени должны быть признаки его стабилизации или рекомпенсации:

- регресс фиброза печени (вероятно, как минимум, до стадии умеренного фиброза);
- регресс портальной гипертензии, тромбоцитопении (при ее наличии);
- регресс воспалительной активности (достижение ИГА < 4).

Поэтому закономерно, что с учетом отсутствия положительной корреляции биохимической активности с гистологической биопсией следует проводить всем пациентам с циррозом печени, планирующим прекратить иммуносупрессивную терапию [23].

Сравнительное исследование пациентов с продолжительностью непрерывной терапии более четырех лет, в сравнении с длительностью 2–4 года, показало, что вероятность устойчивого биохимического ответа составляет 67 и 17 % соответственно [86]. Достижение полного биохимического ответа и ремиссии АИГ у пациентов с циррозом печени встречается крайне редко.

Данные некоторых исследований свидетельствуют, что у большинства пациентов с АИГ на стадии компенсированного цирроза на фоне длительной иммуносупрессивной терапии наблюдается полный и стойкий биохимический ответ, не часто развивается декомпенсация, у части пациентов отмечается стабилизация цирроза и/или обратное развитие портальной гипертензии [50, 86].

Таким образом, длительность терапии у пациентов на стадии компенсированного цирроза печени должна определяться рядом факторов, что отражено в положении согласительного документа:

У пациентов с циррозом печени в исходе АИГ иммуносупрессивная терапия может быть завершена только при доказанных признаках сохранения длительной полной ремиссии и стабилизации или рекомпенсации цирроза. Чаще всего пациенты с циррозом печени нуждаются в долгосрочной иммуносупрессивной терапии в минимально эффективных поддерживающих дозах.

С этим утверждением «полностью согласны» (A+) — 74,1 %, «согласны с небольшими замечаниями» (A) — 11,1 %, «согласны со значительными замечаниями» (A–) — 7,4 %, «не согласны, но при этом со значительными замечаниями» (D–) — 3,7 %.

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Заключение

В рамках разработки данного соглашения на основании последних научных данных и собственно клинического опыта специалистами с позиций доказательной медицины сформулированы ключевые положения, касающиеся ведения пациентов с аутоиммунным гепатитом. Положения соглашения, ориентированные на повышение качества ведения больных данной категории, призваны помочь врачам-специалистам в их клинической практике и могут послужить основой для создания обновленных национальных клинических рекомендаций РФ.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013. [Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Abdulganieva D.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Moscow, 2013. (In Russ.)].
2. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):573–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061
3. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine*. 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
4. van den Brand F.F., van der Veen K.S., de Boer Y.S., van Gerwen N.M., Lissenberg-Witte B.I., Beuers U., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Increased mortality among patients with vs without cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):940–7.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.046
5. Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology*. 2023;77(2):367–78. DOI: 10.1002/hep.32653
6. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al.; GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality 36 of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
7. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030297
8. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9
9. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
10. Wang Q., Yang F., Miao Q., Krawitt E.L., Gershwin M.E., Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;66:98–107. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006

11. Czaja A.J., Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2009;15(19):2314–28. DOI: 10.3748/wjg.15.2314
12. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):124–37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9
13. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4
14. Baeres M., Herkel J., Czaja A.J., Wies I., Kanzler S., Cancado E.L., et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: Specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut.* 2002;51(2):259–64. DOI: 10.1136/gut.51.2.259
15. Efe C., Ozaslan E., Wahlin S., Purnak T., Muratori L., Quarneri C., et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: A multicentre study. *Liver Int.* 2013;33(2):190–6. DOI: 10.1111/liv.12022
16. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41(4):677–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002
17. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol.* 2018;9:609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00609
18. Terjung B., Söhne J., Lechtenberg B., Gottwein J., Muennich M., Herzog V., et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin iso-type 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut.* 2010;59(6):808–16. DOI: 10.1136/gut.2008.157818
19. Yimam K.K., Bowelus C.L. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):445–50. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.040
20. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: A clinical-practice approach. *Eur J Intern Med.* 2018;48:35–43. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.006
21. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
22. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., et al. Review article: Autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:887–913.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
24. Czaja A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):610–24. DOI: 10.1007/s10620-011-2017-z
25. Буверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):27–33. [Bueverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):27–33. (In Russ.)]
26. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol.* 2021;74(2):312–20. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032
27. Chan E.K.L., von Mühlen C.A., Fritzler M.J., Damoiseaux J., Infantino M., Klotz W., et al.; ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021 – The 6th Workshop and current perspectives. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):322–30. DOI: 10.1093/jalm/jfab140
28. Muñoz-Sánchez G., Pérez-Isidro A., Ortiz de Landazuri I., López-Gómez A., Bravo-Gallego L.Y., García-Ormaechea M., et al. on behalf of the Geai-Sei Workshop participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: A nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697
29. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3374–87. DOI: 10.3748/wjg.14.3374
30. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2023;68(8):464–74. [Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu.G. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2023;68(8):464–74. (In Russ.)]. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474
31. Laschtowitz A., Zachou K., Lygoura V., Pape S., Derben F., Jaeckel E., et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100321. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100321
32. van Gerven N.M., Verwer B.J., Witte B.I., van Hoek B., Coenraad M.J., van Erpecum K.J., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.009
33. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int.* 2022;42(5):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
34. Dhallwail H.K., Hoeroldt B.S., Dube A.K., McFarlane E., Underwood J.C., Karajeh M.A., et al. Long-term prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):993–9. DOI: 10.1038/ajg.2015.139
35. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431–5. DOI: 10.1002/hep.1840010511
36. Hartl J., Denzer U., Ehlen H., Zenouzi R., Peiseler M., Sebode M., et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol.* 2016;65(4):769–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.023
37. Lai J.C., Liang L.Y., Wong G.L. Noninvasive tests for liver fibrosis in 2024: Are there different scales for different diseases? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2024;12:goae096. DOI: 10.1093/gastro/goae096
38. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696–9. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6
39. Ahn S., Jeong S.H., Cho E.J., Lee K., Kim G., Kim H. Comparison of four histological scoring systems for autoimmune hepatitis to improve diagnostic sensitivity. *Clin Mol Hepatol.* 2024;30(1):37–48. DOI: 10.3350/cmh.2023.0325
40. van Buuren H.R., Lammers W.J., Harms M.H., Hansen B.E. Surrogate endpoints for optimal therapeutic re-

- sponse to UDCA in primary biliary cholangitis. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:118–24. DOI: 10.1159/000440759
41. Ponsioen C.Y., Lindor K.D., Mehta R., Dimick-Santos L. Design and endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2018;68(3):1174–88. DOI: 10.1002/hep.29882
 42. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*. 1971;40(158):159–85. DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067264
 43. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E., et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198–206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046
 44. Pape S., Snijders R.J.A.L.M., Gevers T.J.G., Chazouilleres O., Dalekos G.N., Hirschfield G.M., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) collaborators. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.041
 45. Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177–203. DOI: 10.5009/gnl15352
 46. Urzúa A., Pizarro C., Gajardo A., Poniachik R., Pavez C., Cattaneo M., et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: Clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:6470847. DOI: 10.1155/2022/6470847
 47. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol*. 2011;46(3):378–90. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3
 48. Biewenga M., Verhelst X., Baven-Pronk M., Putter H., van den Berg A., Colle I., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Aminotransferases during treatment predict long-term survival in patients with autoimmune hepatitis type 1: A landmark analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1776–83.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.024
 49. Plagiannakos C.G., Hirschfield G.M., Lytvyak E., Roberts S.B., Ismail M., Gulamhusein A.F., et al.; Canadian Network for Autoimmune Liver Disease (CANAL). Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *J Hepatol*. 2024;81(2):227–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.021
 50. Grossar L., Raevens S., Van Steenkiste C., Colle I., De Vloo C., Orlent H., et al. External validation of the IAIHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. *JHEP Reports*. 2024;6(9):101149. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101149
 51. Czaja A.J. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2009;29(6):816–23. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01904.x
 52. Wang G., Tanaka A., Zhao H., Jia J., Ma X., Hara-da K., et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int*. 2021;15(2):223–57. DOI: 10.1007/s12072-021-10170-1
 53. Czaja A.J. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):365–78. DOI: 10.1055/s-2002-35706
 54. Lamers M.M., van Oijen M.G., Pronk M., Drenth J.P. Treatment options for autoimmune hepatitis: A systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010;53(1):191–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.037
 55. Pape S., Gevers T.J.G., Vrolijk J.M., van Hoek B., Bouma G., van Nieuwkerk C.M.J., et al. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int*. 2020;40(9):2164–71. DOI: 10.1111/liv.14513
 56. Zhang C., Wu S.S., Dong X.Q., Wu Z., Zhao H., Wang G.Q. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18313. DOI: 10.1097/MD.00000000000018313
 57. Stellan A.J., Hegarty J.E., Portmann B., Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*. 1985;1(8430):668–70. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91329-7
 58. Czaja A.J. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2009;51(1):161–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.026
 59. Santiago P., Schwartz I., Tamariz L., Levy C. Systematic review with meta-analysis: Mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(7):830–9. DOI: 10.1111/apt.15157
 60. Dalekos G.N., Arvaniti P., Gatselis N.K., Gabeta S., Samakidou A., Giannoulis G., et al. Long-term results of mycophenolate mofetil vs. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2022;4(12):100601. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100601
 61. Dalekos G.N., Arvaniti P., Gatselis N.K., Samakidou A., Gabeta S., Rigopoulou E., et al. First results from a propensity matching trial of mycophenolate mofetil vs. azathioprine in treatment-naïve AIH patients. *Front Immunol*. 2022;12:798602. DOI: 10.3389/fimmu.2021.798602
 62. Snijders R.J.A.L.M., Stoelinga A.E.C., Gevers T.J.G., Pape S., Biewenga M., Tushuizen M.E., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2024;80(4):576–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.032
 63. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030–48. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6030
 64. Czaja A.J., Lindor K.D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1312–6. DOI: 10.1053/gast.2000.0010000001
 65. Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y., Koletzko S., Melter M., Rodeck B., et al.; European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 2013;163(5):1347–53.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042
 66. Peiseler M., Liebscher T., Sebode M., Zenouzi R., Hartl J., Ehlken H., et al. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):260–7.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.040
 67. Wiegand J., Schüler A., Kanzler S., Lohse A., Beuers U., Kreisel W., et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2005;25(5):927–34. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01122.x
 68. Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M., Hu Y.B., Chen L., Wu J.L., et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018;15(6):4838–50. DOI: 10.3892/etm.2018.6063
 69. Hanouneh M., Ritchie M.M., Ascha M., Ascha M.S., Chedid A., Sanguankeeo A., et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):76–80. DOI: 10.1080/00365521.2018.1551498
 70. Stoelinga A.E.C., Tushuizen M.E., van den Hout W.B., Gironde M.D.M.R., de Vries E.S., Levens A.D., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Group. Tacrolimus versus mycophenolate for autoimmune hepatitis patients with incomplete response on first-line therapy (TAILOR study): A study protocol for a phase III, open-label, multi-

- centre, randomised controlled trial. *Trials*. 2024;25(1):61. DOI: 10.1186/s13063-023-07832-w
71. De Lemos-Bonotto M., Valle-Tovo C., Costabeber A.M., Mattos A.A., Azeredo-da-Silva A.L.F. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(2):212–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001019
 72. Tannous M.M., Cheng J., Muniyappa K., Farooq I., Bharara A., Kappus M., et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: A single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):405–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04749.x
 73. Baven-Prong M.A., Hew J.M. Jr., Biewenga M., Tushuizen M.E., van den Berg A.P., Bouma G., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Calcineurin inhibitors in the treatment of adult autoimmune hepatitis: A systematic review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1155–66. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00535
 74. Efe C., Taii H.A., Ytting H., Aehling N., Bhanji R.A., Hagstrom H., et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1348–54. DOI: 10.1007/s10620-018-5011-x
 75. Ytting H., Larsen F.S. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):1025–31. DOI: 10.3109/00365521.2014.998271
 76. Porcelli L., Quatralo A.E., Mantuano P., Silvestris N., Rolland J.F., Biancolillo L., et al. Synergistic antiproliferative and antiangiogenic effects of EGFR and mTOR inhibitors. *Curr Pharm Des*. 2013;19(5):918–26.
 77. Weinberg E.M. Current and emerging treatments for autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(3):176–8.
 78. Adao I., Klepper A., Tana M. AIH therapy: Beyond first-line. *Curr Hepatology Rep*. 2024;23:341–8. DOI: 10.1007/s11901-024-00657-4
 79. Weiler-Normann C., Schramm C., Quaas A., Wiegand C., Glaubke C., Pannicke N., et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58(3):529–34. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.010
 80. Than N.N., Hodson J., Schmidt-Martin D., Taubert R., Wawman R.E., Botter M., et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep*. 2019;1(6):437–45. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.10.005
 81. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Esteban P., Rota R., Álvarez-Navascués C., Pérez-Medrano I., et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: Results from the ColHAI registry. *Liver Int*. 2024;44(9):2303–14. DOI: 10.1111/liv.15970
 82. Kolev M., Sarbu A.C., Möller B., Maurer B., Kollert F., Semmo N. Belimumab treatment in autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis — a case series. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100189. DOI: 10.1016/j.jtauto.2023.100189
 83. Arvaniti P., Giannoulis G., Gabeta S., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2020;2(4):100123. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100123
 84. Czaja A.J., Carpenter H.A. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2003;23(2):116–23. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2003.00810.x
 85. Çavuş B., Akyüz F., İliaz R., Atasoy A., Akyüz U., Demir K., et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221077860. DOI: 10.1177/03946320221077860
 86. Hatoum S., Rockett D.C. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis induced cirrhosis after immunosuppressive treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(6):742–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002714.

Сведения об авторах

Сандлер Юлия Григорьевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделом гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: evinn@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

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

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 уни-

Information about the authors

Yuliya G. Sandler* — Cand. Sci. Med., Senior Researcher of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Elena V. Vinnitskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: evinn@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

верситет 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>

Бацких Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: zdoc@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Александрова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: aleksandrovaen2015@yandex.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: abdurakhmanov_d_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

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

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Буверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: bueverov_a_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Воробьев Сергей Леонидович — кандидат медицинских наук, директор, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики».
Контактная информация: ncmd@ncmd.ru;
192071, г. Санкт-Петербург, просп. Славы, 32, лит. А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Sergey N. Batskikh — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: zdoc@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Elena N. Aleksandrova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: aleksandrovaen2015@yandex.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>

Dzhamal T. Abdurakhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: abdurakhmanov_d_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

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

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: bueverov_a_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Sergey L. Vorobyev — Cand. Sci. (Med.), Director, OOO National Center for Clinical Morphological Diagnostics.
Contact information: ncmd@ncmd.ru;
192071, Saint Petersburg, Slavy Ave., 32, lit. A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Герасимова Ольга Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ren321@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Журавлева Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mariya.zhuravleva@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ilchenko-med@yandex.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Карев Вадим Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела 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>

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

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Olga A. Gerasimova — Dr. Sci. Med., Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Head of the Out-patient Center for Transplantology, Hepatology and Nephrology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. Contact information: ren321@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20–1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: dolgushinaai@yandex.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Mariia S. Zhuravleva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: mariya.zhuravleva@szgmu.ru; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

Liudmila Yu. Ilchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: ilchenko-med@yandex.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Vadim E. Karev — Dr. Sci. (Med.), Head of the 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>

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

Irina L. Klieritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Continuing Professional Education of the S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Contact information: klira3@yandex.ru; 295051, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Карнаухов Николай Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом патоморфологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация: nick07@bk.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Лавин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: svlapin@mail.ru; 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Nikolay S. Karnaukhov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Contact information: nick07@bk.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Sergey V. Lapin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Contact information: svlapin@mail.ru; 197101, Saint Petersburg, L'va Tolstovo str., 6-8. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University. Contact information: mlivzan@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Natalia V. Marchenko — Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. Contact information: dr.marchenko@gmail.com; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Tat'yana 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: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru; 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Новиков Александр Александрович — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: a.novikov@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой 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. Бутлерова, 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Сказываева Екатерина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: eskazyvaeva@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Сюткин Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: vladsyutkin@gmail.com;
129010, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prashnova@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Хайменова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением заболеваний печени, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: t.khaimenova@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Хомерик Сергей Германович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: s.homeriki@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Alexander A. Novikov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: a.novikov@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

Rafik G. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Ekaterina V. Skazyvaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: eskazyvaeva@yandex.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Vladimir E. Syutkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery with Courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Research Center — Byrnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Leading Researcher of the Liver Transplant Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care of the Moscow City Health Department.
Contact information: vladsyutkin@gmail.com;
129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Mariya K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology. Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.
Contact information: prashnova@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Tatyana Yu. Khaymenova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: t.khaimenova@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Sergey G. Khomeriki — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathomorphology Laboratory, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: s.homeriki@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Поступила: 23.09.2024 Принята: 01.12.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 23.09.2024 Accepted: 01.12.2024 Published: 30.12.2024



Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement)

Yuliya G. Sandler^{1*}, Elena V. Vinnitskaya¹, Karina L. Raikhelson², Konstantin V. Ivashkin³, Sergey N. Batskikh¹, Elena N. Aleksandrova¹, Dzhamal T. Abdurakhmanov³, Diana I. Abdulganieva⁴, Igor G. Bakulin⁵, Alexey O. Bueverov³, Sergey L. Vorobyev⁶, Olga A. Gerasimova^{2,7}, Anastasia I. Dolgushina⁸, Mariia S. Zhuravleva⁵, Liudmila Yu. Ilchenko⁹, Vadim E. Karev¹⁰, Natalia V. Korochanskaya¹¹, Irina L. Kliaritskaia¹², Nikolay S. Karnaukhov¹, Sergey V. Lapin¹³, Maria A. Livzan¹⁴, Marina V. Maevskaya³, Natalia V. Marchenko⁷, Tatiyana P. Nekrasova³, Igor G. Nikitin⁹, Alexander A. Novikov¹, Rafik G. Saifutdinov¹⁵, Ekaterina V. Skazyvaeva⁵, Vladimir E. Syutkin^{16,17}, Mariya K. Prashnova⁷, Tatyana Yu. Khaymenova¹, Sergey G. Khomeriki¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ OOO National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁵ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

¹⁶ Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Research Center – Byrnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

¹⁷ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Background. In the last decade, the understanding of the pathogenesis of autoimmune hepatitis (AIH) has significantly deepened, based on the results of new clinical studies some diagnostic issues have been revised and immunosuppressive therapy regimens have been optimized.

Materials and methods. The latest Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AIH were presented in 2013; and in 2017, the first Russian agreement on the diagnosis and treatment of AIH was held. Updating approaches to the management of patients with AIH necessitated next systematization for use in clinical practice. In February 2024, the final session was held to discuss the provisions of the second agreement on the diagnosis and treatment of AIH.

Results. This publication presents the main discussion points of the agreement regarding methods and algorithms for detecting autoantibodies, the role of liver biopsy, revised morphological criteria for AIH, optimized immunosuppressive therapy regimens, updated criteria for assessing the response to therapy.

Conclusions. The agreement was the result of the work of a group of experts on the diagnosis and treatment of AIH and represents the basis for the creation of updated federal clinical guidelines.

Keywords: autoimmune hepatitis, agreement, autoantibodies, immunosuppressive therapy, federal clinical guidelines

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

For citation: Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N., Abdurakhmanov D.T., Abdulganieva D.I., Bakulin I.G., Bueverov A.O., Vorobyev S.L., Gerasimova O.A., Dolgushina A.I., Zhuravleva M.S., Ilchenko L.Yu., Karev V.E., Korochanskaya N.V., Kliaritskaia I.L., Karnaukhov N.S., Lapin S.V., Livzan M.A., Maevskaya M.V., Marchenko N.V.,

Nekrasova T.P., Nikitin I.G., Novikov A.A., Saifutdinov R.G., Skazyvaeva E.V., Syutkin V.E., Prashnova M.K., Khaymenova T.Yu., Khomeriki S.G. Diagnosis and Treatment of Patients with Autoimmune Hepatitis (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>

Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов)

Ю.Г. Сандлер^{1*}, Е.В. Винницкая¹, К.Л. Райхельсон², К.В. Ивашкин³, С.Н. Бацких¹, Е.Н. Александрова¹, Д.Т. Абдурахманов³, Д.И. Абдулганиева⁴, И.Г. Бакулин⁵, А.О. Буюверов³, С.Л. Воробьев⁶, О.А. Герасимова^{2,7}, А.И. Долгушина⁸, М.С. Журавлева⁵, Л.Ю. Ильченко⁹, В.Е. Карев¹⁰, Н.В. Корочанская¹¹, И.Л. Кляритская¹², Н.С. Карнаухов¹, С.В. Лапин¹³, М.А. Ливзан¹⁴, М.В. Маевская³, Н.В. Марченко⁷, Т.П. Некрасова³, И.Г. Никитин⁹, А.А. Новиков¹, Р.Г. Сайфутдинов¹⁵, Е.В. Сказываева⁵, В.Е. Сюткин^{16,17}, М.К. Прашнова⁷, Т.Ю. Хайменова¹, С.Г. Хомерики¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

¹² ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁵ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹⁶ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

¹⁷ ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Введение. В последнее десятилетие существенно углубилось понимание патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ), пересмотрены некоторые вопросы диагностики, на основании результатов новых клинических исследований оптимизированы схемы иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Последние Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению АИГ были представлены в 2013 г. В 2017 г. было создано первое Российское соглашение по вопросам диагностики и лечения АИГ. Обновление подходов к ведению пациентов с АИГ обусловило необходимость очередной систематизации для применения в клинической практике. В феврале 2024 г. состоялась заключительная сессия по обсуждению положений второго соглашения по диагностике и лечению АИГ.

Результаты. В настоящей публикации представлены основные положения соглашения, касающиеся методов и алгоритмов выявления аутоантител, роли биопсии печени, пересмотренных морфологических критериев АИГ, оптимизированных схем иммуносупрессивной терапии, а также обновленных критериев оценки ответа на терапию.

Выводы. Соглашение стало итогом работы группы российских экспертов по диагностике и лечению АИГ и представляет собой основу для создания обновленных федеральных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, соглашение, аутоантитела, иммуносупрессивная терапия, федеральные клинические рекомендации

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н., Абдурахманов Д.Т., Абдулганиева Д.И., Бакулин И.Г., Бугаев А.О., Воробьев С.Л., Герасимова О.А., Долгушина А.И., Журавлева М.С., Ильченко Л.Ю., Карев В.Е., Корочанская Н.В., Клярская И.Л., Карнаухов Н.С., Лапин С.В., Ливзан М.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г., Новиков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Сказыбаева Е.В., Сюткин В.Е., Прашнова М.К., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>

Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated liver disease of unknown cause, most commonly affecting individuals with a genetic predisposition. It has a wide range of clinical presentations and is marked by elevated levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. Key features include increased immunoglobulin G (IgG) levels (and/or gamma-globulins), the presence of specific autoantibodies, and histological evidence of active portal and/or lobular hepatitis. AIH typically responds well to immunosuppressive therapy but can progress if left untreated.

The clinical presentation of AIH is highly variable, ranging from asymptomatic cases (characterized by mild elevations in liver enzymes and non-specific symptoms lasting for years) to acute forms leading to liver failure. Approximately one-third of patients are diagnosed at the stage of cirrhosis. Early diagnosis and consistent, effective immunosuppressive therapy are essential for a favorable prognosis, which is achievable with proper treatment.

Autoimmune hepatitis is relatively rare in the general population and is often overlooked due to its diverse clinical manifestations and, at times, complex diagnostic process. It should be considered in any case of unexplained acute or chronic liver disease.

In the Russian Federation, reliable data on the prevalence of AIH are currently unavailable. The most recent Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of AIH were published in 2013 [1].

However, recent advancements include updated diagnostic criteria for AIH, the identification of patient subgroups with distinct disease phenotypes, and new findings from randomized clinical trials. These developments offer the potential to improve diagnostic accuracy, enhance treatment outcomes, and significantly improve the quality of life for patients with AIH.

Although AIH is considered a rare condition, with a prevalence of fewer than 50 cases per 100,000 people, its incidence and prevalence have risen significantly in the past decade — by 3.1-fold and 2.8-fold, respectively, compared to rates before the 2000s [2, 3].

Epidemiological studies also highlight an increase in AIH cases across all age groups, with a particularly notable rise among individuals over 65 years old and in certain ethnic populations [4, 5].

Materials and methods

The development of the agreement's provisions involved 32 Russian experts who were invited to participate based on their clinical experience, peer-reviewed publications on the subject, and contributions to previous Russian guidelines and recommendations.

The consensus document was developed using the Delphi method. The working group identified key issues in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis that required discussion to formulate the provisions. These provisions were grounded in the best available evidence and recommendations, following the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) [6], which assesses the grade of recommendations and level of evidences. In the absence of sufficient evidence, experts' opinions were used.

Only provisions that achieved unanimous approval after three rounds of online voting were included in the final agreement. During the first round of online discussions, participants expressed their agreement or disagreement, and the provisions were revised accordingly. Each revised provision was then subject to further voting.

The voting system consisted of six levels: 1) complete agreement; 2) agreement with minor objections; 3) agreement with major concerns; 4) disagreement with major or minor concerns; 5) complete disagreement.

A provision was deemed approved if at least 80 % of participants expressed agreement (combining votes for complete agreement and agreement with minor objections).

Questions, provisions, and recommendations

Within the classification of autoimmune diseases in the continuum of immunological disorders [7], autoimmune hepatitis displays all the key features of a classic autoimmune disease. It can be defined as:

An immune-mediated inflammatory liver disease of unknown origin, predominantly affecting genetically predisposed individuals, with a broad spectrum of clinical presentations. It is characterized by elevated aspartate and alanine aminotransferase levels (and/or gamma-globulins), the presence of autoantibodies, and histological evidence of active portal or lobular hepatitis. AIH generally responds well to immunosuppressive therapy but progresses in the absence of treatment.

In voting, 77.8 % of participants expressed "complete agreement" (A+), while 22.2 % agreed with "minor objections" (A).

The absence of definitive pathognomonic markers for AIH, along with its clinical variability across age, sex, disease onset, progression, outcomes, serological profiles, histological patterns, response to immunosuppressive therapy, and the frequency of associated immune-mediated diseases, creates significant challenges in diagnosis. A notable proportion of patients (approximately one-third) are diagnosed at the stage of cirrhosis, complicating timely treatment and prognosis.

The heterogeneous clinical, laboratory, and morphological features of AIH often make diagnosis difficult, even for experts. To address this, the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) established diagnostic criteria in the late 20th and early 21st centuries. These include the revised and expanded criteria (IAIHG, 1999) and the simplified criteria (IAIHG, 2008), both of which remain widely used in clinical practice [8, 9].

AIH's diagnostic features lack specificity, emphasizing the need to exclude other liver diseases as part of the diagnostic process. However, AIH is not solely a diagnosis of exclusion [10, 11] and can coexist with other liver conditions, further complicating diagnosis.

Codified diagnostic scoring systems from 1999 are now recommended for use in clinical research or particularly complex clinical cases. In routine practice, effective diagnosis requires not only an understanding of clinical and morphological criteria but also clinical expertise and judgment.

A clear definition of AIH diagnosis was proposed and formulated as follows:

The diagnostic criteria for AIH should include elevated transaminase levels, increased immunoglobulin G or gamma-globulins, the presence of serum autoantibodies, and histological evidence of active portal or lobular hepatitis, with other causes of hepatitis (e.g., viral hepatitis) excluded.

This formulation was approved by 78.6 % of participants with "complete agreement" (A+), 17.8 % with "agreement with minor objections" (A), and 3.6 % with "agreement with major concerns" (A-).

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 2.**

Several aspects of AIH diagnosis and treatment generated significant discussion, including: 1) the optimal use of autoantibody diagnostic methods and their sequencing in AIH patients; 2) the role of liver biopsy in AIH diagnosis, including the relevance of revised morphological criteria and current systems for assessing histological activity and liver fibrosis; 3) optimal criteria for evaluating treatment response; 4) medications for first-, second-, and third-line regimens of immunosuppressive therapy, as well as rescue therapies; 5) the appropriate duration of immunosuppressive therapy in AIH patients with cirrhosis.

Optimal use of autoantibody testing methods and sequence of application

The presence of autoantibodies is a key criterion in the diagnosis of AIH, but it also presents significant challenges in interpreting results. The accurate and reliable diagnosis of AIH relies on the correct application of detection methods and testing algorithms. After extensive expert discussions and revisions, the following recommendations were approved as the most effective approach for identifying autoantibodies in patients suspected of having AIH.

In the initial stage of AIH diagnosis, it is recommended to perform serological testing for antinuclear antibodies (ANA) using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells (human laryngeal carcinoma epithelial cells) or a "triple substrate" (a tissue complex

of cryosections from rat liver, kidney, and stomach). Testing should also include smooth muscle antibodies (SMA) and liver/kidney microsomal antibodies type 1 (anti-LKM-1) using indirect immunofluorescence on the "triple substrate".

This recommendation achieved "complete agreement" (A+) from 78.6 % of participants and "agreement with minor objections" (A) from 21.4 %.

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

In cases where initial testing is negative, but AIH is still suspected, it is recommended to proceed with serological testing for antibodies to soluble liver antigen (anti-SLA) and liver cytosol antigen type 1 (anti-LC-1) using solid-phase immunoassays (e.g., immunoblot or ELISA). Additionally, testing for atypical perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) using indirect immunofluorescence is recommended if available. Other antigens, such as ASPGR and Ro-52, are considered minor markers due to their low diagnostic sensitivity and specificity, which complicates their interpretation.

This recommendation achieved "complete agreement" (A+) from 81.5 % of participants and "agreement with minor objections" (A) from 18.5 %.

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

Antinuclear antibodies (ANA) are the most frequently detected autoantibodies in AIH, present in ~80 % of cases, followed by SMA in 60–65 % of cases. Anti-actin antibodies, a subset of SMA, are found in 86–100 % of SMA-positive patients. ANA and SMA often co-occur, with both detected in ~43 % of cases. In adults with AIH, anti-LKM-1 antibodies may be detected, often in the absence of ANA and SMA. Anti-LKM-1 is found in ~3 % of adults and 13–38 % of children, while it is rarely seen in hepatitis C (0–13 %) [12, 13]. Anti-LKM-3 antibodies are extremely rare.

Antibodies to soluble liver antigen (anti-SLA) are the most specific diagnostic marker for AIH, with a specificity of 99 %. They are detected in 7–22 % of patients and are the sole marker in 14–20 % of cases. Anti-SLA is associated with disease severity and an increased risk of relapse after therapy withdrawal [14, 15].

Antibodies to liver cytosol antigen type 1 (anti-LC-1) are present in 24–32 % of pediatric patients and frequently co-occur with anti-LKM-1 (up to 75 %). These antibodies are less common in

adults but are strongly associated with severe AIH when present [12, 16, 17].

Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) are detected in 20–96 % of AIH cases, 26–94 % of primary sclerosing cholangitis cases, and 33–83 % of patients with inflammatory bowel disease [12, 18, 19]. Atypical pANCA serves as an auxiliary diagnostic marker for AIH when other autoantibodies (ANA, SMA, anti-LKM-1, LC-1, and SLA) are absent [20, 21].

Antibodies against the asialoglycoprotein receptor (ASGPR) are sometimes detected in patients with negative results for other autoantibodies [20, 22], but their low specificity makes routine testing unnecessary [23].

None of the autoantibodies, except anti-SLA, are highly specific for AIH, and many can also be found in other liver conditions. ANA, for instance, is common in rheumatologic autoimmune diseases, while low-titer ANA and SMA can be detected in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Therefore, the presence of autoantibodies cannot definitively confirm AIH and should not be the sole diagnostic criterion [12].

If no autoantibodies are detected, the condition is classified as *seronegative AIH*. This occurs in ~7 % of acute severe cases and in 1–34 % of chronic cases [23–25].

Autoantibody detection in AIH is based on various methods, including indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), immunoblot, chemiluminescent immunoassays, and multiplex immunoassays. The recommended testing algorithm consists of two stages, with indirect immunofluorescence serving as the primary method for autoantibody detection [12, 20].

In the first stage, screening tests should be conducted to detect ANA, SMA, AMA (to exclude primary biliary cholangitis), and anti-LKM-1 using indirect immunofluorescence with a "triple substrate". Diagnostic titers for adults are defined as $\geq 1:40$ [12]. For ANA testing, indirect immunofluorescence with Hep-2 cells is preferred, with diagnostic titers defined as $\geq 1:160$. ANA fluorescence patterns on Hep-2 cells should be described according to the International Consensus on ANA Patterns (ICAP) [26, 27].

The indirect immunofluorescence method on Hep-2 cells is considered the gold standard for ANA detection, offering superior sensitivity compared to tissue substrates. It also allows differentiation of nuclear and cytoplasmic fluorescence patterns, including those characteristic of specific antibodies like sp100, gp210, centromere antibodies, and AMA-M2.

Screening for ANA using solid-phase immunoassays (ELISA or immunoblot) is not recommended

due to their limited ability to detect a broad range of autoantigens, which reduces diagnostic sensitivity and increases the likelihood of false-negative results [26, 28].

In the second stage, confirmatory and additional tests should be performed to identify specific liver-related antibodies, including:

1. Anti-LKM-1, anti-LKM-3, anti-LC-1, anti-F-actin, as well as AMA-M2, sp100, gp210, and centromere antibodies (to exclude primary biliary cholangitis) using ELISA, immunoblot, chemiluminescent immunoassays, or multiplex immunoassays. Since no nuclear antigen specific to AIH has been identified, confirmatory testing for antigen-specific ANA (e.g., antibodies to DNA, nucleosomes, histones, Ro-52, ribonucleoproteins) is not recommended, except in cases involving AMA-M2, sp100, gp210, or centromere antibodies.

2. Atypical pANCA using indirect immunofluorescence on formalin-fixed human neutrophils. ELISA or immunoblot may also be used for confirmation if available.

3. ASGPR antibodies using ELISA, if available.

4. A group of anti-actin antibodies that are a heterogeneous group of autoantibodies that target primarily F-actin. Antibodies against F-actin stain microfilaments on HEP-2 cells. Autoantibodies against filamentous (F) actin (anti-F-actin) represent a type of SMA and are present in 86–100 % of SMA-positive patients with AIH. Autoantibodies to alpha-actinin (anti- α -actinin) is an investigational marker and is present in 42 % of patients with AIH and 66 % of patients with anti-actinin [20, 29, 30].

The identification and proper interpretation of autoantibody tests are essential for the accurate diagnosis of AIH. However, comprehensive testing for all autoantibodies may not be available in all laboratories. Enhancing the training and expertise of laboratory personnel and clinicians is crucial for improving the accuracy of autoantibody detection and diagnosis.

The role of liver biopsy in AIH diagnosis, relevance of revised morphological criteria, and current systems for assessing histological activity and liver fibrosis in AIH

In clinical practice, despite clear and widely agreed-upon international expert recommendations regarding the necessity of morphological verification for AIH diagnosis, liver biopsy is not always performed. The following position was presented for discussion among Russian experts:

A definitive diagnosis of confirmed AIH can only be established with morphological verification. Morphological verification

is an essential diagnostic criterion for AIH and must be performed prior to initiating immunosuppressive therapy unless absolute contraindications exist.

This position received “complete agreement” (A+) of 67.9 % of participants, “agreement with minor objections” (A) of 25 %, and “agreement with major concerns” (A–) by 7.1 %.

**Grade of recommendations — A;
level of evidence — 1.**

Although formal agreement was achieved, there were diverse comments and additional conditions reflecting real-world clinical practice.

The most intense discussion revolved around whether AIH could be diagnosed without morphological findings. Specifically, the following formulation was proposed: “*Liver biopsy is performed except in cases of acute severe AIH with a high risk of acute liver failure, where the diagnosis of AIH aligns with scoring criteria from the International Autoimmune Hepatitis Group*”. This position appears reasonable and may justify forgoing liver biopsy due to absolute contraindications. In cases of acute severe hepatitis and/or liver failure with a high suspicion of AIH, it is recommended to initiate systemic glucocorticoid (GC) therapy without performing biopsy. After stabilization of the patient's condition, morphological verification should be carried out as early as possible.

There are no pathognomonic morphological criteria for AIH, and the disease can coexist with other immune-mediated or non-immune liver diseases. Biochemical activity does not always correlate with histological findings, particularly in patients with cirrhosis. Additionally, managing AIH often involves prolonged, sometimes lifelong, therapy with potential side effects, all of which highlight the need for morphological verification of AIH [31–33]. Current international and national AIH guidelines consistently emphasize the necessity of liver biopsy for morphological verification of confirmed AIH [2, 21, 23, 33].

The need for repeat biopsy carries less stringent recommendations and is typically determined by the clinical context and a personalized approach to the patient. Until better non-invasive biomarkers become available to assess histological disease activity, morphological verification remains the most reliable method for assessing disease activity, particularly in cases of cirrhosis [31, 34].

Repeat liver biopsy is advisable when determining whether to discontinue or adjust immunosuppressive therapy or in cases where the nature of the liver pathology is

uncertain. The need for liver biopsy is determined on a case-by-case basis by the treating physician or a multidisciplinary team.

This statement received “complete agreement” (A+) from 92.6 % of participants and “agreement with minor objections” (A) from 7.4 %.

**Grade of recommendations — B;
level of evidence — 2.**

Application of morphological systems for assessing histological activity and liver fibrosis in AIH

Non-invasive methods for diagnosing and staging fibrosis often rely on the METAVIR scoring system, which is also recommended for morphological staging of fibrosis in AIH. When determining whether to initiate or discontinue immunosuppressive therapy, it is recommended to evaluate necroinflammatory activity using the histological activity indices proposed by R.G. Knodell or K.G. Ishak [2, 21, 23]. These systems are therefore preferable for describing histological activity [35–38].

For assessing histological activity and liver fibrosis severity in AIH, it is appropriate to use current international systems (METAVIR, Knodell, Ishak).

This formulation received “complete agreement” (A+) from 77.8 % of participants, “agreement with minor objections” (A) from 14.8 %, “agreement with significant concerns” (A–) from 3.7 %, and “disagreement with major or minor concerns” (D–) from 3.7 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

The absence of strictly pathognomonic histological criteria is a key feature of morphological verification in AIH. Previously, certain features (emperipolesis, rosette formation, or prominent plasma cell presence) were thought to be more specific for AIH. According to the simplified diagnostic criteria of the IAIHG (2008), these features, along with interface hepatitis, were considered typical. However, sufficient evidence now indicates that these features reflect the severity of liver damage or tissue regeneration rather than etiology [8, 9, 33]. Additionally, earlier morphological criteria for “definitive” AIH primarily focused on chronic AIH, where inflammatory changes are mainly confined to the portal/interface areas.

In 2022, an international group of pathologists reviewed and adopted updated histological criteria for AIH, categorizing findings into probable, possible, and unlikely morphological features, which include both portal and lobular

involvement. These criteria better capture the morphological spectrum of both acute and chronic AIH [33]. Studies have shown that replacing certain components of the 2008 histological scoring system with the modified IAHPG 2022 criteria improved diagnostic sensitivity [39].

There are no strictly pathognomonic morphological criteria for AIH. The most likely histological features of AIH are as follows: 1) moderate or high activity portal hepatitis with lymphocytic and plasma cell infiltration, predominantly periportal, with evidence of interface hepatitis, unrelated to portal or interface bile ducts; 2) moderate or high activity lobular hepatitis with lymphocytic and plasma cell infiltration, unrelated to lobular bile ducts; or 3) predominantly lobular hepatitis with centrilobular perivenous necrosis (or without), along with one of the following: portal lymphoplasmacytic hepatitis, interface hepatitis, or portal fibrosis.

This formulation received “complete agreement” (A+) from 92.6 % of participants, “agreement with minor objections” (A) from 3.7 %, and “agreement with significant concerns” (A–) from 3.7 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

The view that AIH is no longer a “diagnosis of exclusion” and can coexist with other liver diseases was unanimously supported by all experts.

The presence of steatosis, bile duct injury, hepatocellular and intracanalicular cholestasis with minimal activity, fibrosing obliterative cholangitis, or nodular regenerative hyperplasia in the liver biopsy does not exclude an AIH diagnosis. In such cases, morphological and clinical-laboratory re-evaluation of the patient is recommended to identify overlapping liver pathologies.

This statement received “complete agreement” (A+) from 96.3 % of participants and “agreement with minor objections” (A) from 3.7 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Optimal criteria for therapy response

Numerous publications on the results of clinical studies involving AIH patients have highlighted and evaluated various intermediate and final “endpoints” of treatment response. These criteria are used to guide decisions regarding therapy adjustments, duration, and discontinuation

of immunosuppressive therapy, all of which can influence disease outcomes and prognosis [40–43].

Among international experts, there is no consensus on the exact criteria for evaluating therapy response in AIH. A similar lack of agreement is seen among Russian experts. There was significant debate regarding the final endpoints for evaluating the response to first- and second-line immunosuppressive therapy in AIH patients, particularly concerning which criteria should be considered optimal and significant in influencing disease outcomes and prognosis based on the available evidence.

In a 2022 publication in *Hepatology*, based on a consensus by the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) and data from a systematic review, recommended criteria for evaluating immunosuppressive therapy response were presented. These criteria are suggested for use in both routine clinical practice and clinical research [44].

It is important to note that the optimal therapy response criteria are those that significantly impact disease outcomes.

The optimal outcomes of therapy response in AIH patients should include: complete biochemical response, insufficient response, non-response, and remission. Complete biochemical response is defined as normalization of serum transaminases and IgG levels below the upper limit of normal, achieved no later than six months after starting therapy. Insufficient response refers to the absence of normalization of serum transaminases and IgG below upper limit of normal within six months of therapy initiation. Non-response is defined as less than a 50 % reduction in serum transaminase levels within four weeks of starting therapy. Remission is considered when the histological activity index (HAI) from liver biopsy is less than 4 ($HAI < 4$).

This formulation received “complete agreement” (A+) from 73.1 % of participants, “agreement with minor objections” (A) from 15.4 %, “agreement with significant concerns” (A–) from 7.7 %, and “disagreement with major or minor concerns” (D–) from 3.8 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

This range of expert opinions reflects a general trend and can be explained by the fact that the criteria and timelines for evaluating immunosuppressive therapy response are subject to various interpretations. These include complete and incomplete (insufficient) biochemical response, complete biochemical remission, complete and

incomplete histological remission, complete response (encompassing biochemical and histological response), and immunological remission (criteria: sustained normalization of gamma-globulins and/or IgG). However, not all these indicators significantly affect AIH outcomes or can be considered final endpoints.

Complete biochemical response is an independent prognostic factor. Patients in pre-cirrhotic stages who achieve and sustain complete biochemical response experience significantly reduced progression to cirrhosis, which is a critical marker of long-term immunosuppressive therapy success.

However, there are objective counterarguments to some proposed response criteria. First, a substantial cohort of patients (approximately 10–15 % on average, and 25–39 % in cases of acute severe AIH) have baseline IgG levels within the reference range before initiating immunosuppressive therapy. Another group includes cirrhotic patients who, despite long-term immunosuppressive therapy, continue to exhibit elevated gamma-globulin levels or “normal” IgG levels while lacking necroinflammatory activity on histological examination [23, 31, 45–48].

Second, recent results from a multicenter retrospective cohort study of AIH patients ($n = 1135$) indicate that persistently elevated aminotransferase levels are more strongly associated with poorer long-term outcomes than elevated IgG levels [49].

This topic remains highly debated and likely requires a dedicated article. To validate accepted therapy response endpoints, further prospective comparative studies involving diverse patient databases are needed. To ensure a unified global understanding among researchers, it is crucial to adopt standardized criteria. Over time, as the evidence base expands, these “final therapy response outcomes” may undergo further refinement.

A *Hepatology Report* publication in 2024 presented results from a multicenter cohort study that confirmed the status of complete biochemical response and its correlation with survival criteria. A complete biochemical response was achieved in 128/200 (64.0 %) individuals. Patients who did not achieve complete biochemical response were more likely to have cirrhosis (22.2 % vs. 10.9 %; $p = 0.036$). Those who achieved sustained biochemical response demonstrated better AIH-related survival (hazard ratio [HR] — 0.118; 95 % CI: 0.052–0.267; $p < 0.0001$) and overall survival (HR — 0.253; 95 % CI: 0.111–0.572; $p = 0.0003$) [50].

In our opinion, it is important not to overcomplicate or introduce excessive terminological distinctions but to propose a straightforward, evidence-based approach that simplifies the

evaluation of final therapy response outcomes for clinicians.

Questions on optimizing immunosuppressive therapy regimens

In the absence of treatment, AIH leads to the progression of liver fibrosis to cirrhosis and, eventually, to end-stage liver disease. The cumulative 10-year survival of untreated AIH patients is lower than that of those receiving immunosuppressive therapy (67 % vs. 98 %; $p = 0.001$) [51]. Adequate immunosuppressive therapy achieves sustained biochemical response, complete disease remission, and regression of liver fibrosis, even at the stage of compensated advanced chronic liver disease.

Early diagnosis and timely, consistent therapy are critical for favorable AIH outcomes and prognosis. Immunosuppressive therapy initially involves remission induction followed by maintenance therapy, which is often long-term. Glucocorticoid therapy is effective for all forms of AIH during the induction phase, while azathioprine or a combination of low-dose glucocorticoids and azathioprine is preferred for maintaining remission [2, 21, 23, 52].

First-line therapy for treating AIH patients (without decompensated cirrhosis or acute severe hepatitis) consists of a combination of glucocorticoids (prednisone at 0.5–1 mg/kg/day) and azathioprine (1–2 mg/kg/day). Azathioprine should optimally be initiated approximately two weeks after glucocorticoid induction, following the resolution of initial hyperbilirubinemia, if present.

This statement received “complete agreement” (A+) from 92.6 % of participants and “agreement with minor objections” (A) from 7.4 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 1.**

For more than 40 years, first-line treatment for AIH has included glucocorticoids (prednisone) as monotherapy or in combination with azathioprine. Glucocorticoids suppress cytokine production and inhibit T cell activation, while azathioprine blocks the maturation of T cell precursors, with its effects typically manifesting within two months [53, 54].

The timing of azathioprine initiation during induction therapy, whether early or delayed, does not significantly affect remission rates or adverse drug effects. Data suggests that either strategy can be employed [55]. However, delayed azathioprine initiation (typically after two weeks) can be advantageous, as it confirms the AIH diagnosis

through a positive response to glucocorticoids and avoids diagnostic dilemmas related to distinguishing azathioprine-induced hepatotoxicity from primary non-response to therapy [23].

Remission is achieved in 80 % of patients within 2–3 years of immunosuppressive therapy, with 10- and 20-year survival rates exceeding 80 % [53, 54, 56, 57]. Relapses are common: 59 % of patients relapse one year after therapy discontinuation, increasing to 73 and 81 % at two and three years, respectively [32]. After multiple relapses, long-term combination therapy is preferred. Azathioprine monotherapy is optimal for maintaining remission, provided no contraindications exist.

Sustained remission can be achieved in 47 % of patients within 10 years, even after relapse, and long-term maintenance regimens do not necessarily have to be indefinite [53].

Second- and third-line therapy is used when standard first-line drugs are contraindicated, unavailable, or intolerable, or when first-line therapy yields insufficient or no response. Treatment is tailored individually based on the patient's response to therapy.

This received “complete agreement” (A+) from 100 % of participants.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

The average rate of azathioprine discontinuation during AIH treatment is ~15 % within the first year and up to 25 % within two years, with complications requiring discontinuation occurring in ~10 % of patients [54, 55, 57]. Glucocorticoids have an adverse event rate of ~80 % within the first two years, with ~15 % requiring discontinuation [21, 23, 52, 56].

Second-line therapy is used for treatment failure, incomplete response, and drug intolerance [21, 23]. Treatment failure occurs in 7–9 % of adults and is associated with an increased risk of cirrhosis and liver failure, with mortality rates reaching 30 %. Incomplete response is seen in ~15 % of adults and children. Patients unable to normalize transaminases within 36 months have higher rates of cirrhosis and a greater need for liver transplantation [58].

Second-line alternative therapies include: budesonide (9 mg/day, as an alternative to systemic glucocorticoids for glucocorticoid intolerance) combined with azathioprine (1–2 mg/kg/day); Glucocorticoid monotherapy (prednisone 0.5–1 mg/kg/day); mycophenolate mofetil or 6-mercaptopurine combined with glucocorticoids (as alternatives

to azathioprine). Mycophenolate mofetil, at 1–2 g/day in combination with glucocorticoids (prednisone 0.5–1 mg/kg/day), is considered preferable.

This statement received “complete agreement” (A+) from 75 % of participants and “agreement with minor objections” (A) from 25 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Expert discussions focused on the role of mycophenolate mofetil and budesonide in immunosuppressive therapy regimens, specifically whether they should be used as first-line or alternative second-line therapies. Current evidence supports their use primarily in second-line therapy. Clinical trials and meta-analyses suggest mycophenolate mofetil may be more effective than azathioprine for inducing biochemical remission [59–62]. These findings could lead to a reassessment of international guidelines for untreated AIH patients.

Budesonide, a topical glucocorticoid with high glucocorticoid receptor affinity, undergoes 90 % hepatic clearance during first-pass metabolism, producing inactive metabolites (16 α -hydroxyprednisolone and 6 β -hydroxybudesonide) [63, 64]. A 2010 clinical trial found budesonide more effective than prednisone for inducing AIH remission, with fewer cosmetic and systemic side effects. However, this study was criticized for rapid prednisone dose reduction in the control group, potentially skewing outcomes [43].

Budesonide studies, including dosing below 9 mg, administration frequency, tapering protocols, and long-term efficacy and safety, remain limited. Further large-scale randomized controlled trials are needed [65–68]. Despite criticisms, some international associations recommend budesonide as first-line therapy for non-cirrhotic patients [21], particularly for those at risk of systemic glucocorticoid side effects. Others take a more cautious approach, suggesting budesonide as an alternative pending further research.

Third-line therapy is indicated for non-response to first- and second-line treatments and involves calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporine), with individual dose adjustments based on blood levels and gradual glucocorticoid tapering or discontinuation. Tacrolimus is preferred. The initial dose is 1 mg twice daily (in combination with the patient's previous glucocorticoid dose), with an estimated dose of 0.1 mg/kg twice daily, targeting trough levels of 6–8 ng/mL. Third-line therapy should be conducted in

specialized centers experienced with this patient category.

This received “complete agreement” (A+) from 75 % of participants and “agreement with minor objections” (A) from 25 %.

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Studies of tacrolimus in cases of treatment failure, incomplete response, or azathioprine intolerance in AIH have demonstrated moderate to high efficacy. Tacrolimus was combined with prednisone, azathioprine, or mycophenolate mofetil, with trough levels ranging from 1 to 10 ng/mL. Adverse effects requiring dose reduction or discontinuation (e.g., tremor, headaches, renal complications, alopecia) occurred in ~25 % of cases [69–71].

In two single-center studies, normalization of transaminases was achieved in 91 and 92 % of cases, while alanine aminotransferase or IgG normalization was observed in 79 % [72]. A systematic review (11 studies, 58 patients) found that cyclosporine achieved remission in 59 % of cases within six months, partial response in 22 %, and treatment failure in 12 % [73].

Cyclosporine may be preferred over tacrolimus in AIH patients with comorbid diabetes, as diabetes can occur as a tacrolimus side effect [74]. In second- or third-line settings, cyclosporine achieved remission rates of 52 and 26 % in 73 and 22 % of patients, respectively [73].

The use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors (e.g., everolimus, sirolimus) in AIH remains limited. These drugs may be considered for patients with a history of malignancy due to their antiproliferative effects. Everolimus has shown some efficacy in patients with AIH refractory to first- and second-line therapies, with 43 % achieving normal alanine aminotransferase levels and 57 % reducing alanine aminotransferase below 55 U/L after five months [75, 76].

Rescue therapy for non-response to first-, second-, and third-line treatments may include rituximab, infliximab, or belimumab. Treatment should be conducted in specialized centers experienced in managing this patient category and administering biologic therapies.

This received “complete agreement” (A+) from 75 % of participants and “agreement with minor objections” (A) from 25 %.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Treatment options for AIH remain limited for patients who fail first-, second-, and third-line therapies. For patients who are unresponsive to T-cell-targeted treatments, B-cell-targeted therapies are a logical next step [77]. The literature on these approaches is based on retrospective cohort studies, case series, and case reports, but the evidence base is growing [78].

Infliximab may be considered as emergency therapy in refractory AIH, though it carries a risk of infectious complications. In one study of 11 refractory AIH patients treated with infliximab for six months, biochemical remission was achieved, but seven patients developed infections [79].

Two international multicenter retrospective cohort studies evaluated rituximab in refractory AIH (22 and 35 patients, respectively). Biochemical remission was achieved and sustained in 70 and 89 % of cases over two years without significant adverse effects [80, 81].

Belimumab is also considered a promising treatment for refractory AIH. Case series involving two and three patients demonstrated sustained biochemical remission [82, 83].

The treatment of AIH in conjunction with other immune-mediated diseases presents a significant clinical challenge. Management of these patients requires a multidisciplinary team approach, involving a gastroenterologist alongside specialists tailored to the comorbid condition (e.g., rheumatologist, pulmonologist, neurologist, hematologist, endocrinologist, nephrologist, dermatologist, ophthalmologist, allergist, among others). In such cases, immunosuppressive therapy should prioritize medications and therapeutic regimens that are effective for both AIH and the associated comorbid condition.

Duration of immunosuppressive therapy in patients with cirrhosis

It is well-established that the goal of immunosuppressive therapy in AIH patients is to achieve complete remission and prevent the progression of liver damage. Treatment is therefore aimed at achieving complete biochemical response, histological resolution of inflammation, and ideally, regression of liver fibrosis [2, 21, 23].

For AIH patients without cirrhosis, there is a consensus on the duration of therapy and the possibility of its discontinuation. Immunosuppressive therapy is recommended for at least three years or for no less than two years after the complete normalization of aminotransferase and IgG levels, i.e., achieving a complete biochemical response, if a repeat liver biopsy is not performed. Therapy should not be discontinued in patients without sustained complete biochemical response (for at

least two years). If complete biochemical response is maintained for more than two years, liver biopsy to determine the histological activity index (HAI) is advisable, though not strictly mandatory, before discontinuing immunosuppressive therapy. Ideally, therapy can be discontinued when full remission ($\text{HAI} < 4$) is achieved. If histological activity persists ($\text{HAI} \geq 4$), therapy should not be discontinued [21, 23, 84].

Thus, under current guidelines, the necessary condition for discontinuing immunosuppressive therapy in non-cirrhotic patients is the maintenance of complete biochemical response for at least two years. A repeat liver biopsy is desirable but not strictly required to decide on therapy cessation. Discontinuing treatment and achieving prolonged AIH remission without therapy is possible in a minority of patients.

Regarding the duration of therapy in AIH patients with cirrhosis, immunosuppressive therapy is recommended for those with compensated cirrhosis. The risks and benefits of immunosuppressive therapy in patients with decompensated cirrhosis are less clear. Similarly, it is difficult to determine the necessity and benefit of immunosuppressive therapy in patients with inactive cirrhosis [21, 23, 52].

Observational data on AIH patients with compensated cirrhosis shows that most have normal aminotransferase and IgG levels. However, normal values do not always correlate with the absence of histological activity [31, 34, 49, 60, 84]. Complete tissue recovery reduces the risk of relapse, but in cirrhosis achieving full recovery is almost impossible. Approximately 45 % of patients with normal alanine aminotransferase and IgG levels may still have histological activity ($\text{HAI} \geq 4$) [34].

There is no consensus on the appropriate duration of therapy for cirrhotic patients. Some studies suggest prescribing glucocorticoids for 18–24 months and azathioprine for 3–5 years before considering discontinuation [84]. Therapy cessation should only be attempted if aminotransferases and IgG remain normal throughout this period. The remission rate in patients with severe fibrosis is higher than in those with cirrhosis (78 % vs. 54 %; $p = 0.007$) [85].

Based on data analysis, the most significant criteria for considering therapy discontinuation in AIH patients with cirrhosis should include:

- regression of liver fibrosis (at least moderate fibrosis);
- regression of portal hypertension and thrombocytopenia (if present);
- regression of inflammatory activity ($\text{HAI} < 4$).

Given the lack of positive correlation between biochemical and histological activity, liver biopsy

should be performed in all cirrhotic patients planning to discontinue immunosuppressive therapy [23].

A comparative study of patients with continuous immunosuppressive therapy durations of more than four years versus 2–4 years showed that the likelihood of sustained biochemical response was 67 and 17 %, respectively [86]. Achieving complete biochemical response and remission in AIH patients with cirrhosis is extremely rare.

Some studies indicate that most AIH patients with compensated cirrhosis and prolonged therapy achieve full and sustained biochemical response, rarely develop decompensation, and in some cases demonstrate cirrhosis stabilization and/or regression of portal hypertension [50, 86].

Thus, the duration of immunosuppressive therapy in cirrhotic patients should be determined by several factors, as reflected in the consensus document:

Immunosuppressive therapy in cirrhotic patients due to AIH may only be discontinued with proven evidence of sustained complete remission and stabilization or

recompensation of cirrhosis. Most cirrhotic patients require long-term immunosuppressive therapy at minimally effective maintenance doses.

This statement received “complete agreement” (A+) from 74.1 % of participants, “agreement with minor objections” (A) from 11.1 %, “agreement with significant concerns” (A–) from 7.4 %, and “disagreement with significant objections” (D–) from 3.7 %.

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 3.**

Conclusion

Based on the latest scientific data and their own clinical experience, specialists have formulated key positions regarding the management of autoimmune hepatitis patients in the framework of this consensus. These provisions, aimed at improving the quality of care for this patient category, are designed to assist clinicians in their practice and may serve as the foundation for updated national clinical guidelines.

References / Литература

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013. [Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Abduganieva D.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Moscow, 2013. (In Russ.)].
2. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):573–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061
3. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine*. 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280
4. van den Brand F.F., van der Veen K.S., de Boer Y.S., van Gerwen N.M., Lissenberg-Witte B.I., Beuers U., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Increased mortality among patients with vs without cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):940–7.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.046
5. Bittermann T., Lewis J.D., Levy C., Goldberg D.S. Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis. *Hepatology*. 2023;77(2):367–78. DOI: 10.1002/hep.32653
6. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., et al.; GRADE Working Group. GRADE: An emerging consensus on rating quality 36 of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
7. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030297
8. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929–38. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9
9. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., Parés A., Dalekos G.N., Krawitt E.L., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76. DOI: 10.1002/hep.22322
10. Wang Q., Yang F., Miao Q., Krawitt E.L., Gershwin M.E., Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;66:98–107. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.10.006
11. Czaja A.J., Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2009;15(19):2314–28. DOI: 10.3748/wjg.15.2314
12. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):124–37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9
13. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4
14. Baeres M., Herkel J., Czaja A.J., Wies I., Kanzler S., Cancado E.L., et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: Specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut*. 2002;51(2):259–64. DOI: 10.1136/gut.51.2.259
15. Efe C., Ozaslan E., Wahlin S., Purnak T., Muratori L., Quarneri C., et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: A multicentre study. *Liver Int*. 2013;33(2):190–6. DOI: 10.1111/liv.12022
16. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2004;41(4):677–83. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.08.002
17. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol*. 2018;9:609. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00609

18. Terjung B., Söhne J., Lechtenberg B., Gottwein J., Muennich M., Herzog V., et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin iso-type 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut*. 2010;59(6):808–16. DOI: 10.1136/gut.2008.157818
19. Yimam K.K., Bowlus C.L. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):445–50. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.040
20. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: A clinical-practice approach. *Eur J Intern Med*. 2018;48:35–43. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.006
21. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
22. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., et al. Review article: Autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:887–913.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
24. Czaja A.J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(3):610–24. DOI: 10.1007/s10620-011-2017-z
25. Буверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):27–33. [Bueverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):27–33. (In Russ.)].
26. Galaski J., Weiler-Normann C., Schakat M., Zachou K., Muratori P., Lampalzer S., et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *J Hepatol*. 2021;74(2):312–20. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.032
27. Chan E.K.L., von Mühlen C.A., Fritzler M.J., Damoiseaux J., Infantino M., Klotz W., et al.; ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021 – The 6th Workshop and current perspectives. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):322–30. DOI: 10.1093/jalm/jfab140
28. Muñoz-Sánchez G., Pérez-Isidro A., Ortiz de Landa-zuri I., López-Gómez A., Bravo-Gallego L.Y., García-Ormaechea M., et al. on behalf of the Geai-Sei Workshop participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: A nationwide study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697
29. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3374–87. DOI: 10.3748/wjg.14.3374
30. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023;68(8):464–74. [Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu.G. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2023;68(8):464–74. (In Russ.)]. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474
31. Laschtowitz A., Zachou K., Lygoura V., Pape S., Derben F., Jaeckel E., et al. Histological activity despite normal ALT and IgG serum levels in patients with autoimmune hepatitis and cirrhosis. *JHEP Rep*. 2021;3(4):100321. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.100321
32. van Gerven N.M., Verwey B.J., Witte B.I., van Hoek B., Coenraad M.J., van Erpecum K.J., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013;58(1):141–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.009
33. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., et al. Consensus recommendations for the histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int*. 2022;42(5):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
34. Dhalwani H.K., Hoeroldt B.S., Dube A.K., McFarlane E., Underwood J.C., Karajeh M.A., et al. Long-term prognostic significance of persisting histological activity despite biochemical remission in autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(7):993–9. DOI: 10.1038/ajg.2015.139
35. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., Chen T.S., Craig R., Kaplowitz N., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5. DOI: 10.1002/hep.1840010511
36. Hartl J., Denzer U., Ehlen H., Zenouzi R., Peiseler M., Sebode M., et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):769–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.023
37. Lai J.C., Liang L.Y., Wong G.L. Noninvasive tests for liver fibrosis in 2024: Are there different scales for different diseases? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2024;12:goae096. DOI: 10.1093/gastro/goae096
38. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–9. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6
39. Ahn S., Jeong S.H., Cho E.J., Lee K., Kim G., Kim H. Comparison of four histological scoring systems for autoimmune hepatitis to improve diagnostic sensitivity. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(1):37–48. DOI: 10.3350/cmh.2023.0325
40. van Buuren H.R., Lammers W.J., Harms M.H., Hansen B.E. Surrogate endpoints for optimal therapeutic response to UDCA in primary biliary cholangitis. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:118–24. DOI: 10.1159/000440759
41. Ponsioen C.Y., Lindor K.D., Mehta R., Dimick-Santos L. Design and endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2018;68(3):1174–88. DOI: 10.1002/hep.29882
42. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*. 1971;40(158):159–85. DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067264
43. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y., Rust C., Zuckerman E., et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198–206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046
44. Pape S., Snijders R.J.A.L.M., Gevers T.J.G., Chazouilleres O., Dalekos G.N., Hirschfield G.M., et al.; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) collaborators. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.041
45. Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177–203. DOI: 10.5009/gnl15352
46. Urzua A., Pizarro C., Gajardo A., Ponichik R., Pavez C., Cattaneo M., et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: Clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:6470847. DOI: 10.1155/2022/6470847

47. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2011;46(3):378–90. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3
48. Biewenga M., Verhelst X., Baven-Pronk M., Putter H., van den Berg A., Colle I., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Aminotransferases during treatment predict long-term survival in patients with autoimmune hepatitis type 1: A landmark analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1776–83.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.024
49. Plagiannakos C.G., Hirschfield G.M., Lytvyak E., Roberts S.B., Ismail M., Gulamhusein A.F., et al.; Canadian Network for Autoimmune Liver Disease (CaNAL). Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *J Hepatol.* 2024;81(2):227–37. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.021
50. Grossar L., Raevens S., Van Steenkiste C., Colle I., De Vloot C., Orlent H., et al. External validation of the IAIHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. *JHEP Reports.* 2024;6(9):101149. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101149
51. Czaja A.J. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2009;29(6):816–23. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01904.x
52. Wang G., Tanaka A., Zhao H., Jia J., Ma X., Hara-da K., et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int.* 2021;15(2):223–57. DOI: 10.1007/s12072-021-10170-1
53. Czaja A.J. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(4):365–78. DOI: 10.1055/s-2002-35706
54. Lamers M.M., van Oijen M.G., Pronk M., Drenth J.P. Treatment options for autoimmune hepatitis: A systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol.* 2010;53(1):191–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.037
55. Pape S., Gevers T.J.G., Vrolijk J.M., van Hoek B., Bouma G., van Nieuwkerk C.M.J., et al. High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation. *Liver Int.* 2020;40(9):2164–71. DOI: 10.1111/liv.14513
56. Zhang C., Wu S.S., Dong X.Q., Wu Z., Zhao H., Wang G.Q. The efficacy and safety of different doses of glucocorticoid for autoimmune hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(52):e18313. DOI: 10.1097/MD.00000000000018313
57. Stellon A.J., Hegarty J.E., Portmann B., Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet.* 1985;1(8430):668–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)91329-7
58. Czaja A.J. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2009;51(1):161–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.026
59. Santiago P., Schwartz I., Tamariz L., Levy C. Systematic review with meta-analysis: Mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):830–9. DOI: 10.1111/apt.15157
60. Dalekos G.N., Arvaniti P., Gatselis N.K., Gabeta S., Samakidou A., Giannoulis G., et al. Long-term results of mycophenolate mofetil vs. azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. *JHEP Rep.* 2022;4(12):100601. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100601
61. Dalekos G.N., Arvaniti P., Gatselis N.K., Samakidou A., Gabeta S., Rigopoulou E., et al. First results from a propensity matching trial of mycophenolate mofetil vs. azathioprine in treatment-naïve AIH patients. *Front Immunol.* 2022;12:798602. DOI: 10.3389/fimmu.2021.798602
62. Snijders R.J.A.L.M., Stoelinga A.E.C., Gevers T.J.G., Pape S., Biewenga M., Tushuizen M.E., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2024;80(4):576–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.032
63. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6030–48. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6030
64. Czaja A.J., Lindor K.D. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(5):1312–6. DOI: 10.1053/gast.2000.0010000001
65. Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y., Koletzko S., Melter M., Rodeck B., et al.; European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr.* 2013;163(5):1347–53.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.042
66. Peiseler M., Liebscher T., Sebode M., Zenouzi R., Hartl J., Ehlken H., et al. Efficacy and limitations of budesonide as a second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):260–7.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.040
67. Wiegand J., Schüler A., Kanzler S., Lohse A., Beuers U., Kreisel W., et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2005;25(5):927–34. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01122.x
68. Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M., Hu Y.B., Chen L., Wu J.L., et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018;15(6):4838–50. DOI: 10.3892/etm.2018.6063
69. Hanouneh M., Ritchie M.M., Ascha M., Ascha M.S., Chedid A., Sanguankee A., et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(1):76–80. DOI: 10.1080/00365521.2018.1551498
70. Stoelinga A.E.C., Tushuizen M.E., van den Hout W.B., Gironde M.D.M.R., de Vries E.S., Levens A.D., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Group. Tacrolimus versus mycophenolate for autoimmune hepatitis patients with incomplete response on first-line therapy (TAILOR study): A study protocol for a phase III, open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Trials.* 2024;25(1):61. DOI: 10.1186/s13063-023-07832-w
71. De Lemos-Bonotto M., Valle-Tovo C., Costabeber A.M., Mattos A.A., Azeredo-da-Silva A.L.F. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):212–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001019
72. Tannous M.M., Cheng J., Muniyappa K., Farooq I., Bharara A., Kappus M., et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: A single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):405–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04749.x
73. Baven-Pronk M.A., Hew J.M. Jr., Biewenga M., Tushuizen M.E., van den Berg A.P., Bouma G., et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Calcineurin inhibitors in the treatment of adult autoimmune hepatitis: A systematic review. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(6):1155–66. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00535
74. Efe C., Taii H.A., Ytting H., Aehling N., Bhanji R.A., Hagstrom H., et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line therapies for pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1348–54. DOI: 10.1007/s10620-018-5011-x
75. Ytting H., Larsen F.S. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):1025–31. DOI: 10.3109/00365521.2014.998271
76. Porcelli L., Quatrone A.E., Mantuano P., Silvestris N., Rolland J.F., Biancolillo L., et al. Synergistic antiproliferative and antiangiogenic effects of EGFR and mTOR inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2013;19(5):918–26.

77. Weinberg E.M. Current and emerging treatments for autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20(3):176–8.
78. Adao I., Klepper A., Tana M. AIH therapy: Beyond first-line. *Curr Hepatology Rep*. 2024;23:341–8. DOI: 10.1007/s11901-024-00657-4
79. Weiler-Normann C., Schramm C., Quaas A., Wiegand C., Glaubke C., Pannicke N., et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58(3):529–34. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.010
80. Than N.N., Hodson J., Schmidt-Martin D., Taubert R., Wawman R.E., Botter M., et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep*. 2019;1(6):437–45. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.10.005
81. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Esteban P., Rota R., Álvarez-Navascués C., Pérez-Medrano I., et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: Results from the ColHai registry. *Liver Int*. 2024;44(9):2303–14. DOI: 10.1111/liv.15970
82. Kolev M., Sarbu A.C., Möller B., Maurer B., Kolbert F., Semmo N. Belimumab treatment in autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis — a case series. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100189. DOI: 10.1016/j.jtauto.2023.100189
83. Arvaniti P., Giannoulis G., Gabeta S., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2020;2(4):100123. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100123
84. Czaja A.J., Carpenter H.A. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2003;23(2):116–23. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2003.00810.x
85. Çavuş B., Akyüz F., İliaz R., Atasoy A., Akyüz U., Demir K., et al. Is there any predictor for relapse after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis patients in the real life? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022;36:3946320221077860. DOI: 10.1177/03946320221077860
86. Hatoum S., Rockey D.C. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis induced cirrhosis after immunosuppressive treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(6):742–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002714.

Information about the authors

Yuliya G. Sandler* — Cand. Sci. Med., Senior Researcher of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Elena V. Vinnitskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: evinn@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

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

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

Сведения об авторах

Сандлер Юлия Григорьевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: sandlerjulia2012@gmail.com;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая отделом гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: evinn@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>

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

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>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Sergey N. Batsikh — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Hepatology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: zdoc@mail.ru;

111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Elena N. Aleksandrova — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Contact information: aleksandrovaen2015@yandex.ru;

111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>

Dzhamal T. Abdurakhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: abdurakhmanov_d_t@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana_s@mail.ru;

420012, Kazan, Butlerova str., 49

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

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru;

191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bueverov_a_o@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Sergey L. Vorobyev — Cand. Sci. (Med.), Director, OOO National Center for Clinical Morphological Diagnostics.

Contact information: ncmd@ncmd.ru;

192071, Saint Petersburg, Slavy Ave., 32, lit. A.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Бацких Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: zdoc@mail.ru;

111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-203X>

Александрова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Контактная информация: aleksandrovaen2015@yandex.ru;

111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: abdurakhmanov_d_t@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

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

Контактная информация: diana_s@mail.ru;

420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.

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

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: bueverov_a_o@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Воробьев Сергей Леонидович — кандидат медицинских наук, директор, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики».

Контактная информация: ncmd@ncmd.ru;

192071, г. Санкт-Петербург, просп. Славы, 32, лит. А.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Olga A. Gerasimova — Dr. Sci. Med., Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Head of the Out-patient Center for Transplantology, Hepatology and Nephrology, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.
Contact information: ren321@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20–1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Mariia S. Zhuravleva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: mariya.zhuravleva@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

Liudmila Yu. Ilchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: ilchenko-med@yandex.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Vadim E. Karev — Dr. Sci. (Med.), Head of the 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>

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

Герасимова Ольга Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ren321@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Журавлева Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mariya.zhuravleva@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4838-5707>

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ilchenko-med@yandex.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Карев Вадим Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела 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>

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

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) of the Faculty of Training of Highly Qualified Medical Personnel and Continuing Professional Education of the S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.
Contact information: klira3@yandex.ru;
295051, Simferopol, Lenina Blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Nikolay S. Karnaukhov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: nick07@bk.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Sergey V. Lapin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: svlapin@mail.ru;
197101, Saint Petersburg, L'va Tolstovo str., 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University.
Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: mvmaevskaya@me.com;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Natalia V. Marchenko — Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.
Contact information: dr.marchenko@gmail.com;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295051, г. Симферополь, 6-й Ленинский, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Карнаухов Николай Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом патоморфологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: nick07@bk.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Лапин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: svlapin@mail.ru;
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mvmaevskaya@me.com;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Tatiana 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: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: igor.nikitin.64@mail.ru;
117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Alexander A. Novikov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
Contact information: a.novikov@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

Rafik G. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy, Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: rgsbancorp@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Ekaterina V. Skazyvaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: eskazyvaeva@yandex.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Vladimir E. Syutkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery with Courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, State Research Center — Byrnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Leading Researcher of the Liver Transplant Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care of the Moscow City Health Department.
Contact information: vladysyutkin@gmail.com;
129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nekrasova_t_p@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igor.nikitin.64@mail.ru;
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Новиков Александр Александрович — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: a.novikov@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой 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. Бултерова, 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

Сказываева Екатерина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: eskazyvaeva@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

Сюткин Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: vladysyutkin@gmail.com;
129010, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>

Mariya K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology. Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. Contact information: prashnova@mail.ru; 199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Tatyana Yu. Khaymenova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Contact information: t.khaimenova@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Sergey G. Khomeriki — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathomorphology Laboratory, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. Contact information: s.homeriki@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: prashnova@mail.ru; 199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Хайменова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением заболеваний печени, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация: t.khaimenova@mknc.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4599-4040>

Хомерики Сергей Германович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии, ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. Контактная информация: s.homeriki@mknc.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Submitted: 23.09.2024 Accepted: 01.12.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 23.09.2024 Принята: 01.12.2024 Опубликовано: 30.12.2024



Диагностика и лечение ахалазии кардии (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российского эндоскопического общества))

В.Т. Ивашкин¹, А.С. Трухманов¹, И.В. Маев², О.М. Драпкина³, А.И. Мартынов²,
О.А. Сторонова^{1*}, Э.А. Годжелло⁴, М.П. Королев⁵, Т.Л. Лапина¹, П.В. Павлов¹,
А.В. Параскевова¹, И.А. Тарасова⁴, Е.Д. Федоров^{6,7}, А.Т. Цховребов⁴, М.П. Шапка¹,
А.Л. Шестаков⁴, А.В. Юрасов⁴

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

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

³ ФГБУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель: ознакомить врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики и общей практики (семейных врачей), рентгенологов, эндоскопистов с современными методами диагностики и лечения ахалазии кардии.

Основное содержание. Ахалазия кардии — идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлексорным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера, двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода. В настоящее время этиология ахалазии кардии остается до конца неясной. Однако считается, что изменения в миэнтеральном (ауэрбаховом) межмышечном сплетении энтеральной нервной системы пищевода, ведущие к потере функции нейронов, играют ключевую роль. В качестве основных механизмов развития ахалазии кардии предложены следующие гипотезы: генетическая предрасположенность, воздействие вирусных инфекций и идиопатические аутоиммунные триггеры. Пациентам с подозрением на ахалазию кардии необходимо проведение комплексного инструментального обследования, включающего в себя эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование с бариевой взвесью по методике хронометрированной контрастной рентгенографии, манометрию пищевода. В последние годы «золотым стандартом» диагностики ахалазии кардии признана манометрия пищевода высокого разрешения. Для проведения анализа полученных данных рекомендована Чикагская классификация, позволяющая определить развившийся у пациента тип ахалазии кардии, от чего зависит выбор метода лечения заболевания и оценка прогноза эффективности терапии. Лечение ахалазии кардии может быть медикаментозным, эндоскопическим (баллонная пневмодилатация, пероральная эндоскопическая миотомия, инъекция ботулинического токсина), направленным на регулирование тонуса и моторики пищевода и кардии с сохранением всех анатомических структур, и хирургическим (лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, эзофагэктомия), при котором пере-

секаются мышечные волокна пищевода и пищеводно-желудочного перехода или полностью удаляется измененный пищевод с одномоментным формированием искусственного пищевода из желудка или толстой кишки (эзофагопластикой).

Заключение. Выполнение разработанных клинических рекомендаций позволит своевременно установить диагноз, что приведет к улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ахалазией кардии.

Ключевые слова: ахалазия кардии, кардиоспазм, нижний пищеводный сфинктер, дискинезия пищевода, дисфагия, боль в грудной клетке, эзофагит, рак пищевода, псевдоахалазия, диагностика, манометрия пищевода высокого разрешения, рентген пищевода с сульфатом бария, хронометрированная контрастная рентгенография, баллонная пневмодилатация кардии, пероральная эндоскопическая миотомия, лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Мартынов А.И., Сторонова О.А., Годжелло Э.А., Королёв М.П., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Параскевова А.В., Тарасова И.А., Федоров Е.Д., Цховребов А.Т., Шапка М.П., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Диагностика и лечение ахалазии кардии (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российского эндоскопического общества)). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):120–148. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-120-148>

Diagnostics and Treatment of Esophageal Achalasia (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, REndO Endoscopic Society)

Vladimir T. Ivashkin¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Igor V. Maev², Oksana M. Drapkina³, Anatoliy I. Martynov², Olga A. Storonova^{1*}, Elina A. Godgello⁴, Mikhail P. Korolev⁵, Tatiana L. Lapina¹, Pavel V. Pavlov¹, Anna V. Paraskevova¹, Irina A. Tarasova⁴, Evgeny D. Fedorov^{6,7}, Alexander T. Tskhovrebov⁴, Margarita P. Shapka¹, Aleksey L. Shestakov⁴, Anatolii V. Yurasov⁴

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁷ City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to familiarize gastroenterologists, therapists, functional diagnostics and general practitioners (family doctors), radiologists, and endoscopists with modern methods of diagnosis and treatment of achalasia of the cardia.

Key points. Achalasia is an idiopathic neuromuscular disease manifested by a functional disorder of the patency of the cardia due to a lack of coordination between swallowing, reflex opening of the lower esophageal sphincter, and the motor and tonic activity of the smooth muscles of the esophagus. The etiology of achalasia remains unclear. However, it is believed that the key role belongs to the changes in the myenteric (Auerbach's) intermuscular plexus of the enteric nervous system of the esophagus, leading to loss of neuronal function. The following hypotheses have been proposed as the main mechanisms for the development of achalasia: genetic predisposition, exposure to viral infections, and idiopathic autoimmune triggers. Patients with suspected achalasia require a comprehensive instrumental examination, including esophagogastroduodenoscopy, timed barium esophagogram, and esophageal manometry. In recent years, high-resolution esophageal manometry has been recognized as the gold standard for achalasia diagnostics. To analyse the obtained data, the Chicago classification is recommended — it allows to ascertain the type of achalasia, which determines the choice of treatment method and the assessment of the prognosis of the therapy effectiveness. Treatment of achalasia can be pharmacological, endoscopic (pneumatic balloon dilation, peroral endoscopic myotomy, botulinum toxin injection), aimed at regulating the tone and motility of the esophagus and cardia while preserving all anatomical structures, and surgical (laparoscopic esophagocardiomyotomy, esophagectomy), in which the muscle fibers of the esophagus and esophagogastric junction are intersected or the altered esophagus is completely removed with simultaneous formation of an artificial esophagus from the stomach or colon (esophagoplasty).

Conclusion. Implementation of the developed clinical guidelines can help to establish a diagnosis in a timely manner, which will lead to an improvement in the quality of medical care for patients with achalasia.

Keywords: achalasia, cardiospasm, lower esophageal sphincter, esophageal dyskinesia, dysphagia, chest pain, esophagitis, esophageal cancer, pseudoachalasia, diagnostics, high-resolution esophageal manometry, barium sulfate esophageal X-ray, timed barium esophagogram, pneumatic balloon dilation of the cardia, peroral endoscopic myotomy, laparoscopic esophagocardiomyotomy, treatment

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

For citation: Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S., Maev I. V., Drapkina O. M., Martynov A. I., Storonova O. A., Godgello E. A., Korolev M. P., Lapina T. L., Pavlov P. V., Paraskevova A. V., Tarasova I. A., Fedorov E. D., Tskhovrebov A. T., Shapka M. P., Shestakov A. L., Yurasov A. V. Diagnostics and Treatment of Esophageal Achalasia (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, REndO Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):120–148. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-120-148>

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ахалазия кардии (от греч. *a* — отсутствие, *chhalasis* — расслабление) — идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлексорным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера (НПС), двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода.

Выделяют первичную (идиопатическую) ахалазию кардии (АК) и псевдоахалазию, вторичное состояние, развивающееся как следствие злокачественного новообразования пищеводно-желудочного перехода или прилежащих органов (рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легких или гепатоцеллюлярная карцинома) [1, 2]. Кроме того, схожие жалобы предъявляют пациенты с болезнью Шагаса, вызываемой *Trypanosoma cruzi* [3].

В настоящее время в англоязычной литературе чаще всего используют именно термин «ахалазия кардии», тогда как в отечественных источниках встречаются два названия заболевания — «ахалазия кардии» и «кардиоспазм». Это объясняется тем, что существуют две патогенетически разные формы функциональной непроходимости кардии, выделенные H. S. Plummer и P. P. Vinson еще в 1921 г., которые различаются по клинической симптоматике, рентгенологической картине и результатам эзофагоманометрии, особенно в начальных стадиях [4, 5]. Эти различия обусловлены разными уровнями поражения парасимпатической нервной системы. Так, у больных с кардиоспазмом были выявлены более выраженные изменения в преганглионарных нейронах дорсальных ядер блуждающих нервов в стволе головного мозга и менее выраженные — в постганглионарных нейронах ауэрбахова сплетения [6]. При ахалазии кардии поражается преимущественно периферическое звено — постганглионарные нейроны интрамурального ауэрбахова сплетения [7, 8], блуждающие нервы [9], симпатические нервные стволы и ганглии [10], в результате чего выпадает рефлекс открытия кардии в ответ на глоток. При этом центральная иннервация сохраняется.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время этиология ахалазии кардии остается до конца неясной. Однако считается, что изменения в миэнтеральном (ауэрбаховом) межмышечном сплетении энтеральной нервной системы (ЭНС) пищевода, ведущие к потере функции нейронов, играют ключевую роль [11, 12]. В составе ЭНС выделяют тормозящие нейроны, нейротрансмиттерами которых служат оксид азота (NO) и вазоактивный интестинальный пептид, и возбуждающие нейроны, у которых медиатор представлен ацетилхолином [13, 14].

В начальных стадиях заболевания преобладает воспалительный компонент с поражением главным образом тормозящих нейронов, в которых осуществляется синтез NO и вазоактивного интестинального пептида. При прогрессировании заболевания происходят полная потеря этих клеток и замещение их соединительной тканью. Потеря тормозящих NO-ергических нейронов приводит к неполному расслаблению НПС и характерному для ахалазии отсутствию перистальтики грудного отдела пищевода [11, 15–18].

В ряде работ показан полиморфизм генов, кодирующих все типы NO-синтазы (нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS)). NO-синтаза представляет собой фермент, катализирующий образование оксида азота из аргинина, кислорода и NADPH. Доказано, что чаще имеет место полиморфизм генов *iNOS22*A/Ab* и *eNOS*4a4a*, которые расположены в хромосомах 12q24.2, 17q11.2 q12 и 7q36 [19, 20]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что эозинофилы и тучные клетки также могут играть роль в развитии АК. Агрегация эозинофилов и тучных клеток в пищеводе вызывает повышение концентрации воспалительных цитокинов, что приводит к потере ганглионарных клеток и фиброзу remodelированию стенки пищевода и в итоге вызывает дисфункцию пищевода и развернутую клиническую симптоматику [21, 22]. J. Cools-Lartigue et al. [23] наблюдали 96 пациентов с АК, которым была выполнена лапароскопическая миотомия по Геллеру. У 50 из них была взята предоперационная биопсия, по результатам которой в 34 % случаев выявили эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки пищевода. Показатель медианы эозинофилов составил 3 (1; 21) единицы в поле зрения, причем в 8 % случаев число клеток соответствовало

критериям, достаточным для установления диагноза эозинофильного эзофагита. Авторы сделали вывод, что наличие эозинофилов в слизистой оболочке пищевода не должно останавливать дальнейший диагностический поиск с целью исключения других заболеваний, в частности АК. Однако другие исследования не обнаружили взаимосвязи между эозинофильной инфильтрацией и развитием АК [24].

В качестве основных механизмов развития АК предложены следующие гипотезы: генетическая предрасположенность, воздействие вирусных инфекций и идиопатические аутоиммунные триггеры [25, 26].

У детей самой частой причиной развития ахалазии кардии является мутация гена *AAAS* на хромосоме 12q13, который кодирует белок *ALacrimalAchalasia-aDrenalINSufficiency (ALADIN)*; мутация приводит к развитию аутосомно-рецессивного заболевания синдрома Олгрова (*Allgrove syndrome*), характеризующегося развитием ахалазии, алакримии и болезни Аддисона. Ахалазия встречается примерно у 75 % пациентов с синдромом и часто является его основным клиническим проявлением [27, 28].

Риск развития ахалазии у детей с синдромом Дауна в 200 раз выше, чем в общей популяции. До 75 % из этих пациентов имеют заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и у 2 % развивается АК [29].

S. Tanaka et al., проведя мультицентровое исследование, в которое были включены 1115 больных АК (средний возраст — $42,9 \pm 18,6$ года), семейную форму ахалазии кардии, ахалазию в сочетании с другими наследственными и аутоиммунными заболеваниями выявили в 0,63, 0,99 и 2,40 % случаев соответственно. Из сопутствующих наследственных заболеваний наиболее часто диагностировали синдромы Дауна (27,2 %) и Олгрова (18,1 %), невральную амиотрофию Шарко — Мари — Тута (18,1 %). Среди аутоиммунных заболеваний чаще выявляли заболевания щитовидной железы (гипотиреоз (33,3 %) и гипертиреоз (14,8 %)), склеродермию (11,1 %), язвенный колит (11,1 %), ревматоидный артрит (11,1 %), синдром Шегрена (7,4 %) и болезнь Крона (3,7 %) [30].

В пользу аутоиммунной гипотезы развития заболевания говорит то, что у пациентов с АК риск развития аутоиммунных заболеваний повышен по сравнению с общей популяцией. В работе C. Sara et al. [31] обнаружили двукратное увеличение распространенности аутоиммунных заболеваний у пациентов с АК, причем чаще связанное с диабетом 1-го типа (47,80 %) и заболеваниями щитовидной железы (19,60 %). В другой работе отмечено сочетание АК с такими аутоиммунными заболеваниями, как синдромом Шегрена, псориаз, аутоиммунный увеит, ревматоидный артрит и др. [12].

J. Furuzawa-Carballeda et al. провели исследование, целью которого было проанализировать изменения звеньев иммунитета у больных АК: пула $CD4^+$ Т-лимфоцитов, связанных с аутоиммунными заболеваниями, аутоантител и их специ-

фичности, а также белков, участвующих в обмене внеклеточного матрикса, апоптозе, провоспалительных и профиброгенных цитокинов, а также регуляторных Т- и В-клеток. Исследуемые 26 образцов тканей из мышц нижнего пищеводного сфинктера сравнивали с 5 биоптатами, полученными при эзофагэктомии (группа контроля). Авторы выявили следующие особенности иммунного ответа у пациентов с АК по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$): отмечены большая частота обнаружения клеток специфического иммунного ответа в биоптатах (среди них преимущественно увеличение пула $CD4^+$ лимфоцитов) и повышенная экспрессия как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-22, ИЛ-17, ФНО- α), а также антител к энтеральной нервной системе, преимущественно против антигена PNMA2 (Ma-2/Ta). Также выявлена повышенная концентрация протеиназ деградации внеклеточного матрикса, а именно матриксной металлопротеиназы (MMP-9) и ее тканевого ингибитора (TIMP-1). Кроме того, у всех пациентов с АК при использовании полимеразной цепной реакции выделен вирус простого герпеса 1-го типа. Таким образом, исследователи сделали вывод, что в патогенезе АК участвуют все предполагаемые этиологические факторы, причем запускает механизм иммунного ответа персистенция вирусов. В результате гистологического исследования биоптатов больных АК в 51 % случаев выявлен капиллярит, в 23 % — плексит, а гипертрофию нервов, венулит и фиброз диагностировали в 16, 7 и 3 % соответственно [32].

Кроме того, в ряде работ показано, что нейрональные аутоантитела присутствуют в образцах сыворотки пациентов с АК, особенно у носителей аллелей HLA DQA1*0103 и DQB1*0603 [33, 34].

Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус опоясывающего лишая, цитомегаловирус, вирус кори и вирус папилломы человека могут нарушать регуляцию двигательной функции пищевода при АК, но это наблюдается не у всех инфицированных пациентов [17, 35]. Согласно исследованию, проведенному R.D. Naik et al., у 80 % пациентов с ахалазией кардии в слюне выявлена ДНК вируса ветряной оспы [36].

По последним литературным данным, новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), вызывающая нарушение иммунологической реакции и продукцию аутоантител, рассматривается как возможный триггер нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, в том числе при ахалазии кардии. Опубликованы данные о развитии ахалазии кардии у пациентов спустя несколько месяцев после перенесенной инфекции. В работе J. Furuzawa-Carballeda et al. продемонстрировано, что в биопсийном материале, взятом из области нижнего пищеводного сфинктера больных ахалазией кардии, перенесших новую коронавирусную инфекцию, был выявлен вирус SARS-CoV-2, что позволяет рассматривать его как возможный

этиопатогенетический фактор развития заболевания. Однако вероятность развития ахалазии кардии после SARS-CoV-2 требует проведения дополнительных научных исследований [37–40].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ахалазию кардии считают редким заболеванием: ее распространенность составляет по разным данным от 10 до 15,7 случая на 100 000 населения, а заболеваемость — 1,07–2,2 на 100 000 в год среди взрослого населения [41–43] и 0,18 на 100 000 среди детей и подростков до 16 лет [44]. По сводным данным Б.В. Петровского и В.В. Уткина, в качестве причины дисфагии ахалазия занимает третье место после рака и ожоговых стриктур пищевода, частота заболевания варьирует от 5 до 8 % [45, 46]. По данным Т.А. Суворовой и А.З. Моргенштерна, ахалазия кардии составляет 3,1–20 % всех заболеваний пищевода [47, 48]. Идиопатическая ахалазия встречается на всех континентах, причем с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Однако, согласно недавнему большому многоцентровому исследованию, проведенному в Японии, мужской пол и семейный анамнез могут быть факторами риска развития ахалазии кардии [30]. У взрослых ахалазию кардии чаще всего диагностируют в возрастной группе от 25 до 60 лет, причем с возрастом заболеваемость возрастает [16, 49, 50]. Эпидемиологические данные в Российской Федерации отсутствуют.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K22.0. Ахалазия кардиальной части

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для определения стадии заболевания предложены и используются отечественные классификации, например 4-стадийная классификация кардиоспазма Б.В. Петровского, классификация Т.А. Суворовой, впоследствии дополненная А.Л. Гребеневым, в которой выделены два типа ахалазии пищевода; 3-стадийная классификация кардиоспазма, предложенная Г.Д. Вилявиным (1978) [45, 47, 51–54].

Наибольшее распространение получила классификация Б.В. Петровского [45]:

I стадия — функциональный непостоянный спазм кардии без расширения пищевода;

II стадия — стабильный спазм кардии с нерезко выраженным расширением пищевода (до 4–5 см) и усиленной моторикой стенок;

III стадия — рубцовые изменения (стеноз) мышечных слоев НПС с выраженным расширением

пищевода (до 6–8 см) и нарушениями тонуса и перистальтики;

IV стадия — резко выраженный стеноз кардии со значительной дилатацией, удлинением, S-образной деформацией пищевода, эзофагитом и перизофагитом.

Последние годы «золотым стандартом» диагностики ахалазии кардии признана манометрия пищевода высокого разрешения. В 2009 г. была принята первая Чикагская классификация нарушений двигательной функции пищевода, и к настоящему времени она трижды пересмотрена и дополнена [55]. В 2018 г. на заседании Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской группы по нейрогастроэнтерологии и моторике были утверждены новая терминология и классификация нарушений двигательной функции пищевода, диагностируемых методом манометрии высокого разрешения, а после рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода, что позволяет врачам придерживаться единства терминологии и диагностических критериев при описании результатов проведенных исследований и установке манометрического диагноза [56, 57]. Основным показателем, характеризующим расслабление НПС, служит суммарное давление расслабления (СДР), значение которого повышено при всех типах ахалазии кардии, однако в ряде случаев могут быть зарегистрированы нормальные показатели [58]. Верхняя граница нормы отличается в зависимости от типа манометрического катетера и системы регистрации. Для специализированного программного обеспечения Medtronic systems и Medical Measurements Systems (MMS) это значение составляет > 15 мм рт. ст. и > 22 мм рт. ст. соответственно. Классификация по типам АК в соответствии с Чикагской классификацией 4-го пересмотра основана на показателях перистальтической активности грудного отдела пищевода [55]:

— I тип: полное отсутствие перистальтики грудного отдела пищевода. Отсутствие одномоментного повышения давления в пищеводе;

— II тип: полное отсутствие перистальтики грудного отдела пищевода, но в ≥ 20 % глотков определяется одномоментное повышение давления в пищеводе;

— III тип: полное отсутствие перистальтики грудного отдела пищевода, может быть одномоментное повышение давления в пищеводе, спастические неперистальтические сокращения пищевода в ≥ 20 % глотков.

Существует теория, что типы ахалазии являются не тремя разными формами, а последовательными стадиями развития данного заболевания. На начальной стадии заболевания при постепенной гибели ингибирующих мотонейронов межмышечных нервных ганглиев наблюдаются изменения перистальтики по типу спастической ахалазии

(III тип). Далее, по мере гибели возбуждающих нейронов, происходит угнетение перистальтики пищевода, что соответствует промежуточной форме развития ахалазии кардии (II тип). В финале болезни при полной гибели нейронов межмышечного нервного сплетения возникают изменения, соответствующие АК I типа (классическая ахалазия), которая проявляется значительным расширением пищевода, его S-образной деформацией [59, 60].

Ахалазия кардии II типа имеет наилучший прогноз по результатам лечения (в 96 % случаев), в то время как III тип — наихудший (66 %), соотносится с большей частотой рецидивов. Первый тип может представлять собой более запущенную конечную стадию ахалазии кардии, и прогноз при ней различен, но в целом хуже (81 %), чем при II типе заболевания [58, 61, 62].

От типа АК зависит выбор метода лечения, описание которых приведено в подразделе 2.4 [62–64].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные симптомы заболевания — прогрессирующая дисфагия, регургитация и боль за грудиной, потеря веса.

Дисфагия возникает у 99 % пациентов при употреблении твердой пищи и у 90–95 % — при употреблении жидкой. Можно выделить два характерных варианта возникновения дисфагии. Так, при одном из них дисфагия развивается остро, обычно среди полного здоровья, прослеживается связь с психотравмирующей ситуацией. Чаще болеют молодые люди. Пациенты могут точно указать, когда они отметили появление симптомов и с чем это было связано. Часто дисфагия имеет парадоксальный характер: хорошо проходит твердая пища, а жидкость задерживается. Необходимо отметить, что нервное перевозбуждение, непривычная обстановка, разговоры во время еды и быстрый прием пищи, особенно плохо пережеванной и холодной, способствуют увеличению выраженности дисфагии. Дисфагия может сопровождаться чувством задержки пищи в пищеводе на какое-то время с последующим «проваливанием» ее в желудок. Другая форма характеризуется постепенным развитием заболевания, часто в течение многих лет, без парадоксальной дисфагии. Чаще болеют лица среднего и пожилого возраста, которые не могут вспомнить, когда именно они заболели и что послужило причиной возникновения болезни. Пациент может самостоятельно уменьшить выраженность дисфагии, используя различные приемы: запивание пищи большим количеством жидкости, заглатывание воздуха, повторные глотательные движения, ходьба. Немаловажное значение имеет и температура принимаемой пищи: большинство больных отмечают, что лучше проходит теплая и горячая пища [65].

Ярким симптомом заболевания является активная и пассивная регургитация, которая отмечается

у 84 и 68 % больных соответственно. Активная регургитация представляет собой срыгивание только что съеденной пищи или слюны и более характерна для начальных стадий болезни. Она возникает при незначительной дилатации пищевода, тогда как значительное расширение пищевода может привести к отсроченной регургитации, объем которой значительно больше. Пассивная регургитация возникает вне приема пищи, обычно в горизонтальном положении пациента (симптом «мокрой подушки») или при наклоне туловища вперед. Регургитация, особенно пассивная, может сопровождаться аспирацией пищи в дыхательные пути, которая может привести к нарушению функции органов дыхания, сопровождающемуся одышкой и кашлем, и маскировать основное заболевание. Следует отметить, что ночной кашель и симптом «мокрой подушки» свидетельствуют о декомпенсации заболевания [65].

Возникновение боли у пациентов с АК может быть связано с перерастяжением стенок пищевода пищевым комком, гипермоторной дискинезией грудного отдела, с развитием застойного эзофагита. Боль может локализоваться за грудиной, иррадиирует в спину, вверх по пищеводу, в шею, челюсть. По характеру может быть интенсивная спастическая при АК III типа, умеренная распирающая при I типе АК, жгучая при эзофагите. Интенсивность может быть от слабой до выраженной. Продолжительность боли от нескольких минут до нескольких часов, может возникать спонтанно, часто ночью, после и во время еды. Ослабевает боль при приеме блокаторов Ca^{2+} каналов, нитратов, глотка воды, принятия «особого» положения тела, срыгивании [65–67].

Один из симптомов ахалазии — уменьшение массы тела, наблюдается у 61 % больных и коррелирует с тяжестью течения заболевания. Средняя потеря массы тела составляет 5–10 кг [65].

В ряде случаев симптомом заболевания может быть изжога, в связи с чем этим пациентам ставят диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и назначают антисекреторную терапию. Это приводит к длительной задержке установления истинного диагноза до тех пор, пока у пациента не появятся характерные симптомы АК [68].

Схожесть клинических симптомов (дисфагия, боль за грудиной, изжога) требует проведения тщательного дифференциального диагноза. Следуя стратегии канцерпревенции, в первую очередь у больных исключают наличие кардиоэзофагеального рака, для которого характерна прогрессирующая дисфагия, как и для истинной ахалазии. Опухоль, прорастая в область пищеводно-желудочного перехода и кардию, приводит к нарушению расслабления НПС, расширению пищевода и отсутствию перистальтики, что может имитировать клинические, рентгенологические и манометрические данные АК. Это состояние определяется как «псевдоахалазия» [49]. Чаще о злокачественном поражении свидетельствуют пожилой возраст

пациента, быстрое уменьшение массы тела, короткий анамнез заболевания. При физикальном осмотре можно выявить пальпируемое образование в брюшной полости и лимфаденопатию. При рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью просвет пищевода может быть умеренно расширен, но степень дилатации не коррелирует с выраженностью дисфагии. В дистальном отделе имеется сужение, но, в отличие от такового при АК, оно не имеет характерного вида «птичьего клюва» или «мышинного хвостика» с постепенным симметричным сужением просвета и гладкими стенками, а чаще расположено эксцентрично, с неровными бугристыми контурами. Для установления точного диагноза необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). При подозрении на наличие злокачественного процесса обязательным является получение материала для гистологического и цитологического исследований. Необходимо помнить о возможности развития рака не только в области пищеводно-желудочного перехода, но и в стенке пищевода [65].

Пептическая стриктура, возникающая как осложнение длительно текущей ГЭРБ, также проявляется дисфагией. В начальных стадиях отмечается затрудненное прохождение по пищеводу только твердой пищи, тогда как в более поздних стадиях пациенты отмечают нарушение прохождения кашцеобразной и жидкой пищи. Дисфагии, как правило, предшествует длительно существующая изжога, которая часто возникает в ночное время, однако к моменту формирования стриктуры изжога может прекратиться. Для дифференциальной диагностики важно проведение манометрии и рентгенографии пищевода с контрастированием, результаты которого свидетельствуют об отсутствии значимого расширения просвета пищевода, наличии газового пузыря желудка, а в вертикальном положении большого контрастного вещества, в отличие от ахалазии кардии, длительно в пищеводе не задерживается [65].

Ахалазию кардии с гипермоторной дискинезией грудного отдела пищевода следует дифференцировать с ишемической болезнью сердца, основное клиническое проявление которой — это боль в грудной клетке. В плане дифференциальной диагностики нельзя однозначно оценить эффект от приема нитроглицерина, так как боль при ахалазии, как и при ишемической болезни сердца, купируется после его приема. ЭКГ также не всегда позволяет уточнить диагноз, так как ишемия миокарда очень часто имеет скрытый характер и выявляется лишь при физической нагрузке [65]. В связи с этим в спорных ситуациях необходимо проводить комплексное кардиологическое обследование, включающее велоэргометрию и/или тредмил-тест, эхокардиографию, в ряде случаев коронарографию, а также манометрию пищевода и рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием сульфатом бария. Кроме того, исключается

наличие эзофагоспазма и, особенно у молодых женщин, неврогенной анорексии [69, 70].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза заболевания/состояния:

Диагноз ахалазии кардии устанавливается на основании:

- 1) анамнестических данных (характерные жалобы);
- 2) инструментального обследования (отсутствие перистальтических сокращений грудного отдела пищевода и раскрытия кардии, возможно повышение давления нижнего пищеводного сфинктера, спастические сокращения стенок пищевода при проведении манометрии пищевода высокого разрешения, обнаружение сужения дистального отдела пищевода, супрастенотического расширения, замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода, отсутствие газового пузыря желудка при рентгенологическом исследовании пищевода и желудка; при эндоскопическом исследовании — расширение полости пищевода, остатки пищи в его просвете, затруднение прохождения эндоскопа через кардию и смещение ее центра).

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с ахалазией кардии жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.6.

2.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании, как правило, не выявляются данные, которые были бы специфичны для больных ахалазией кардии.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные исследования не имеют значения в диагностике АК. Они назначаются при подготовке пациента к операции. Объем лабораторных исследований зависит от наличия сопутствующих заболеваний у пациента, предполагаемого вида анестезии и метода хирургического лечения.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с клиническими симптомами, позволяющими заподозрить ахалазию кардии, необходимо выполнять эзофагогастродуоденоскопию с целью исключения других заболеваний [16, 62, 71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: при эндоскопическом исследовании должны быть оценены следующие параметры: степень расширения просвета пищевода; извитость пищевода; наличие в просвете жидкости, слизи, остатков пищи; состояние слизистой в различных отделах пищевода; перистальтика

— глубина, равномерность перистальтической волны, наличие, выраженность и уровень спастических сокращений; положение кардии относительно оси пищевода; быстрота раскрытия кардии при инсуффляции воздуха или углекислого газа, эластичность; состояние слизистой кардии — наличие или отсутствие рубцов, инфильтрации, новообразований; обязательный осмотр кардии в ретрофлексии для исключения бластоматозного поражения (кардиоэзофагеального рака, рака желудка с переходом на кардию).

Однако все эти изменения касаются продвинутых стадий болезни, тогда как в начальной стадии каких-либо изменений в пищеводе может не быть вообще, именно поэтому для правильного установления диагноза ахалазии кардии необходимо комплексное обследование [73, 74].

• Не рекомендуется формулировать диагноз ахалазии кардии исключительно на данных эндоскопии. Всем пациентам с целью верификации диагноза рекомендуется использовать также данные манометрии высокого разрешения и рентгенографии пищевода, при необходимости — компьютерной томографии и УЗИ брюшной полости [75–78].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: для всесторонней оценки клинической ситуации необходимо использовать разнонаправленные классификации, которые принимают во внимание различные стороны заболевания: клинко-рентгенологическую классификацию Б.В. Петровского (1962) (цит. по [51]), эндоскопическую классификацию Ю.И. Галлингера, Э.А. Годжелло (1999) [73], Чикагскую классификацию типов ахалазии, основанную на данных манометрии высокого разрешения [55, 65].

Эндоскопическая классификация определяет стадию заболевания, основным показателем которой является степень расширения просвета пищевода [73].

I стадия — отклонений от нормальной эндоскопической картины нет, но может отмечаться усиление интенсивности перистальтической волны по типу нестойкого сегментарного эзофагоспазма.

II стадия — просвет пищевода расширен до 3–4 см, содержит жидкость, слизь по левой стенке, кардия расположена по центру, плотно сомкнута, слизистая белеет при подведении дистального конца эндоскопа, просвет раскрывается при избыточной инсуффляции воздуха или углекислого газа.

III стадия — пищевод расширен до 5–7 см, в просвете содержится значительное количество жидкости, слизи, остатков пищи, имеется С- или S-образный изгиб в нижней трети, кардия эксцентрична, плотно сомкнута, слизистая белеет при подведении дистального конца

эндоскопа, просвет раскрывается при избыточной инсуффляции воздуха или углекислого газа.

IV стадия — просвет пищевода расширен до 8–15 см, содержит много жидкости, слизи, непереваренной пищи, резко извитой — имеется выраженный S-образный изгиб в нижней трети, но может быть двойной или тройной (от верхней трети) изгиб, есть «слепой мешок», пищевод удлиннен, кардия резко эксцентрична, выше дна «мешка», неплотно сомкнута, расположена на 45–55 см от резцов (при мегаэзофагусе может располагаться даже на 70 см от резцов).

С учетом манометрических типов ахалазии в описание эндоскопической картины должна входить оценка перистальтической активности — наличие, глубина, равномерность пропульсивной перистальтической волны; наличие, выраженность и уровень спастических сокращений. Также при ЭГДС можно предположительно оценить уровень давления в области нижнего пищеводного сфинктера на основании плотности сомкнутости кардии, проявляющейся побелением слизистой при подведении конца эндоскопа к зоне пищеводно-желудочного перехода, и ориентировочным определением количества инсуффлированного газа, необходимого для раскрытия кардии, по сравнению с традиционным эндоскопическим исследованием. Это не имеет отношения к стадиям болезни, но помогает предположить тип ахалазии, что особенно важно при невозможности выполнения манометрии высокого разрешения, так как имеет значение при определении персонифицированной тактики лечения [79].

• Всем пациентам при подозрении на ахалазию кардии с целью дифференциального диагноза между АК и эзофагоспазмом, а также для оценки динамики лечения рекомендуется выполнить рентгенологическое исследование с бариевой взвесью по методике хронометрированной контрастной рентгенографии (TBE, timed barium esophagogram) [61, 78, 80, 81].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: рентгенологическое исследование пищевода с барием по методике хронометрированной контрастной рентгенографии может использоваться как для первичной диагностики ахалазии кардии, так и для оценки динамики в процессе лечения, после выполнения баллонной дилатации или миотомии [78, 82].

Методика хронометрированной контрастной рентгенографии аналогична стандартному рентгенологическому исследованию, но применяются установленные временные интервалы (через 1, 2 и 5 мин) после приема бариевой взвеси, когда измеряют высоту и ширину столба бария, что позволяет более объективно оценить опорожнение пищевода. Из-за этого преимущества проведение хронометрированной контрастной рентгенографии обычно предпочтительнее стандартной бариевой эзофагограммы [80].

Использование критериев, соответствующих высоте столба сульфата бария 5 см через 1 мин показало чувствительность 94 % и специфичность 71 %, а соответствие высоте столба сульфата бария 2 см через 5 мин продемонстрировало чувствительность 85 % и специфичность 86 % при дифференцировке ахалазии с другими нарушениями проходимости пищеводно-желудочного перехода [80].

Показатель, соответствующий произведению высоты на ширину столба сульфата бария в сантиметрах, измеренных на 1- и 5-минутных снимках, может являться количественной оценкой процента опорожнения [83].

Рентгенологический метод является легкодоступным, малозатратным методом исследования пациентов с ахалазией кардии. Практически не имеет противопоказаний, за исключением общих противопоказаний к выполнению рентгеновских исследований (беременность, тяжесть состояния, невозможность вертикального положения пациента). Необходимо учитывать противопоказания к приему бариевой взвеси, такие как гиперчувствительность, перфорация слизистой оболочки пищеварительного тракта (подозрение на нее), нарушение акта глотания, кишечная непроходимость, запоры, стеноз пищевода, кровотечение из органов ЖКТ, атрезия, состояние после оперативных вмешательств на органах ЖКТ, синдром мальабсорбции, пищевая аллергия, эзофаготрахеальные свищи [84].

В случае повторных исследований для оценки динамики важно выполнение первичных условий, таких как объем и консистенция контрастного препарата, расстояние от источника, высота трубки, положение пациента [85].

- Всем пациентам с дисфагией и подозрением на ахалазию кардии рекомендуется выполнить манометрию пищевода с целью подтверждения диагноза [62, 86].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: манометрия пищевода признана «золотым стандартом» диагностики АК [57, 68, 81, 86–88].

В работе Т. Yamasaki et al. сравнивали эффективность рентгенологического исследования и манометрии пищевода высокого разрешения, приняв последнюю за «золотой стандарт» диагностики АК. Чувствительность, специфичность и точность метода рентгенографии по их данным составили 78,3, 88,0 и 83,0 % соответственно. Таким образом, пациентам с жалобами на дисфагию, у которых при проведении рентгенологического исследования с сульфатом бария не был подтвержден диагноз АК, следует выполнить манометрию пищевода высокого разрешения [89].

- Манометрия пищевода высокого разрешения превосходит традиционную манометрию

в диагностике ахалазии кардии и рекомендуется как методика выбора всем пациентам [86, 88].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: манометрия высокого разрешения имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционной манометрией. Например, значительное количество датчиков позволяет исследовать пищевод по всей длине, исключая «выпадение» зон из обследования, так как датчики расположены на расстоянии 1 см друг от друга. Круговое положение нескольких датчиков регистрирует изменение давления в зоне пищеводно-желудочного перехода, позволяя диагностировать «псевдорелаксацию» НПС — подтягивание сфинктера в проксимальном направлении при укорочении пищевода в момент, например, спастического сокращения при III типе ахалазии кардии [57]. Кроме того, для лучшей визуализации данных был внедрен процесс автоматической интерполяции («досстраивания») изображения между датчиками в виде плоскостного или 3D-топографического плота (контурного графика) [88].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) проводилось сравнение диагностической эффективности традиционной манометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. После 6 мес. наблюдения за пациентами и проведения дополнительного обследования диагноз АК чаще подтверждался в группе, которой ранее проводили манометрию высокого разрешения. Авторы сделали вывод, что более высокую диагностическую способность имеет манометрия высокого разрешения, нарушения моторики пищевода этим методом выявляются на более ранних этапах развития заболевания [86].

- Чикагская классификация рекомендуется к применению для проведения анализа полученных данных, так как позволяет определить развившийся у пациента тип АК, от наличия которого зависит выбор метода лечения заболевания и оценка прогноза эффективности лечения [55–58, 64, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: диагноз АК следует исключать у пациентов с дисфагией при отсутствии механической обструкции и воспалительного процесса в пищеводе. Внедрение в клиническую практику манометрии пищевода высокого разрешения и применение для анализа полученных данных Чикагской классификации существенно повысили возможности как диагностики самого заболевания, так и типа АК. Тип ахалазии кардии в свою очередь определяет выбор метода лечения и прогноз его эффективности [55].

С. Andolfi и Р.М. Fisichella провели метаанализ 20 работ, в котором сравнивали влияние различных методов лечения на исходы заболевания при всех типах АК. Была проанализирована эффективность терапии ботулиновым токсином,

пневмокардиодилатации, кардиомиотомии по Геллеру и пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ). Показатели эффективности миотомии по Геллеру при АК I, II и III типов составили 81, 92 и 71 % соответственно. При проведении ПОЭМ эффективность составила, соответственно, 95, 97 и 93 %. ПОЭМ показала большую эффективность по сравнению с миотомией по Геллеру у пациентов с АК I типа (ОШ — 2,97; 95 % ДИ: 1,09–8,03; $p = 0,032$) и III типа (ОШ — 3,05; 95 % ДИ: 1,39–8,77; $p = 0,007$). Эффективность при II типе АК у этих методов лечения не имела статистически значимого различия. Таким образом, авторами был сделан вывод, что ПОЭМ является методом выбора при АК I и III типов, а II тип ахалазии успешно лечится любым из описанных хирургических методов [64].

В рандомизированном клиническом исследовании, сравнивающем эффективность лечения АК II типа методами пневмокардиодилатации и миотомии по Геллеру, А. Моопен *et al.* сообщили о сходных результатах клинической эффективности методов через 5 лет наблюдения пациентов (84 и 82 % соответственно). Однако в 25 % случаев после проведенной ранее пневмокардиодилатации пациентам потребовались повторные курсы лечения ввиду рецидива симптома дисфагии. Кроме того, полученные данные показали, что пневмокардиодилатация была менее эффективна при АК I и III типа (успешность лечения составила 61 и 31 % соответственно). В этой же работе оценивалась эффективность инъекции ботулинового токсина, которая имела самые низкие показатели ремиссии среди всех типов АК [90].

В систематическом обзоре J.E. Pandolphino, A.J. Gawron представили данные, подтверждающие прогностическую ценность выявления типа ахалазии кардии при выборе тактики и прогноза эффективности проводимого лечения. Пациенты с АК II типа имеют наилучший прогноз при лечении методами миотомии или пневмокардиодилатации (96 % вероятность успешного исхода). Клинический ответ на лечение пациентов с I типом менее выражен и составляет 81 % (и, кроме того, снижается по мере увеличения степени дилатации пищевода). Больные с III типом имеют худший прогноз эффективности лечения (66 %) ввиду наличия спастических сокращений в дистальном отделе пищевода [62].

По результатам проведенного систематического обзора с метаанализом, в который вошло 8 рандомизированных клинических исследований, 27 проспективных когортных исследований и 40 ретроспективных, были установлены факторы, влияющие на результативность лечения АК. Возраст и манометрический тип заболевания определены авторами научной работы как наиболее значимые предикторы клинического

ответа на проведенное лечение. Метаанализ подтвердил, что более пожилой возраст (средняя разница — 7,9 года; 95 % ДИ: 1,5–14,3) и III тип ахалазии кардии (ОШ — 7,1; 95 % ДИ: 4,1–12,4) взаимосвязаны с выраженностью клинического ответа пациентов. То есть авторы показали, что лучший эффект от лечения был достигнут у пожилых пациентов, а наличие III типа заболевания чаще ассоциировалось с худшим прогнозом и большей частотой рецидивов [63].

Кроме того, во время проведения манометрии пищевода пациентам с жалобами на дисфагию рекомендуется выполнить дополнительный провокационный тест быстрого питья, что позволяет выявить нарушение проходимости пищеводно-желудочного перехода и провести дифференциальный диагноз с ахалазией кардии. Отсутствие полного раскрытия пищеводно-желудочного перехода во время теста быстрого питья может рассматриваться как маркер ахалазии кардии и нарушения проходимости пищеводно-желудочного перехода. Повышение суммарного давления расслабления НПС выше 12 мм рт. ст. подтверждает диагноз ахалазии кардии (чувствительность — 85 %, специфичность > 95 %) [91].

2.5. Иные диагностические исследования

Нет.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Целью лечения пациентов с АК должно быть купирование симптомов заболевания и, следовательно, улучшение качества жизни. Поскольку доказательства использования стандартизированных опросников в клинических условиях ограничены, для оценки успеха лечения следует использовать тщательную клиническую оценку симптомов со стороны пищевода до и после терапии. Наиболее часто в клинической практике применяется шкала выраженности клинических симптомов ахалазии кардии (шкала Eckardt; приведена в Приложении Г1-ГН) [92]. Применение шкалы Eckardt рекомендовано рядом национальных клинических рекомендаций для оценки эффективности проведенного лечения [49, 61, 65, 68, 81, 93]. Однако, несмотря на широкое использование во всех крупных европейских клинических исследованиях [94–96], оценка по шкале Eckardt не была валидизирована и подтверждена в качестве инструмента оценки улучшения симптомов у пациентов с АК [97].

Своевременно начатое лечение может предотвратить прогрессирование до конечной стадии заболевания и возникновение поздних осложнений, таких как аспирация и канцерогенез. Однако данных о естественном течении заболевания, подтверждающих это, недостаточно [81, 95, 98, 99].

Лечение АК может быть медикаментозным, эндоскопическим, направленным на регулирование тонуса и моторики пищевода и кардии с сохранением всех анатомических структур, и хирургическим, при котором пересекаются мышечные волокна пищевода и пищеводно-желудочного перехода или полностью удаляется измененный пищевод с одномоментным формированием искусственного пищевода из желудка или толстой кишки (эзофагопластикой). Доступ для хирургического лечения может быть малоинвазивным — внутрипросветным с использованием гибких эндоскопов, внутриполостным с помощью ригидных эндоскопических инструментов (торако- или лапароскопическим) или робототехники либо традиционным — путем открытых хирургических операций.

3.1. Медикаментозное лечение

• Медикаментозное лечение препаратами, оказывающими расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, не рекомендуется назначать пациентам с ахалазией кардии с целью купирования дисфагии [100, 101].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: недостаточно убедительных доказательств того, что блокаторы кальциевых каналов, нитраты могут эффективно снижать тонус НПС и полностью купировать симптомы ахалазии кардии, что ставит под сомнение целесообразность их постоянного назначения для симптоматического лечения АК при жалобах пациентов на дисфагию [81]. В связи с этим лекарственную терапию применяют при лечении пациентов, ожидающих выполнения эндоскопического или хирургического лечения, и как сопутствующую терапию у больных с ахалазией кардии, сопровождающейся рефрактерной болью в груди [65].

• Пациентам с ахалазией кардии III типа, проявляющейся болью в грудной клетке, рекомендуется назначать препараты, оказывающие расслабляющее действие на гладкую мускулатуру грудного отдела пищевода [99].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарии: больным АК с жалобами на боль в грудной клетке перед оперативным лечением или с сохраняющимися жалобами после лечения назначение препаратов группы блокаторов кальциевых каналов (нифедипин), нитратов (изосорбид динитрат) позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома [102]. Однако при приеме этих препаратов следует учитывать возможность возникновения таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, головная боль, головокружение [65, 103].

В Российской Федерации ахалазия кардии не упомянута в инструкциях по применению этих препаратов, в связи с чем терапия данными

лекарственными средствами относится к категории «вне инструкции», или «off-label». Тем не менее, «учитывая мировой опыт применения препаратов off-label, при формировании нормативной правовой базы для внедрения клинических рекомендаций в организацию оказания медицинской помощи, Минздрав России предусмотрел возможность включения в клинические рекомендации препаратов off-label, имеющих доказанную эффективность. В то же время применение препаратов off-label, не предусмотренных стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями, допускается по решению врачебной комиссии» (<https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primenenie-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>). В соответствии с национальными рекомендациями нифедипин и изосорбид динитрат назначаются в дозе по 5–10 мг за 20–30 мин до приема пищи 3 раза в день [65].

Назначение медикаментозного лечения не должно исключать проведения эндоскопического или хирургического лечения [81].

3.2. Эндоскопическое лечение

3.2.1. Баллонная пневмодилатация кардии

• Ступенчатая нефорсированная баллонная пневмодилатация (БПД) является эффективным и достаточно безопасным методом лечения ахалазии кардии [90, 95, 104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: баллонная пневмодилатация кардии — «золотой стандарт» нехирургического лечения ахалазии [74, 79]. Она выполняется под рентгенологическим или эндоскопическим контролем с целью растяжения мышечных волокон пищеводно-желудочного перехода вплоть до надрыва, в результате чего снижается давление НПС и улучшается пассаж пищи по пищеводу [68]. В России эндоскопическая дилатация кардии выполняется с помощью специально разработанного баллона, надеваемого на дистальный конец гастроинтестинального эндоскопа диаметром 8,5–9,5 мм [106]. Диаметр баллонов для дилатации кардии составляет 30–40 мм, длина — 12–15 см. «Талия» в средней части баллона облегчает его фиксацию в кардии. В настоящее время используется двухслойный баллон (АО «МедСил», г. Мытищи), который может быть заполнен как воздухом (пневмодилатация), так и водой (гидродилатация) для создания более высокого давления. Это необходимо для предупреждения перфорации полого органа — пищевода и/или желудка, так как в случае разрыва баллона, заполненного воздухом, опасность баротравмы значительно больше, чем при гидродилатации. Вода же, практически несжимаемая, при разрыве баллона свободно изольется

без травмирования стенки органа. Таким образом, в одном сеансе возможно выполнение пневмо- и гидродилатации без смены инструмента [107]. За рубежом для дилатации используют баллоны Rigidflex или Witzel, устанавливаемые в кардии и показавшие аналогичные результаты при оценке безопасности, частоты осложнений, эффективности лечения в ближайшем и отдаленном периодах наблюдений [108–110]. Использование баллона, проводимого по каналу эндоскопа, а также бужирование кардии оказалось неэффективным [68]. Также для гидродилатации кардии можно использовать специальные баллоны производства «СООК» или «Boston Scientific» диаметром 30 и 35 мм, длиной 8 см, имеющие два канала: один для проведения направляющей струны, другой — для нагнетания жидкости в баллон.

Стандартный режим эндоскопической баллонной дилатации кардии — курс, включающий в себя в среднем 5 сеансов пневмодилатации при постепенном нефорсированном повышении давления от 160 до 300 мм рт. ст. для предотвращения глубоких надрывов и развития рубцового процесса. Вначале баллон располагается в кардии «талией», а затем широкой частью. Экспозиция — 30–40 секунд. Однако количество сеансов всегда определяется врачом-эндоскопистом персонально для конкретного пациента, так же как и субстрат, заполняющий баллон (воздух или вода). Решение о выполнении гидродилатации принимается при недостаточной эффективности пневмодилатации по клиническим и эндоскопическим критериям, а иногда и по данным контрольного рентгенологического исследования [106].

При лечении пациентов с ахалазией кардии следует помнить, что это состояние обусловлено функциональной, а не органической непроходимостью. Поскольку кардия раскрывается у них так же широко, как у здоровых людей, и при любой стадии заболевания можно пройти эндоскопом в желудок, то не нужно «бужировать» кардию эндоскопом или бужами Savary, в том числе и до бужа диаметром 60 Fr (20 мм). У этой категории больных не следует выполнять дилатацию баллоном диаметром 15–20 мм, а тем более стентирование кардии саморасправляющимися эндопротезами. Следует избегать форсированной пневмодилатации, так как это приводит к глубоким надрывам вплоть до перфорации или к развитию рубцового процесса с формированием рубцовых стриктур пищевода-желудочного перехода. Технические и тактические ошибки могут дискредитировать методику [106].

• Выбор метода лечения ахалазии кардии зависит от индивидуальных особенностей пациента, его предпочтений, возможных побочных эффектов и/или осложнений и опыта медицинского

учреждения. В целом ступенчатые нефорсированные повторные баллонные пневмодилатации, лапароскопическая эзофагокардиомиотомия и пероральная эндоскопическая миотомия равнозначны по эффективности [63, 90, 95, 105].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: в настоящее время существует несколько альтернативных методов хирургического и эндоскопического лечения ахалазии кардии, направленных на расслабление НПС, эффективность которых сопоставима. Эндоскопическая БПД, в отличие от оперативных методик, позволяет сохранить анатомическую целостность структур, обеспечивающих замыкательную функцию кардии, воздействуя на чрезмерно спазмированный сегмент нижней трети пищевода и пищеводно-желудочного перехода, при отсутствии лучевой нагрузки [107]. По данным рандомизированных контролируемых исследований, эффективность БПД составляет 62–90 % [62, 68]. Значительное количество исследований посвящено сравнению лапароскопической эзофагокардиомиотомии и эндоскопической БПД в лечении ахалазии кардии. Наиболее крупным из них является Европейское мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. Его выводом стало заключение о сопоставимой эффективности (около 90 %) БПД (особенно при проведении нескольких процедур) и лапароскопической эзофагокардиомиотомии, различия не достигли статистической значимости [90].

В 2019 г. F. Ponds et al. в крупном рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ) и БПД кардии. Наблюдение за 126 больными продолжалось в течение 2 лет. Успешным лечение признавалось в случае снижения оценки по шкале Eckardt ≤ 3 , отсутствия серьезных осложнений и необходимости повторного лечения. Результаты ПОЭМ оказались успешными у 92 % пациентов, тогда как БПД кардии привела к стойкому излечению лишь у 54 % больных. Послеоперационный рефлюкс-эзофагит после ПОЭМ диагностирован у 41 % пациентов, после БПД кардии — у 7 %. Такую низкую эффективность баллонной дилатации кардии можно объяснить дизайном исследования: пневмодилатация была ограничена всего 1 или 2 сеансами с помощью 30–35 мм баллонов. Поэтому был проведен анализ использования дополнительной пневмодилатации у 14 пациентов баллонами 40 мм, и успех достигнут в 76 % [95].

Ретроспективное исследование, проведенное в 2017 г. в Китае, включало 32 пациента, перенесших ПОЭМ, и 40 пациентов, перенесших БПД [111]. При краткосрочном наблюдении аналогичные улучшения были отмечены при манометрии и эзофагографии. Пациенты находились

под наблюдением в течение 36 мес. При БПД эффективность через 3 мес. составила 95 %, а через 36 мес. — 60 %. Для ПОЭМ эффективность через 3 мес. составила 96 %, а через 36 мес. — 93 %. Однако при анализе подгрупп по типам АК статистически значимая эффективность была выше при ПОЭМ по сравнению с БПД только для пациентов с АК III типа.

Ретроспективный обзор данных 200 пациентов с АК обнаружил, что через 2 мес. после лечения при сравнении эффективности 3 процедур (ПОЭМ, БПД и лапароскопической эзофагокардиомиотомии) по данным эзофагографии или манометрии пищевода высокого разрешения, не было существенной разницы [112].

Недавние исследования, результаты которых изложены в систематическом обзоре с метаанализом [113], продемонстрировали, что эффективность ПОЭМ в ближайшем послеоперационном периоде составляет более 90 % [114–117], а в отдаленном периоде через 12, 24 и 36 мес. — 92,9, 90,6 и 88,4 % соответственно [118]. Что касается побочных эффектов, то при сравнении ПОЭМ с традиционными методами лечения частота их составила 3,6 % после ПОЭМ, 4,9 % — после лапароскопической эзофагокардиомиотомии и 3,1 % — при БПД кардии [119].

3.2.2. Пероральная эндоскопическая миотомия

Пероральная эндоскопическая миотомия была разработана в качестве эндоскопического метода лечения, который является эффективным и малоинвазивным [120]. Последовательность операции при ПОЭМ следующая: на расстоянии 12–13 см от кардиоэзофагеального перехода выполняется иницирующий продольный разрез слизистой оболочки длиной около 2 см, достаточный для проведения в подслизистый слой дистального конца эндоскопа с прозрачным колпачком. На втором этапе производится рассечение волокон подслизистого слоя пищевода, пищеводно-желудочного перехода и далее желудка на протяжении около 3 см. Следующим этапом выполняется миотомия длиной 7–13 см или более (при III типе АК длина мышечного разреза зависит от проксимального уровня спастического поражения пищевода). Последним этапом выполняется герметичное ушивание разреза слизистой оболочки гемостатическими клипсами.

• Всем пациентам с АК при проведении ПОЭМ рекомендуется выполнить рассечение мышечного слоя желудка в длину не менее 2–3 см, что оптимально для достижения целевых показателей операции [95].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: протяженность желудочной части миотомии сходна в большинстве РКИ и фактически повторяет таковую при открытой или лапароскопической эзофагокардиомиотомии. При этом увеличение разреза более чем

на 2–3 см не улучшает целевых показателей операции [121]. При этом мышечный слой в желудке пересекается на всю глубину (сохраняя неповрежденную слизистую оболочку над ним), тогда как в пищеводе чаще всего рассекается внутренний — циркулярный слой [122].

• Всем пациентам с АК рекомендуется осуществлять ПОЭМ на фоне инсуффляции углекислого газа, но не воздуха, с целью минимизации осложнений [123].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: в крупном ретроспективном когортном исследовании проводился анализ частоты возникновения осложнений после ПОЭМ. Авторами сообщалось об очень высокой частоте серьезных осложнений, связанных с газом (27,8 %), особенно в течение первого года, когда во время ПОЭМ использовалась инсуффляция комнатного воздуха [123]. Частота осложнений снизилась до 1,9 % после введения инсуффляции CO₂ и стабилизировалась через 3,5 года на уровне около 1 %. Углекислый газ стерилен, не поддерживает горения и быстро всасывается из закрытых полостей в связи с высоким сродством с гемоглобином крови.

• Всем пациентам с АК при проведении ПОЭМ рекомендуется назначение антибиотикопрофилактики с целью исключения инфекционных осложнений, причем сроки, объем и продолжительность должны регулироваться протоколами, принятыми в клинике для «чистых» хирургических вмешательств [124].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: существуют многочисленные исследования, указывающие на необходимость проведения антибиотикопрофилактики на периоперационном этапе пациентам с АК при назначении ПОЭМ. Применяются различные схемы, например однократное введение дозы антибиотиков за 1 час до анестезии [125]. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в Китае, было выявлено снижение потребности в послеоперационных антибиотиках в группе пациентов, получавших предоперационную антибиотикопрофилактику, при этом разницы в количестве задокументированных инфекционных осложнений между обеими группами обнаружено не было [124]. Исследование Y. Zhai et al. [126] не выявило дополнительной клинической пользы от предоперационного введения антибиотиков по сравнению с группой пациентов, которым назначали антибиотики только послеоперационно для профилактики инфекционных осложнений после ПОЭМ. Все исследователи сходятся в едином мнении, что антибиотикопрофилактика необходима, так как у пациентов, перенесших ПОЭМ, могут выявляться значительные воспалительные реакции и вероятно микробная

транслокация, что подтверждено соответствующим исследованием [127].

• ПОЭМ более высокоэффективна в краткосрочной и долгосрочной перспективе в сравнении с БПД кардии [95, 118].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: по данным метаанализа, включающего 66 научных работ, клинический успех проведенного лечения методом ПОЭМ был выше, чем при БПД, через 12, 24 и 36 мес. наблюдения (92,9 % vs. 76,9 %, $p = 0,001$; 90,6 % vs. 74,8 %, $p = 0,004$; 88,4 % vs. 72,2 %, $p = 0,006$, соответственно). Причем результаты ПОЭМ статистически значимо превосходили результаты БПД при ахалазии I, II и III типов (92,7 % vs. 61 %, $p = 0,01$; 92,3 % vs. 80,3 %, $p = 0,01$; 92,3 % vs. 41,9 %, $p = 0,01$, соответственно). Также и суммарные показатели клинического успеха через 12 и 24 мес. были значительно выше при применении ПОЭМ (8,97; $p = 0,001$ и 5,64; $p = 0,006$). Таким образом, по результатам проведенного метаанализа был сделан вывод, что ПОЭМ более эффективна, чем БПД кардии, при лечении пациентов с ахалазией как при краткосрочном, так и долгосрочном наблюдениях [118].

Эффективность ПОЭМ и БПД кардии в лечении различных типов ахалазии кардии изучалась еще в одном сравнительном исследовании. Авторами установлено, что имеется значительная разница во времени до появления рецидива симптомов между группами ПОЭМ и БПД ($p = 0,002$). При 24-месячном наблюдении показатели клинического успеха ПОЭМ и БПД составили 91,8 и 68,0 % соответственно. Коэффициент риска рецидива симптомов составил 6,54 для БПД по сравнению с ПОЭМ (95% ДИ: 2,12–20,22; $p = 0,001$). При этом показатели клинического успеха ПОЭМ были значительно выше, чем у пациентов после БПД, при всех типах АК (тип I: 92,0 % vs. 51,1 %, $p = 0,004$; тип II: 92,3 % vs. 59,8 %, $p = 0,007$; тип III: 91,7 % vs. 55,6 %, $p = 0,051$) [129].

Следует отметить, что при БПД кардии частота рецидивов клинических симптомов выше, чем при ПОЭМ, что приводит к более высокой частоте проведения повторного лечения. Значительно более высокие показатели повторных вмешательств были отмечены в многоцентровом РКИ (БПД — 46 %, ПОЭМ — 8 %) [95] и работе исследователей из Кореи (БПД — 45,2 %, ПОЭМ — 7,8 %) [129].

• Гастроэзофагеальный рефлюкс в качестве нежелательного явления после ПОЭМ встречается чаще, чем после БПД [118].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: группа исследователей провела метаанализ, посвященный сравнению эффективности лечения АК методами ПОЭМ и БПД

кардии. При анализе когортных исследований не было отмечено достоверной разницы по распространенности проявлений гастро-эзофагеального рефлюкса в обширных группах пациентов, перенесших данные вмешательства, как по клинической картине (19 (13,7–25,8) % при ПОЭМ vs. 17,8 (12,7–24,4) % при БПД, $p = 0,78$), так и по данным эндоскопии (27,5 (17,5–40,3) % при ПОЭМ vs. 14,1 (5,7–30,8) % при БПД, $p = 0,15$) и pH-мониторирования (48,6 (31,6–66) % при ПОЭМ vs. 41,3 (22,8–62,6) % при БПД, $p = 0,61$). Тем не менее при анализе контролируемых исследований был доказан достоверно более высокий общий риск развития рефлюкс-эзофагита при ПОЭМ по сравнению с БПД кардии как по наличию симптомов: 2,95 (95 % ДИ: 1,46–5,95; $p = 0,02$), так и по результатам эндоскопии: 6,98 (95 % ДИ: 2,41–20,22; $p = 0,001$) [118].

При ретроспективном анализе историй болезни пациентов, перенесших ПОЭМ, при 2-летнем наблюдении эрозивный рефлюкс-эзофагит степени А–В по Лос-Анджелесской классификации наблюдался у 37,5 % больных. Стоит заметить, что симптомы легко контролировались назначением ингибиторов протонной помпы у всех пациентов [130].

По данным российских авторов, среди 100 пациентов с АК после проведения ПОЭМ в период наблюдения от 1 до 5 лет эрозивный рефлюкс-эзофагит был диагностирован у 24,24 % пациентов. Среди них степени А по Лос-Анджелесской классификации у 15,2 % больных, В — у 7,1 %, С — у 2,02 %. В своей работе авторы отметили особенность клинического течения постоперационного периода у части пациентов. Среди 24 больных с рефлюкс-эзофагитом 12 не предъявляли жалоб на изжогу или других характерных жалоб. После назначения антисекреторной терапии наступила эндоскопическая ремиссия. Бессимптомное течение постоперационного рефлюкс-эзофагита еще раз подчеркивает необходимость динамического наблюдения за пациентами после проведенной ПОЭМ [131].

3.2.3. Инъекция ботулинического токсина

Внутрисфинктерная инъекция ботулинического токсина (БТ) при ахалазии впервые предложена и выполнена Р.Ж. Pasricha et al. в 1994 г. [132]. Принцип метода основан на том, что ботулинический токсин А, используемый для лечения АК, блокирует высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний в синаптическую щель, что приводит к временному расслаблению мышечных волокон НПС.

• Эндоскопическую внутрисфинктерную инъекцию ботулинического токсина рекомендуется выполнять пациентам с ахалазией кардии в качестве эффективной и безопасной терапии только

для временного облегчения симптомов заболевания [133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: показания к применению инъекции БТ как эффективного и безопасного средства для временного облегчения симптомов АК отражены в ряде клинических рекомендаций [49, 81, 93].

К возможным осложнениям введения БТ относят перфорацию пищевода или воспалительный медиастинит [135], боль в грудной клетке (4,3 %) или изжогу (0,7 %) [136], но, несмотря на это, инъекция БТ считается сравнительно безопасным лечением из-за низкой вероятности осложнений [49].

В ряде клинических исследований показано, что по сравнению с плацебо инъекция БТ в область НПС уменьшает симптомы АК (дисфагия, срыгивание и боль в груди), снижает давление в НПС и улучшает опорожнение пищевода по сравнению с инъекцией плацебо [137, 138].

В систематическом обзоре с метаанализом по результатам обобщения данных 9 исследований, включавших 315 пациентов с АК, облегчение симптомов или улучшение состояния после инъекции БТ было отмечено у 78,7 % больных при их повторном обследовании через 1 мес. после процедуры. Однако в последующие месяцы эффективность терапии снижается и составляет 70 % через 3 мес. наблюдения, 53,3 % — через 6 мес. и 40,6 % через 12 месяцев и более. В связи с этим часть пациентов нуждалась в проведении различных дополнительных методов лечения. Повторная инъекция БТ потребовалась 46,6 % пациентов, 3,8 % были направлены на выполнение БПД и 3,2 % — на хирургическую миотомию [139].

В рандомизированных клинических исследованиях сравнивалась эффективность эндоскопической внутрисфинктерной инъекции БТ и БПД [133, 134]. Данные метаанализа, включающего 5 РКИ, свидетельствуют, что инъекции БТ достоверно приводят к снижению давления в НПС, купируют клиническую симптоматику и явления застоя в пищеводе в краткосрочной перспективе. Не было выявлено существенной разницы между БПД и инъекцией БТ в достижении ремиссии в течение 4 нед. после первоначального вмешательства (коэффициент риска ремиссии составил 1,11; 95% ДИ: 0,97–1,27). Также не было выявлено существенной разницы в среднем давлении НПС между группами лечения: средневзвешенная разница для группы с проведенной БПД составила –0,77 (95% ДИ: –2,44 –0,91; $p = 0,37$). При динамическом наблюдении отмечался рецидив симптомов, причем в большей степени в группе пациентов с инъекцией БТ. Через 6 мес. у 46 из 57 пациентов группы БПД была ремиссия, тогда как в группе

с инъекцией БТ только у 29 из 56, что дает коэффициент риска ремиссии уже 1,57 (95% ДИ: 1,19–2,08; $p = 0,0015$). С течением времени разрыв в группах увеличивается: через 12 мес. у 55 из 75 участников из группы БПД была ремиссия, тогда как у участников с инъекцией БТ только у 27 из 72 человек (коэффициент риска ремиссии 1,88; 95% ДИ: 1,35–2,61; $p = 0,0002$). Но, стоит упомянуть, что у участников, получавших инъекции БТ, серьезных неблагоприятных исходов не наблюдалось, в то время как в группе БПД отмечено тяжелое осложнение в виде перфорации стенки в трех случаях. Таким образом, в результате сравнительного анализа авторами был сделан вывод, что оба данных метода одинаково эффективны в краткосрочной перспективе, в то время как применение БПД более надежно в долгосрочной перспективе (более 6 мес.) [133].

Спорным остается вопрос о влиянии повторных инъекций БТ на эффективность и безопасность при последующем лечении методом миотомии. Существует мнение, что многократные инъекции могут вызвать хроническую воспалительную фиброзную реакцию в стенке пищевода, приводящую к облитерации мышечно-подслизистого слоя, что может увеличить риск перфорации во время последующего хирургического лечения [64]. Данные о потенциальном вреде введения БТ перед хирургическими и эндоскопическими миотомиями противоречивы, и возможно, что неопределенность относительно негативных последствий предыдущего применения препарата связана с тем фактом, что данные получены из наблюдательных исследований, которые включали небольшое число пациентов и ограниченные сроки наблюдения [68].

• Эндоскопическую внутрисфинктерную инъекцию БТ рекомендуется назначать пациентам с АК, которым по тяжести сопутствующей патологии не может быть выполнено более инвазивное и эффективное лечение с целью временного облегчения симптомов [49, 65, 81].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: согласно Сеульскому консенсусу и рекомендациям Американского Колледжа гастроэнтерологии по лечению АК инъекции БТ рекомендуется проводить пациентам с АК, общее состояние которых не позволяет провести эндоскопическое или хирургическое лечение [49, 68]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации подчеркивается, что чаще речь идет о лицах старшей возрастной группы с наличием тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, а также при наличии S-образного пищевода [65]. С учетом существенной технической простоты выполнения инъекции БТ, малого времени, затрачиваемого на данную процедуру, минимального количества осложнений (обычно связанного

с индивидуальной непереносимостью препаратов БТ), данную процедуру можно рекомендовать пациентам, находящимся в декомпенсации по сопутствующей (терапевтической или хирургической) патологии [81]. Следует также отметить, что до настоящего времени в Российской Федерации препарат ботулинического токсина А «Диспорт» не зарегистрирован в качестве средства для применения в гастроэнтерологии, его разрешено использовать лишь в неврологии и косметологии, в связи с чем терапия данным лекарственным средством относится к категории применения «вне инструкции» («off-label»). Тем не менее «учитывая мировой опыт применения препаратов off-label, при формировании нормативной правовой базы для внедрения клинических рекомендаций в организацию оказания медицинской помощи Минздрав России предусмотрел возможность включения в клинические рекомендации препаратов off-label, имеющих доказанную эффективность. В то же время применение препаратов off-label, не предусмотренных стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями, допускается по решению врачебной комиссии» (<https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primenenie-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>).

3.3. Хирургическое лечение

• Показанием к хирургическому лечению больных ахалазией кардии является, главным образом, неэффективность баллонной кардиодилатации [98, 141].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству являются невозможность либо неэффективность баллонной кардиодилатации (симптом «резиновой кардии»), быстрый рецидив симптоматики после кардиодилатации, неэффективность медикаментозного лечения или введения препаратов ботулотоксина типа А, рецидив после ранее выполненной эзофагокардиомиотомии [141], а также тяжесть проявлений заболевания и нарушение качества жизни, риск осложнений и (или) их последствия при IV стадии заболевания (мегаэзофагус) [98].

• Лапароскопический вариант выполнения эзофагокардиомиотомии признан «золотым стандартом» данного вмешательства [142].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: стандартом хирургического лечения ахалазии кардии является лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, в основе которой лежит рассечение мышечного слоя пищевода по передней стенке органа с переходом на переднюю стенку желудка в зоне кардии [143]. Следствием вмешательства является снижение

тонуса кардии и устранение дисфагии с эффективностью 80–90 % [144].

• Целесообразность выполнения лапароскопической эзофагокардиомиотомии при ахалазии кардии в качестве метода лечения первой линии дискуссионна [145].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии: сдержанное отношение к использованию лапароскопической эзофагокардиомиотомии в качестве начального метода лечения ахалазии кардии обусловлено высокой эффективностью более щадящих способов лечения, в первую очередь баллонной кардиодилатации.

• Продемонстрированная эффективность робот-ассистированной технологии при выполнении миотомии должна быть, тем не менее, подтверждена дополнительными рандомизированными клиническими испытаниями [140, 141].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: использование роботизированной хирургической системы в лечении больных ахалазией кардии безопасно и удобно для хирурга за счет улучшения визуализации тканей и повышения точности диссекции. Метод является эффективной альтернативой другим малоинвазивным подходам и может стать процедурой выбора, особенно при снижении затрат. Для оценки долгосрочных функциональных результатов необходимо проведение рандомизированных клинических исследований [148].

• Влияние нехирургических методов лечения ахалазии кардии на безопасность и эффективность лапароскопической эзофагокардиомиотомии противоречиво [149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии: увеличение риска интра- и послеоперационных осложнений, а также недостаточная эффективность лапароскопической эзофагокардиомиотомии после ранее выполнявшейся баллонной кардиодилатации или введения ботулотоксина типа А спорны. В ряде работ указывается на повышение частоты перфораций пищевода в этих группах пациентов.

• Основные результаты выполнения ПОЭМ и лапароскопической эзофагокардиомиотомии сопоставимы. ПОЭМ демонстрирует более низкую частоту серьезных осложнений, но более высокую встречаемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [142–144].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: большинство современных исследований не выявили существенной разницы между ПОЭМ и лапароскопической эзофагокардиомиотомией в отношении времени вмешательства, оценки послеоперационной боли и потребности в обезболивающих, а также частоте

осложнений при значительном сокращении сроков госпитализации. Результаты лечения симптоматического гастроэзофагеального рефлюкса после данных хирургических процедур продемонстрировали тенденцию к значительному снижению в пользу лапароскопической эзофагокардиомиотомии по сравнению с ПОЭМ. Тем не менее необходимы будущие исследования для изучения долгосрочного воздействия ПОЭМ на кислотный рефлюкс [147].

• ПОЭМ у больных АК в сравнении с лапароскопической эзофагокардиомиотомией сокращает сроки госпитализации и снижает потребность в анальгетиках [145].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарии: несмотря на активное внедрение методики ПОЭМ, продемонстрировавшей хорошие результаты при разрешении дисфагии у больных АК, сохраняется потребность в проведении дальнейших исследований для сравнительного анализа этого метода лечения и текущего стандарта хирургической помощи — лапароскопической эзофагокардиомиотомии.

• У пациентов с неосложненной АК трансабдоминальная эзофагомиотомия в сочетании с фундопликацией эффективно восстанавливает функцию глотания и снимает дисфагию, не вызывая гастроэзофагеального рефлюкса [146].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарии: большинство хирургов предпочитает дополнять рассечение мышц пищевода антирефлюксным вмешательством, хотя роль фундопликации при эзофагокардиомиотомии, а также технология ее выполнения продолжают обсуждаться.

• Частота симптомов гастроэзофагеального рефлюкса при эзофагомиотомии без фундопликации составляет 31,5 %, при дополнении эзофагомиотомии антирефлюксной операцией — 8,8 % [139].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: роль фундопликации при миотомии остается спорной, хотя большинство хирургов предпочитает дополнять рассечение мышц пищевода антирефлюксным вмешательством. Антирефлюксная процедура позволяет снизить частоту изжоги, эзофагита и пептической стриктуры в послеоперационном периоде. В качестве одного из аргументов противников фундопликации выступает наличие сопутствующей аперистальтики пищевода, при которой фундопликация сама по себе может быть причиной развития дисфагии. Для профилактики этого осложнения используют различные варианты «неполной» фундопликации (типa Toupet или Dor) [148].

• Нет статистически значимой разницы в отдаленных результатах между группами пациентов,

перенесших изолированную миотомию и миотомию в сочетании с фундопликацией [149].

Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: в литературе по данной теме не хватает высококачественных исследований, для подтверждения этого вывода необходимо провести дальнейшее исследование с помощью крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих различные методы лечения.

• Терминальная, IV стадия заболевания (мегаэзофагус) развивается у 10–15 % пациентов, страдающих АК. Субтотальная резекция пищевода (эзофагэктомия) в этом случае обычно является методом выбора, хотя и сопровождается более высокой частотой развития осложнений [68, 99].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: в качестве базовых показаний к субтотальному удалению пищевода с последующей эзофагопластикой у пациентов с ахалазией кардии выделяют значимое расширение просвета пищевода с его удлинением и S-образной деформацией, а также неэффективную (либо полностью отсутствующую) моторику, приводящие к стойкому нарушению эвакуации пищи в желудок. Эти обстоятельства ставят под сомнение действенность как баллонных кардиодилатаций, так и изолированного хирургического вмешательства в зоне нижнего пищеводного сфинктера. Основанием для удаления пищевода, кроме того, являются сопутствующий застойный эрозивно-язвенный эзофагит с угрозой кровотечения, аспирационные осложнения, а также возрастающий риск развития плоскоклеточного рака пищевода на фоне дисплазии слизистой. Тем не менее ряд авторов полагает, что эзофагэктомия показана лишь при безуспешности органосохраняющих вмешательств [151, 152].

• Осложнения при эзофагэктомии у пациентов с терминальной стадией АК развиваются в 19–50 % случаев, летальные исходы отмечаются в 0–3,8 % случаев [150].

Уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: применение малоинвазивных (в первую очередь торакоскопических) доступов в хирургическом лечении терминальной стадии ахалазии кардии в сочетании с другими элементами программы ускоренного выздоровления (fast track surgery) сопровождается меньшим хирургическим стресс-ответом и уменьшением выраженности болевого синдрома [139], хотя и имеет ряд технических ограничений [128]. Использование данной программы способствует сокращению длительности послеоперационного наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также продолжительности стационарного лечения за счет достоверного

снижения частоты развития послеоперационных осложнений и летальности.

• У большинства пациентов с терминальной стадией АК миотомия позволяет избежать эзофагэктомии, повторное вмешательство требуется в 16 % случаев [151].

Уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарии: по данным рекомендаций ISDE (Международного общества по болезням пищевода), опубликованным в 2018 году, высокое предоперационное давление НПС оказывает благоприятное влияние на исход эзофагокардиомиотомии, в то время как IV стадия (сигмовидный пищевод) являются фактором неблагоприятного прогноза [61]. Принадлежность пациента к старшей возрастной группе и длительность симптоматики также ухудшают результаты органосохраняющего вмешательства при S-образной деформации пищевода.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Вопросы медицинской реабилитации, а также санаторно-курортного лечения пациентов с АК не разработаны. При решении указанных вопросов следует руководствоваться Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1029н от 28.09.2020 «Об утверждении перечней показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения».

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Вопросы профилактики и диспансерного наблюдения пациентов с АК не разработаны.

6. Организация оказания медицинской помощи

При подозрении на наличие у пациента АК врачи-терапевты, участковые врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию, имеющую в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. Врач-гастроэнтеролог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), организует

выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза (обязательное проведение ЭГДС, рентгенологического исследования пищевода с бариевой взвесью по методике хронометрированной контрастной рентгенографии, манометрии пищевода (при возможности — высокого разрешения)). После подтверждения диагноза АК пациента рекомендуется направить в специализированный хирургический стационар для определения дальнейшей тактики лечения.

Обследование и лечение больных АК проводится амбулаторно или в условиях дневного стационара.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Ахалазия кардии связана с повышенным риском развития рака пищевода. В проведенном систематическом обзоре и метаанализе по данным историй болезней 11 978 больных АК установлено, что распространенность плоскоклеточного рака пищевода и аденокарциномы составила 26 случаев (95% ДИ: 18–39) и 4 случая (95% ДИ: 3–6) на 1000 пациентов с АК соответственно. Абсолютное увеличение риска плоскоклеточного рака составило 308,1, а аденокарциномы — 18,03 случая на 100 000 пациентов в год. Кроме того, повышенный риск развития аденокарциномы у пациентов с АК предполагает проведение фундопликации после миотомии, чтобы минимизировать вероятность развития гастроэзофагеального рефлюкса и пищевода Баррета, известного фактора риска развития аденокарциномы. Вопрос о необходимости проведения рутинного эндоскопического наблюдения за пациентами с АК остается спорным [68, 153].

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Проведена эзофагогастродуоденоскопия	A	1
Проведено рентгенологическое исследование с бариевой взвесью по методике хронометрированной контрастной рентгенографии	A	1
Проведена манометрия пищевода	A	1
Выполнено эндоскопическое или хирургическое лечение	A	1
Проведено медикаментозное лечение	C	4

Приложение А2.

Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ахалазии кардии, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гастроэнтерологи;
- 2) врачи общей практики (семейные врачи);
- 3) врачи-терапевты;
- 4) врачи функциональной диагностики;
- 5) врачи-рентгенологи;
- 6) врачи-эндоскописты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Ограничение применения рекомендаций

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по наиболее спорным вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

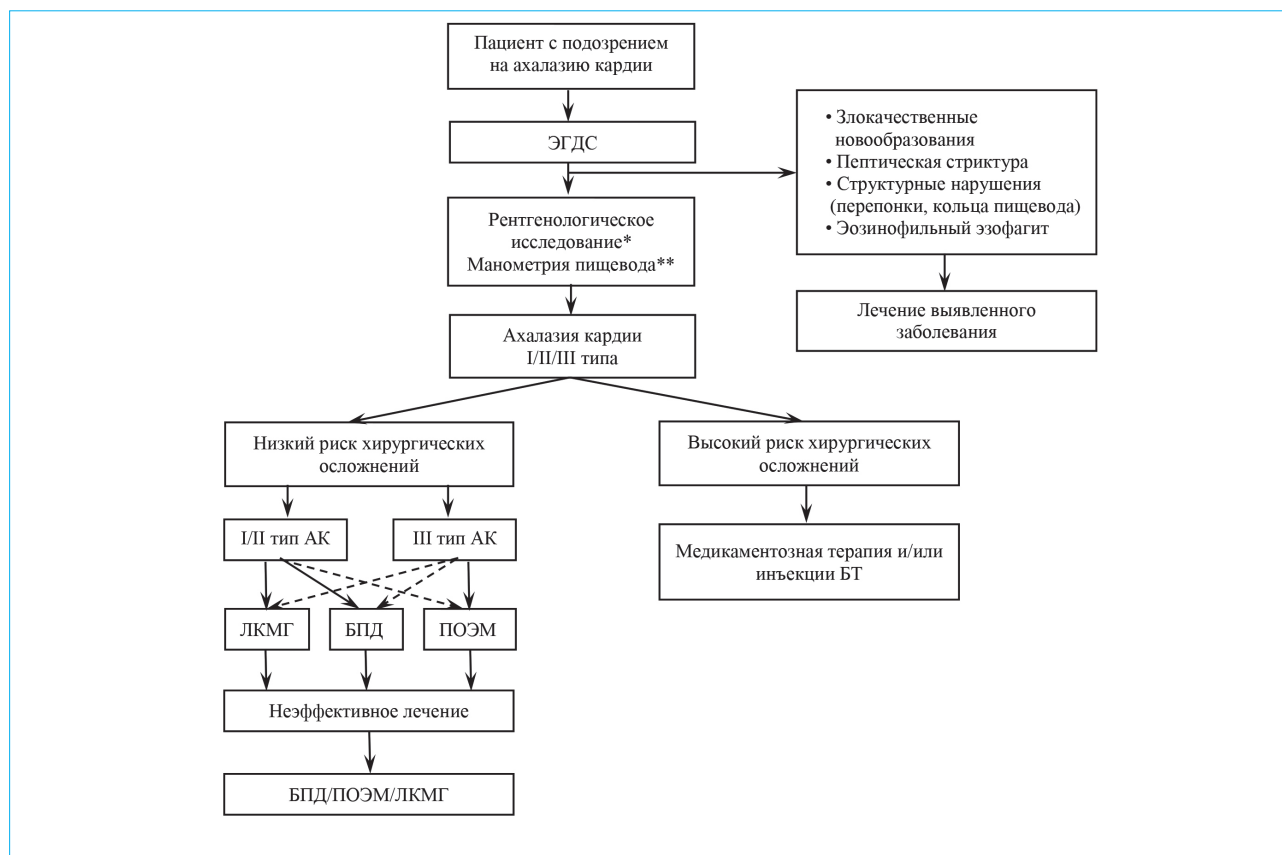
Приложение А3.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 906н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 203н от 10.05.2017 «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1029н от 28.09.2020 «Об утверждении перечней показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения».
4. Федеральный Закон Российской Федерации № 326-ФЗ от 29.11.2010 (ред. от 19.12.2022 № 519-ФЗ) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Примечание: ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; АК — ахалазия кардии; ЛКМГ — лапароскопическая кардиомиотомия по Геллеру; БПД — баллонная пневмодилатация; ПОЭМ — пероральная эндоскопическая миотомия; БТ — ботулинический токсин; * — по методике хронометрированной контрастной рентгенографии; ** — манометрия пищевода высокого разрешения — «золотой стандарт» диагностики ахалазии с классификацией по типам ахалазии.

Приложение В.

Информация для пациентов

Ахалазия кардии — это хроническое прогрессирующее заболевание, проявляющееся жалобами на прогрессирующее затруднение прохождения твердой и жидкой пищи по пищеводу, регургитацией (срыгиванием съеденной пищи, симптомом «мокрой подушки» по утрам), болью за грудиной. Ахалазию кардии диагностируют с равной частотой у мужчин и у женщин, возрастная группа заболевших — от 25 до 60 лет, причем с возрастом заболеваемость возрастает.

Этиология и патогенез ахалазии кардии до конца не изучены. В качестве основных механизмов развития заболевания предложены следующие гипотезы: генетическая предрасположенность, воздействие вирусных инфекций и идиопатические аутоиммунные триггеры.

При подозрении на ахалазию кардии пациенту проводится комплексное обследование, направленное на исключение онкологического процесса, заболеваний, имеющих сходную клиническую картину: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца, эзофагоспазм. В обязательном порядке пациенту рекомендовано выполнить эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование пищевода с бариевой взвесью по методике хронометрированной контрастной рентгенографии, манометрию пищевода (предпочтительно высокого разрешения).

При подтверждении диагноза и определении типа ахалазии кардии пациенту рекомендуется направить в специализированный хирургический стационар для определения дальнейшей тактики лечения. Ввиду того что ахалазия кардии — это хроническое прогрессирующее заболевание, пациенту следует объяснить необходимость обязательного проведения лечения с целью исключения развития тяжелых форм заболевания и осложнений.

В случае когда общее состояние пациента не позволяет выполнить эндоскопическое или хирургическое лечение, следует рассмотреть вопрос о назначении медикаментозного лечения для облегчения симптомов.

Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Таблица 4. Шкала выраженности клинических симптомов ахалазии кардии (шкала Eckardt)

Симптом				
Баллы	Потеря массы тела	Дисфагия	Боль за грудиной	Регургитация
0	Нет	Нет	Нет	Нет
1	< 5 кг	Эпизодически	Эпизодически	Эпизодически
2	5–10 кг	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
3	> 10 кг	При каждом приеме пищи	При каждом приеме пищи	При каждом приеме пищи

В основе шкалы Eckardt лежит оценка основных клинических проявлений ахалазии кардии — потери массы тела, дисфагии, боли за грудиной, регургитации.

Максимально пациент может набрать 12 баллов, что расценивается как отрицательный результат. Баллы от 0 до 3 присваивают в случае, если симптомы никогда не беспокоят пациента, возникают эпизодически, ежедневно или при каждом приеме пищи соответственно. Баллы от 0 до 3 также присваивают в соответствии со степенью потери веса у больного (табл. 4).

Далее определяют следующее соответствие оценки симптомов (набранных баллов) и клинической стадии ахалазии:

- 0–1 балл — 0-я стадия;
- 2–3 балла — I стадия;
- 4–6 баллов — II стадия;
- > 6 баллов — III стадия.

После лечения пациента проводят повторную оценку клинических симптомов. Соответствие 0–I стадии заболевания указывает на достижение клинической ремиссии. Лечение признается неэффективным, если по оценке клинических симптомов ахалазия кардии соответствует II и III стадиям заболевания [92].

Литература / References

1. Ates M.F., Vaezi F. The pathogenesis and management of achalasia: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2015;9(4):449–63. DOI: 10.5009/gnl14446
2. Campo S.M., Zullo A., Scandavini C.M., Frezza B., Cerro P., Balducci G. Pseudoachalasia: A peculiar case report and review of the literature. *World J Gastrointest Endosc*. 2013;5(9):450–4. DOI: 10.4253/wjge.v5.i9.450
3. de Oliveira R.B., Rezende Filho J., Dantas R.O., Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(7):1119–24.
4. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф. Хирургия пищевода. Современные достижения реконструктивной хирургии: Сб. научных трудов. М., 1988:34–7. [Vantsyan E.N., Chernousov A.F. Esophageal surgery. Modern advances in reconstructive surgery: Abstracts. Moscow, 1988:34–7. (In Russ.)].
5. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. [Chernousov A.F., Bogopolsky P.M., Kurbanov F.S. Esophageal surgery. Manual for physicians. Moscow: Meditsina Publ., 2000. (In Russ.)].
6. Сакс Ф.Ф. Функциональная морфология пищевода. М., 1987:121–64. [Saks F.F. Functional esophageal morphology. Moscow: Meditsina Publ., 1987:121–64. (In Russ.)].
7. Иорданская Н.И. Изменения экстра- и интрамуральной нервной системы при кардиоспазме. *Казанский медицинский журнал*. 1961;1:49–51. [Iordanskaya N.I. Changes of extra- and intramural nervous system at cardiospasm. *Kazan Medical Journal*. 1961;1:49–51. (In Russ.)].
8. Adams C.W., Marples E.A., Trounce J.R. Achalasia of the cardia and Hirschsprung's disease. The amount and distribution of cholinesterases. *Clin Sci*. 1960;19:473–81.

9. Зиверт К.Н. Спазм и стеноз кардии. Труды 26-го Всесоюзного съезда хирургов. М., 1962:182–6. [Zievert K.N. Spasm and stenosis of cardia. *Abstracts of the 26th All-Union Congress of Surgeons*. Moscow, 1962:182–6. (In Russ.)].
10. Воронцова Н.И. Изменения вегетативной нервной системы при функциональных заболеваниях пищевода. *Клиническая медицина*. 1966;2:33–4. [Vorontsova N.I. Changes of autonomous nervous system at functional esophageal diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1966;2:33–4. (In Russ.)].
11. Savarino E., Bhatia S., Roman S., Sifrim D., Tack J., Thompson S.K., et al. Achalasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):28. DOI: 10.1038/s41572-022-00356-8
12. Romero-Hernández F., Furuzawa-Carballeda J., Hernández-Molina G., Alejandro-Medrano E., Nuñez-Álvarez C.A., Hernández-Ramírez D.F., et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):203–8. DOI: 10.1111/jgh.13839
13. Lee J.Y., Kim N., Kim S.E., Choi Y.J., Kang K.K., Oh D.H., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 3 subtypes of achalasia according to the Chicago classification in a tertiary institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(4):485–94. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.485
14. Furuzawa-Carballeda J., Torres-Landa S., Valdovinos M.A., Coss-Adame E., Martín Del Campo L.A., Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7892–907. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7892
15. Schlottmann F., Neto R.M.L., Herbella F.A.M., Patti M.G. Esophageal achalasia: Pathophysiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation. *Am Surg*. 2018;84(4):467–72.
16. Boeckxstaens G.E., Zaninotto G., Richter J.E. Achalasia. *Lancet*. 2014;383(9911):83–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0
17. Ghoshal U.C., Daschakraborty S.B., Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3050–7. DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3050
18. Patel D.A., Kim H.P., Zifodya J.S., Vaezi M.F. Idiopathic (primary) achalasia: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):89. DOI: 10.1186/s13023-015-0302-1
19. Mearin F., García-González M.A., Strunk M., Zárate N., Malagelada J.R., Lanas A. Association between achalasia and nitric oxide synthase gene polymorphisms. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):1979–84. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00762.x
20. Vigo A.G., Martínez A., de la Concha E.G., Urcelay E., de León A.R. Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: No evidence in a large case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1326–7. DOI: 10.1038/ajg.2009.72
21. Ghisa M., Laserra G., Marabotto E., Ziola S., Tolone S., de Bortoli N., et al. Achalasia and obstructive motor disorders are not uncommon in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(8):1554–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.056
22. Nelson M., Zhang X., Genta R.M., Turner K., Podgietz E., Paris S., et al. Lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia exhibits profound mast cell degranulation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(5):e14055. DOI: 10.1111/nmo.14055
23. Cools-Lartigue J., Chang S.-Y., Mckendry K., Mayrand S., Marcus V., Fried G.M., et al. Pattern of esophageal eosinophilic infiltration in patients with achalasia and response to Heller myotomy and Dor fundoplication. *Dis Esophagus*. 2013;26(8):766–75. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01385.x
24. Schizas D., Syllaios A., Vailas M., Sotiropoulou M., Triantafyllou T., Tsapralis D., et al. Eosinophilic esophagitis and achalasia: Two distinct nosologic entities or a possible etiopathogenic association? *Dig Dis*. 2021;39(6):553–60. DOI: 10.1159/000515520
25. de Moura E.T.H., Jukemura J., Ribeiro I.B., Farias G.F.A., de Almeida Delgado A.A., Coutinho L.M.A., et al. Peroral endoscopic myotomy vs laparoscopic myotomy and partial fundoplication for esophageal achalasia: A single-center randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2022;28(33):4875–89. DOI: 10.3748/wjg.v28.i33.4875
26. Mota R.C.L., de Mouro E.G.H., de Mouro D.T.H., Bernardo W.M., de Moura E.T.H., Brunaldi V.O., et al. Risk factors for gastroesophageal reflux after POEM for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(1):383–97. DOI: 10.1007/s00464-020-07412-y
27. Allgrove J., Claydon G.S., Grant D.B., Macaulay J.C. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;311(8077):1284–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)91268-0
28. Prpic I., Huebner A., Persic M., Handschug K., Pavletic M. Triple A syndrome: Genotype-phenotype assessment. *Clin Genet*. 2003;63(5):415–7. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00070.x
29. Moore S.W. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(8):873–83. DOI: 10.1007/s00383-008-2188-7
30. Tanaka S., Abe H., Sato H., Shiwaiku H., Minami H., Sato C., et al. Frequency and clinical characteristics of special types of achalasia in Japan: A large-scale, multicenter database study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(10):2828–33. DOI: 10.1111/jgh.15557
31. Sara C., Marcella P., Martina C., Marta A., Eleonora E., Giovanni A., et al. Clinical correlation and disease phenotype in patients with esophageal achalasia and comorbid autoimmune diseases. *Dis Esophagus*. 2021;34(1):doaa072. DOI: 10.1093/dote/doaa072
32. Furuzawa-Carballeda J., Aguilar-León D., Gamboa-Domínguez A., Valdovinos M.A., Nuñez-Álvarez C., Martín-del-Campo L.A., et al. Achalasia – an autoimmune inflammatory disease: A cross-sectional study. *J Immunol Res*. 2015;2015:729217. DOI: 10.1155/2015/729217
33. Storch W.B., Eckardt V.F., Wienbeck M., Eberl T., Auer P.G., Hecker A., et al. Autoantibodies to Auerbach's plexus in achalasia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1995;41(8):1033–8.
34. Moses P.L., Ellis M.L., Anees M.R., Ho W., Rothstein R.I., Meddings J.B., et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2003;52(5):629–36. DOI: 10.1136/gut.52.5.629
35. Hernández-Ramírez D.F., Olivares-Martínez E., Nuñez-Álvarez C.A., Coss-Adame E., Valdovinos M.A., López-Verdugo F., et al. Triosephosphate isomerase, carbonic anhydrase, and creatine kinase-brain isoform are possible antigen targets in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(5):e13804. DOI: 10.1111/nmo.13804
36. Naik R.D., Vaezi M.F., Gershon A.A., Higginbotham T., Chen J.J., Flores E., et al. Association of achalasia with active varicella zoster virus infection of the esophagus. *Gastroenterology*. 2021;161(2):719–21.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.057
37. Mobasheri L., Nasirpour M.H., Masoumi E., Azarnami A.F., Jafari M., Esmaili S.A. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022;154:155873. DOI: 10.1016/j.cyt.2022.155873
38. Ruz Zafra P., García Sánchez C.J., Pérez Ramírez A., Guil Soto A., Leo Carnerero E. Infection with SARS-CoV-2 as potential achalasia trigger. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;115(4):203–4. DOI: 10.17235/reed.2022.8975/2022
39. Furuzawa-Carballeda J., Icaza-Chávez M.E., Aguilar-León D., Uribe-Uribe N., Nuñez-Pompa M.C., Trigos-Díaz A., et al. Is the SARS-CoV-2 virus a possible trigger agent for the development of achalasia? *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(3):e14502. DOI: 10.1111/nmo.14502
40. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
41. Van Hoeij F.B., Ponds F.A., Smout A.J., Bredenoord A.J. Incidence and costs of achalasia in the Netherlands. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2). DOI: 10.1111/nmo.13195
 42. Samo S., Carlson D.A., Gregory D.L., Gawel S.H., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Incidence and prevalence of achalasia in central Chicago, 2004–2014, since the widespread use of high-resolution manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):366–73. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.030
 43. Sadowski D.C., Ackah F., Jiang B., Svenson L.W. Achalasia: Incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):e256–61. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x
 44. Marlais M., Fishman J.R., Fell J.M.E., Haddad M.J., Rawat D.J. UK incidence of achalasia: An 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):192–4. DOI: 10.1136/adc.2009.171975
 45. Петровский Б.В. Кардиоспазм и его хирургическое значение. Труды 27-го Всесоюзного съезда хирургов. М., 1962:162–73. [Petrovsky B.V. Cardiospasm and surgical significance. *Abstracts of the 27th All-Union congress of surgeons*. Moscow, 1962:162–73. (In Russ.)].
 46. Уткин В.В. Кардиоспазм. Рига: Зинатне, 1966. [Utkin V.V. Cardiospasm. Riga: Zinatne, 1966. (In Russ.)].
 47. Суворова Т.А. Функциональные заболевания пищевода. В кн.: *Многоматное руководство по хирургии*. М., 1966: Т. 6, кн. 2:317–55. [Suvorova T.A. Functional esophageal diseases. In: *Multi-volume manual of surgery*. Moscow, 1966; Vol. 6, book 2:317–55. (In Russ.)].
 48. Моргенштерн А.З. Ахалазия пищевода. М.: Медицина, 1968. [Morgenstern A.Z. Esophageal achalasia. Moscow: Meditsina Publ., 1968. (In Russ.)].
 49. Jung H.-K., Hong S.J., Lee O.Y., Pandolfino J., Park H., Miwa H., et al. 2019 Seoul Consensus on esophageal achalasia guidelines. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(2):180–203. DOI: 10.5056/jnm20014
 50. Swanström L.L. Achalasia: Treatment, current status and future advances. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1173–80. DOI: 10.3904/kjim.2018.439
 51. Гребенев А.Л. Ахалазия кардии (клиника, диагностика, лечение): дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1969. [Grebenev A.L. Cardiac achalasia (clinical presentation, diagnosis, treatment): *Dr. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 1969. (In Russ.)].
 52. Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л. Ахалазия кардии. М.: Медицина, 1976. [Vasilenko V.Kh., Suvorova T.A., Grebenev A.L. Cardiac achalasia. Moscow: Meditsina Publ., 1976. (In Russ.)].
 53. Гребенев А.Л. Влияние лекарственных препаратов (ацетилхолин, адреналин, папаверин, нитроглицерин и морфин) на двигательную функцию пищевода. *Советская медицина*. 1987;7:17–21. [Grebenev A.L. Effect of drugs (acetylcholine, epinephrine, papaverine, nitroglycerin and morphine) on motor function of the esophagus. *Sovetskaya meditsina*. 1987;7:17–21. (In Russ.)].
 54. Вилыгин Г.Д., Соловьева В.И., Тимофеева Т.А. Кардиоспазм. Патогенез, клиника и лечение. М.: Медицина, 1971. [Vilyugin G.D., Solovyeva V.I., Timofeyeva T.A. Cardiospasm. *Pathogenesis, clinical presentation and treatment*. Moscow: Meditsina Publ., 1971. (In Russ.)].
 55. 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
 56. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
 57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.А., 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.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
 58. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., et al. Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: A focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):677–88. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.132
 59. Sodickoff J.B., Lo A.A., Shetuni B.B., Kahrilas P.J., Yang G.Y., Pandolfino J.E. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(1):139–45. DOI: 10.1111/nmo.12711
 60. Salvador R., Voltarel G., Savarino E., Capovilla G., Pesi E., Perazzolo A., et al. The natural history of achalasia: Evidence of a continuum — “The evolutive pattern theory”. *Dig Liver Dis*. 2018;50(4):342–7. DOI: 10.1016/j.dld.2017.11.012
 61. Zaninotto G., Bennett C., Boeckxstaens G., Costantini M., et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus*. 2018;31(9). DOI: 10.1093/dote/doy071
 62. Pandolfino J.E., Gawron A.J. Achalasia: A systematic review. *JAMA*. 2015;313(18):1841–52. DOI: 10.1001/jama.2015.2996
 63. Oude Nijhuis R.A.B., Prins L.I., Mostafavi N., van Etten-Jamaludin F.S., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J. Factors associated with achalasia treatment outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1442–53. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.008
 64. Andolfi C., Fisichella P.M. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg*. 2019;106(4):332–41. DOI: 10.1002/bjs.11049
 65. Ивашкин 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., Godzhello E.A., Maev 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
 66. Трухманов А.С. Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995. [Trukhmanov A.S. Comprehensive treatment approach in cardiac achalasia: *Cand. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 1995. (In Russ.)].
 67. Евсютина Ю.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(6):4–12.

- [Yevsyutina Yu.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Cardiac achalasia: Modern concepts on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(6):4–12. (In Russ.)].
68. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Yadlapati R.H., Greer K.B., Kavitt R.T. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1393–411. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000731
 69. Бектаева Р.Р. Недостаточность кардии в клинике внутренних болезней (Патогенез. Особенности клинического течения. Дифференцированная терапия): дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1991. [Bektaeva R.R. Insufficiency of cardia in the clinic of internal diseases (Pathogenesis. Features of the clinical course. Differentiated therapy): *Dr. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 1991. (In Russ.)].
 70. Сторонова О.А. Структурные и метаболические характеристики загрудинной боли эзофагогенного происхождения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Storonova O.A. Structural and metabolic characteristics of sternal pain of esophagogenic origin: *Cand. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 2011. (In Russ.)].
 71. Boeckxstaens G.E.E. Achalasia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(4):595–608. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.03.004
 72. Triadafilopoulos G., Boeckxstaens G.E., Gullo R., Patti M.G., Pandolfino J.E., Kahrlas P.J., et al. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25(4):337–48. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01207.x
 73. Галлигер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М.: РНЦХ РАМН, 1999. [Gallinger Yu.L., Godzhello E.A. Operative endoscopy of the esophagus. Moscow: RNTsH RAMN Publ., 1999. (In Russ.)].
 74. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Шатверян Д.Г., Булганина Н.А. Диагностика и лечение ахалазии кардии — обзор зарубежной литературы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;177(5):21–35. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Shatveryan D.G., Bulganina N.A. Diagnosis and treatment of achalasia — a review of foreign literature. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5):21–35. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-21-35
 75. Howard P.J., Maher L., Pryde A., Cameron E.W., Heading R.C. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*. 1992;33(8):1011–5. DOI: 10.1136/gut.33.8.1011
 76. Reynolds J.C., Parkman H.P. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989;18(2):223–55.
 77. Fisichella P.M., Raz D., Palazzo F., Niponmick I., Patti M.G. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. *World J Surg*. 2008;32(9):1974–79. DOI: 10.1007/s00268-008-9656-z
 78. Andersson M., Lundell L., Kostic S., Ruth M., Lönroth H., Kjellin A., et al. Evaluation of the response to treatment in patients with idiopathic achalasia by the timed barium esophagogram: Results from a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*. 2009;22(3):264–73. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00914.x
 79. Булганина Н.А., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В. Многолетние результаты лечения ахалазии кардии методом комбинированной баллонной дилатации. Роль манометрии высокого разрешения в диагностике ахалазии. Эндоскопические и манометрические параллели. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;5:34–44. [Bulganina N.A., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V. Long-term results of treatment of achalasia cardia by combined balloon dilation. The role of high-resolution manometry in the diagnosis of achalasia. Endoscopic and manometric parallels. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;5:34–44. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-34-44
 80. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. Timed barium swallow: Diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):196–203. DOI: 10.1038/ajg.2017.370
 81. Oude Nijhuis R., Zaninotto G., Roman S., Boeckxstaens G., Fockens P., Langendam M.W., et al. European guideline on achalasia — UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(1):13–33. DOI: 10.1177/2050640620903213
 82. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. Timed barium swallow for assessing long-term treatment response in patients with achalasia: Absolute cutoff versus percent change — A cross-sectional analytic study. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14005. DOI: 10.1111/nmo.14005
 83. De Oliveira J.M., Birgisson S., Dotnoff C., Einstein D., Herts B., Davros W., et al. Timed barium swallow: A simple technique for evaluating esophageal emptying in patients with achalasia. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(2):473–9. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242756
 84. Barium sulfate. In: *Meyler's Side Effects of Drugs. (Sixteenth Edition). The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Elsevier: 2016:827–829. DOI: 10.1016/B978-0-444-53717-1.00350-4
 85. Hajhosseini P., Forootan M., Shadbakht B., Bakhtavar K., Zali M.R., Sedighi N. Novel description on esophageal timed barium swallow: A correlation between advanced parametrization and esophageal X-ray images. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022;15(4):366–76. DOI: 10.22037/ghfbb.v15i4.2467
 86. 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
 87. 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
 88. 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
 89. 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
 90. Moonen A., Annese V., Belmans A., Bredenoord A.J., Bruley des Varannes S., Costantini M., et al. Long-term results of the European achalasia trial: A multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016;65(5):732–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310602
 91. Ang D., Hollenstein M., Misselwitz B., Knowles K., Wright J., Tucker E., et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: An adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(1):e12902. DOI: 10.1111/nmo.12902
 92. Eckardt V.F., Aignherr C., Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1732–8. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91428-7
 93. Khashab M.A., Vela M.F., Thosani N., Agrawal D., Buxbaum J.L., Abbas Fehmi S.M., et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(2):213–27.e6. DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.231
 94. Boeckxstaens G.E., Annese V., des Varannes S.B., Chaussade S., Costantini M., Cuttitta A., et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1010502
 95. Ponds F.A., Fockens P., Lei A., Neuhaus H., Beyna T., Kandler J., et al. Effect of peroral endoscopic myotomy

- vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naïve patients with achalasia: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2):134–44. DOI: 10.1001/jama.2019.8859
96. Werner Y.B., Hakanson B., Martinek J., Repici A., von Rahden B.H.A., Bredenoord A.J., et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2019;381(23):2219–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1905380
 97. Slone S., Kumar A., Jacobs J., Velanovich V., Richter J.E. Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. *Dis Esophagus*. 2021;34(2):doaa080. DOI: 10.1093/dote/doaa080
 98. Müller M., Keck C., Eckardt A.J., Werling S., Wehrmann T., König J., et al. Outcomes of pneumatic dilation in achalasia: Extended follow-up of more than 25 years with a focus on manometric subtypes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):1067–74. DOI: 10.1111/jgh.14044
 99. Eckardt V.F., Hoischen T., Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: Results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(10):956–60. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32828fbf5e5
 100. Gelfond M., Rozen P., Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: A clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*. 1982;83(5):963–69.
 101. Bortolotti M., Labò G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology*. 1981;80(1):39–44.
 102. George N., Abdallah J., Maradey-Romero C., Gerson L., Fass R. Review article: The current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):213–39. DOI: 10.1111/apt.13458
 103. Bassotti G., Amnese V. Review article: Pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1391–6. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00645.x
 104. Chrystoja C.C., Darling G.E., Diamant N.E., Kortan P.P., Tomlinson G.A., Deitel W., et al. Achalasia-specific quality of life after pneumatic dilation or laparoscopic heller myotomy with partial fundoplication: A multicenter, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1536–45. DOI: 10.1038/ajg.2016.402
 105. van Hoeij F.B., Prins L.I., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J. Efficacy and safety of pneumatic dilation in achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(7):e13548. DOI: 10.1111/nmo.13548
 106. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Булганина Н.А., Шатверян Д.Г., Дехтяр М.А. Место и роль эндоскопической баллонной дилатации при ахалазии кардии в эпоху пероральной эндоскопической миотомии (POEM). Тридцатилетний опыт. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;4:105–10. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Bulganina N.A., Shatveryan D.G., Dekhtyar M.A. Endoscopic balloon dilation for achalasia in the era of peroral endoscopic myotomy (POEM). Thirty years' experience. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;4:105–10. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-105-110
 107. Булганина Н.А., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В. Эндоскопическая баллонная гидродилатация в лечении ахалазии кардии. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2022;10(1):41–52. [Bulganina N.A., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V. Endoscopic balloon hydrodilation in the treatment of achalasia of the cardia. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(1):41–52. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-41-52
 108. Ponce J., Garrigues V., Pertejo V., Sala T., Berenguer J. Individual prediction of response to pneumatic dilation in patients with achalasia. *Dig Dis Sci*. 1996;41(11):2135–41. DOI: 10.1007/BF02071392
 109. Alonso-Aguirre P., Aba-Garrote C., Estévez-Prieto E., González-Conde B., Vázquez-Iglesias J.L. Treatment of achalasia with the Witzel dilator: A prospective randomized study of two methods. *Endoscopy*. 2003;35(5):379–82. DOI: 10.1055/s-2003-38777
 110. Tuset J.A., Luján M., Huguet J.M., Canelles P., Medina E. Endoscopic pneumatic balloon dilation in primary achalasia: Predictive factors, complications, and long-term follow-up. *Dis Esophagus*. 2009;22(1):74–9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00874.x
 111. Meng F., Li P., Wang Y., Ji M., Wu Y., Yu L., et al. Peroral endoscopic myotomy compared with pneumatic dilation for newly diagnosed achalasia. *Surg Endosc*. 2017;31(11):4665–72. DOI: 10.1007/s00464-017-5530-0
 112. Sanaka M.R., Hayat U., Thota P.N., Jegadeesan R., Ray M., Gabbard S.L., et al. Efficacy of peroral endoscopic myotomy vs other achalasia treatments in improving esophageal function. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4918–25. DOI: 10.3748/wjg.v22.i20.4918
 113. Dahiya D.S., Nivedita F., Perisetti A., Goyal H., Inamdar S., Gangwani M.K., et al. Clinical outcomes and complications for achalasia patients admitted after per-oral endoscopic myotomy. *Gastroenterology Res*. 2023;16(3):141–8. DOI: 10.14740/gr1617
 114. Kim J.Y., Min Y.W. Peroral endoscopic myotomy for esophageal motility disorders. *Clin Endosc*. 2020;53(6):638–45. DOI: 10.5946/ce.2020.223
 115. Li H., Peng W., Huang S., Ren Y., Peng Y., Li Q., et al. The 2 years' long-term efficacy and safety of peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: A systematic review. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):1. DOI: 10.1186/s13019-018-0811-9
 116. Khashab M.A., Benias P.C., Swanstrom L.L. Endoscopic myotomy for foregut motility disorders. *Gastroenterology*. 2018;154(7):1901–10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.294
 117. Stavropoulos S.N., Modayil R.J., Friedel D., Savides T. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): A snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3322–38. DOI: 10.1007/s00464-013-2913-8
 118. Ofosu A., Mohan B.P., Ichkhanian Y., Masadeh M., Febin J., Barakat M., et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs pneumatic dilation (PD) in treatment of achalasia: A meta-analysis of studies with ≥ 12-month follow-up. *Endosc Int Open*. 2021;9(7):E1097–107. DOI: 10.1055/a-1483-9406
 119. Niño-Ramírez S., Ardila O., Rodrigues F.H., Londoño J., Pérez S., Sánchez S., et al. Major adverse events related to endoscopic or laparoscopic procedures in achalasia. A systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023;88(1):36–43. DOI: 10.1016/j.rgmex.2021.11.012
 120. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y., Sato Y., Kaga M., Suzuki M., et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265–71. DOI: 10.1055/s-0029-1244080
 121. Teitelbaum E.N., Sternbach J.M., El Khoury R., Sofer N.J., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J., et al. The effect of incremental distal gastric myotomy lengths on EGJ distensibility during POEM for achalasia. *Surg Endosc*. 2016;30(2):745–50. DOI: 10.1007/s00464-015-4269-8
 122. Crespín O.M., Liu L.W.C., Parmar A., Jackson T.D., Hamid J., Shlomovitz E., et al. Safety and efficacy of POEM for treatment of achalasia: A systematic review of the literature. *Surg Endosc*. 2017;31(5):2187–201. DOI: 10.1007/s00464-016-5217-y
 123. Zhang X.-C., Li Q.-L., Xu M.-D., Chen S.-Y., Zhong Y.S., Zhang Y.Q., et al. Major perioperative adverse events of peroral endoscopic myotomy: A systematic 5-year analysis. *Endoscopy*. 2016;48(11):967–78. DOI: 10.1055/s-0042-110397
 124. Zhu B.-Q., Cai M.-Y., Zhang X.-C., Yu Y.-F., Chen S.-Y., Zhou P.-H. Benefit of preoperative antibiotic prophylaxis for peroral endoscopic myotomy (POEM):

- A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5):AB184–5. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.403
125. Appendix E. Algorithms for diagnosing infections. *Am J Epidemiol.* 1980;111(5):635–43. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112941
 126. Zhai Y., Linghu E., Li H., Qin Z., Shi X., Peng L., et al. Is preoperative antibiotics necessary for infection prevention before peroral endoscopic myotomy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:S587.
 127. Maselli R., Oliva A., Attardo S., Nicoletti R., Finati E., Vetrano S., et al. Risk of microbial translocation in patients undergoing per-oral endoscopic myotomy for achalasia. Preliminary results. *Dig Liver Dis.* 2018;50(2 Suppl.): e183–4. DOI: 10.1016/S1590-8658(18)30532-2
 128. Bonavina L., Asti E., Sironi A., Bernardi D., Aiolfi A. Hybrid and total minimally invasive esophagectomy: how I do it. *Journal of Thoracic Disease.* 2017;9(Suppl 8): S761–S772. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.55
 129. Kim G.H., Jung K.W., Jung H.-Y., Kim M.-J., Na H.K., Ahn J.Y., et al. Superior clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy compared with balloon dilation in all achalasia subtypes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(4):659–65. DOI: 10.1111/jgh.14616
 130. Werner Y.B., Costamagna G., Swanström L.L., von Renteln D., Familiari P., Sharata A.M., et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut.* 2016;65(6):899–906. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308649
 131. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Мутько Н.И. Применение пероральной эндоскопической миотомии при лечении пациентов с ахалазией пищевода (опыт 100 операций). *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(2):25–33. [Drobayzgin E.A., Chikinev Yu.V., Mitko N.I. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: Single-center experience from 100 operations. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2023;12(2):25–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20231202125
 132. Pasricha P.J., Ravich W.J., Hendrix T.R., Sostre S., Jones B., Kalloo A.N. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin: A pilot trial. *Ann Intern Med.* 1994;121(8):590–1. DOI: 10.7326/0003-4819-121-8-199410150-00006
 133. Leyden J.E., Moss A.C., MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD005046. DOI: 10.1002/14651858.CD005046.pub3
 134. Pasricha P.J., Ravich W.J., Hendrix T.R., Sostre S., Jones B., Kalloo A.N. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 1995;332(12):774–8. DOI: 10.1056/NEJM199503233321203
 135. van Hoeij F.B., Tack J.F., Pandolfino J.E., Sternbach J.M., Roman S., Smout A.J., et al. Complications of botulinum toxin injections for treatment of esophageal motility disorders. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1–5. DOI: 10.1111/dote.12491
 136. Zaninotto G., Annese V., Costantini M., Del Genio A., Costantino M., Epifani M., et al. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic Heller myotomy for esophageal achalasia. *Ann Surg.* 2004;239(3):364–70. DOI: 10.1097/01.sla.0000114217.52941.c5
 137. Annese V., Basciani M., Perri F., Lombardi G., Frusciante V., Simone P., et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology.* 1996;111(6):1418–24. DOI: 10.1016/S0016-5085(96)70002-1
 138. Annese V., Bassotti G., Coccia G., Dinelli M., D'Onofrio V., Gatto G., et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group.* *Gut.* 2000;46(5):597–600. DOI: 10.1136/gut.46.5.597
 139. Campos G.M., Vittinghoff E., Rabl C., Takata M., Gadenstetter M., Lin F., et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009;249(1):45–57. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e43ab
 140. Maeso S., Reza M., Mayol J.A., Blasco J.A., Guerra M., Andradas E., et al. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy. *Ann Surg.* 2010;252(2):254–62. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e6239e
 141. Ataya K., Bsat A., Aljaafreh A., Bourji H., Al Ayoubi A.R., Hassan N. Robot-assisted Heller myotomy versus laparoscopic Heller myotomy: A systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2023;15(11):e48495. DOI: 10.7759/cureus.48495
 142. Facciorusso A., Singh S., Abbas Fehmi S.M., Annese V., Lipham J., Yadlapati R. Comparative efficacy of first-line therapeutic interventions for achalasia: A systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(8):4305–14. DOI: 10.1007/s00464-020-07920-x
 143. Mundre P., Black C.J., Mohammed N., Ford A.C. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(1):30–8. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30296-X
 144. Talukdar R., Inoue H., Reddy D.N. Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2015;29(11):3030–46. DOI: 10.1007/s00464-014-4040-6
 145. Docimo S. Jr., Mathew A., Shope A.J., Winder J.S., Haluck R.S., Pauli E.M. Reduced postoperative pain scores and narcotic use favor per-oral endoscopic myotomy over laparoscopic Heller myotomy. *Surg Endosc.* 2017;31(2):795–800. DOI: 10.1007/s00464-016-5034-3
 146. Falkenback D., Johansson J., Öberg S., Kjellin A., Wenner J., Zilling T., et al. Heller's esophagomyotomy with or without a 360° floppy Nissen fundoplication for achalasia. Long-term results from a prospective randomized study. *Dis Esophagus.* 2003;16(4):284–90. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2003.00348.x
 147. Marano L., Pallabazzer G., Solito B., Santi S., Pigazzi A., De Luca R., et al. Surgery or peroral esophageal myotomy for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e3001. DOI: 10.1097/MD.00000000000003001
 148. Wright A.S., Williams C.W., Pellegrini C.A., Oelschlager B.K. Long-term outcomes confirm the superior efficacy of extended Heller myotomy with Toupet fundoplication for achalasia. *Surg Endosc.* 2007;21(5):713–8. DOI: 10.1007/s00464-006-9165-9
 149. Santoro G., Sheriff N., Noronha J., Nunes Q., Tandon A. Heller myotomy versus Heller myotomy with fundoplication in patients with achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(3):158–64. DOI: 10.1308/rcsann.2020.7123
 150. Aiolfi A., Asti E., Bonitta G., Bonavina L. Esophagectomy for end-stage achalasia: Systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42(5):1469–76. DOI: 10.1007/s00268-017-4298-7
 151. Orlandini M.F., Serafim M.C.A., Datrino L.N., Tavares G., Tristão L.S., Dos Santos C.L., et al. Myotomy in sigmoid megaesophagus: is it applicable? A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(10):doab053. DOI: 10.1093/dote/doab053
 152. Stefanidis D., Richardson W., Farrell T.M., Kohn G.P., Augenstein V., Fanelli R.D.; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surg Endosc.* 2012;26(2):296–311. DOI: 10.1007/s00464-011-2017-2
 153. Tustumi F., Bernardo W.M., da Rocha J.R.M., Szachnowicz S., Seguro F.C., Bianchi E.T., et al. Esophageal achalasia: A risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(10):1–8. DOI: 10.1093/dote/dox072

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).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 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 медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.

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

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 общей медицинской практике Минздрава России.

Контактная информация: drapkina@bk.ru; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Президент Российского научного медицинского общества терапевтов.

Контактная информация: anatmartynov@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.

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>

Годжелло Элина Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник эндоскопического отделения, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; член Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российское эндоскопическое общество).

Контактная информация: godjello@inbox.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-788X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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).

Contact information: 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 of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia.

Contact information: drapkina@bk.ru; 101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, build. 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Russian University of Medicine; President of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine.

Contact information: anatmartynov@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.

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

Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Elina A. Godjello — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher at the Department of Endoscopy, Petrovsky National Research Center of Surgery; Member of the Association of Russian Endoscopy Society.

Contact information: godjello@inbox.ru;

119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-788X>

Королев Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: korolevmp@yandex.ru;
119014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

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

Тарасова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 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: tarasova_i_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-7351>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; Председатель правления Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российское эндоскопическое общество).
Контактная информация: efedo@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery with an Endoscopy Course, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: korolevmp@yandex.ru;
119014, Saint Petersburg, Liteiny ave., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

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

Irina A. Tarasova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tarasova_i_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abricosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-7351>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Chairman of the Board of the Association of Endoscopic Society “REndO” (Russian Endoscopic Society).
Contact information: efedo@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Цховребов Александр Теймуразович — научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: pnrc-alex@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-2530>

Шапка Маргарита Петровна — врач-рентгенолог отделения лучевой 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: shapka_m_p@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-7795>

Шестаков Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: 221161@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Юрасов Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: ayurasov@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7402>

Alexander T. Tskhovrebov — Researcher at the Department of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Center of Surgery.

Contact information: pnrc-alex@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-2530>

Margarita P. Shapka — Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shapka_m_p@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-7795>

Aleksey L. Shestakov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Departmental of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: 221161@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Anatolii V. Yurasov — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Departmental of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: ayurasov@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7402>

Поступила: 05.06.2024 Принята: 05.08.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 05.06.2024 Accepted: 05.08.2024 Published: 30.12.2024



Diagnosics and Treatment of Esophageal Achalasia (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, REndO Endoscopic Society)

Vladimir T. Ivashkin¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Igor V. Maev², Oksana M. Drapkina³, Anatoliy I. Martynov², Olga A. Storonova^{1*}, Elina A. Godgello⁴, Mikhail P. Korolev⁵, Tatiana L. Lapina¹, Pavel V. Pavlov¹, Anna V. Paraskevova¹, Irina A. Tarasova⁴, Evgeny D. Fedorov^{6,7}, Alexander T. Tskhovrebov⁴, Margarita P. Shapka¹, Aleksey L. Shestakov⁴, Anatolii V. Yurasov⁴

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁷ City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to familiarize gastroenterologists, therapists, functional diagnostics and general practitioners (family doctors), radiologists, and endoscopists with modern methods of diagnosis and treatment of achalasia of the cardia.

Key points. Achalasia is an idiopathic neuromuscular disease manifested by a functional disorder of the patency of the cardia due to a lack of coordination between swallowing, reflex opening of the lower esophageal sphincter, and the motor and tonic activity of the smooth muscles of the esophagus. The etiology of achalasia remains unclear. However, it is believed that the key role belongs to the changes in the myenteric (Auerbach's) intermuscular plexus of the enteric nervous system of the esophagus, leading to loss of neuronal function. The following hypotheses have been proposed as the main mechanisms for the development of achalasia: genetic predisposition, exposure to viral infections, and idiopathic autoimmune triggers. Patients with suspected achalasia require a comprehensive instrumental examination, including esophagogastroduodenoscopy, timed barium esophagogram, and esophageal manometry. In recent years, high-resolution esophageal manometry has been recognized as the gold standard for achalasia diagnostics. To analyse the obtained data, the Chicago classification is recommended — it allows to ascertain the type of achalasia, which determines the choice of treatment method and the assessment of the prognosis of the therapy effectiveness. Treatment of achalasia can be pharmacological, endoscopic (pneumatic balloon dilation, peroral endoscopic myotomy, botulinum toxin injection), aimed at regulating the tone and motility of the esophagus and cardia while preserving all anatomical structures, and surgical (laparoscopic esophagocardiomyotomy, esophagectomy), in which the muscle fibers of the esophagus and esophagogastric junction are intersected or the altered esophagus is completely removed with simultaneous formation of an artificial esophagus from the stomach or colon (esophageoplasty).

Conclusion. Implementation of the developed clinical guidelines can help to establish a diagnosis in a timely manner, which will lead to an improvement in the quality of medical care for patients with achalasia.

Keywords: achalasia, cardiospasm, lower esophageal sphincter, esophageal dyskinesia, dysphagia, chest pain, esophagitis, esophageal cancer, pseudoachalasia, diagnostics, high-resolution esophageal manometry, barium sulfate esophageal X-ray, timed barium esophagogram, pneumatic balloon dilation of the cardia, peroral endoscopic myotomy, laparoscopic esophagocardiomyotomy, treatment

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

For citation: Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S., Maev I. V., Drapkina O. M., Martynov A. I., Storonova O. A., Godgello E. A., Korolev M. P., Lapina T. L., Pavlov P. V., Paraskevova A. V., Tarasova I. A., Fedorov E. D., Tskhovrebov A. T., Shapka M. P., Shestakov A. L., Yurasov A. V. Diagnostics and Treatment of Esophageal Achalasia (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, REndO Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):120–148. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-120-148>

Диагностика и лечение ахалазии кардии (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российского эндоскопического общества))

В.Т. Ивашкин¹, А.С. Трухманов¹, И.В. Маев², О.М. Драпкина³, А.И. Мартынов², О.А. Сторонова^{1*}, Э.А. Годжелло⁴, М.П. Королев⁵, Т.Л. Лапина¹, П.В. Павлов¹, А.В. Параскевова¹, И.А. Тарасова⁴, Е.Д. Федоров^{6,7}, А.Т. Цховребов⁴, М.П. Шапка¹, А.Л. Шестаков⁴, А.В. Юрасов⁴

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

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

³ ФГБУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Цель: ознакомить врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики и общей практики (семейных врачей), рентгенологов, эндоскопистов с современными методами диагностики и лечения ахалазии кардии.

Основное содержание. Ахалазия кардии — идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлексорным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера, двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода. В настоящее время этиология ахалазии кардии остается до конца не ясной. Однако считается, что изменения в мизентеральном (ауэрбаховом) межмышечном сплетении энтеральной нервной системы пищевода, ведущие к потере функции нейронов, играют ключевую роль. В качестве основных механизмов развития ахалазии кардии предложены следующие гипотезы: генетическая предрасположенность, воздействие вирусных инфекций и идиопатические аутоиммунные триггеры. Пациентам с подозрением на ахалазию кардии необходимо проведение комплексного инструментального обследования, включающего в себя эзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое исследование с бариевой взвесью по методике хронометрированной контрастной рентгенографии, манометрию пищевода. В последние годы «золотым стандартом» диагностики ахалазии кардии признана манометрия пищевода высокого разрешения. Для проведения анализа полученных данных рекомендована Чикагская классификация, позволяющая определить развившийся у пациента тип ахалазии кардии, от чего зависит выбор метода лечения заболевания и оценка прогноза эффективности терапии. Лечение ахалазии кардии может быть медикаментозным, эндоскопическим (баллонная пневмодилатация, пероральная эндоскопическая миотомия, инъекция ботулинического токсина), направленным на регулирование тонуса и моторики пищевода и кардии с сохранением всех анатомических структур, и хирургическим (лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, эзофагэктомия), при котором пересекаются мышечные волокна пищевода и пищеводно-желудочного перехода или полностью удаляется измененный пищевод с одномоментным формированием искусственного пищевода из желудка или толстой кишки (эзофагопластикой).

Заключение. Выполнение разработанных клинических рекомендаций позволит своевременно установить диагноз, что приведет к улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ахалазией кардии.

Ключевые слова: ахалазия кардии, кардиоспазм, нижний пищеводный сфинктер, дискинезия пищевода, дисфагия, боль в грудной клетке, эзофагит, рак пищевода, псевдоахалазия, диагностика, манометрия пищевода высокого разрешения, рентген пищевода с сульфатом бария, хронометрированная контрастная рентгенография, баллонная пневмодилатация кардии, пероральная эндоскопическая миотомия, лапароскопическая эзофагокардиомиотомия, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В., Драпкина О.М., Мартынов А.И., Сторонова О.А., Годжелло Э.А., Королев М.П., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Параскевова А.В., Тарасова И.А., Федоров Е.Д., Цховребов А.Т., Шапка М.П., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Диагностика и лечение ахалазии кардии (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российского эндоскопического общества)). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):120–148. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-120-148>

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)

Achalasia of the cardia (from the Greek *a* — absence, *chhalasis* — relaxation) is an idiopathic neuromuscular disease manifested by a functional impairment of the patency of the cardia due to a lack of coordination between swallowing, reflex opening of the lower esophageal sphincter (LES), and the motor and tonic activity of the smooth muscles of the esophagus.

A distinction is made between primary (idiopathic) achalasia and pseudoachalasia, a secondary condition that develops as a consequence of a malignant neoplasm of the esophagogastric junction or adjacent organs (pancreatic cancer, breast cancer, lung cancer, or hepatocellular carcinoma) [1, 2]. In addition, similar complaints are presented by patients with Chagas disease caused by *Trypanosoma cruzi* [3].

Currently, the term “achalasia” is most often used in English-language literature, while in domestic sources there are two names for the disease — “achalasia of the cardia” and “cardiospasm”. This is explained by the fact that there are two pathogenetically different forms of functional obstruction of the cardia, identified by H.S. Plummer and P.P. Vinson back in 1921, which differ in clinical symptoms, radiographic picture and esophagomanometry results, especially in the initial stages [4, 5]. These differences are due to different levels of damage to the parasympathetic nervous system. Thus, in patients with cardiospasm, more pronounced changes were found in the preganglionic neurons of the dorsal nuclei of the vagus nerves in the brainstem, and less pronounced ones in the postganglionic neurons of the Auerbach’s plexus [6]. In achalasia, the peripheral link is predominantly affected — the postganglionic neurons of the intramural Auerbach’s plexus [7, 8], the vagus nerves [9], the sympathetic nerve trunks and ganglia [10], as a result of which the reflex of opening the cardia in response to a swallow is lost. At the same time, the central innervation is preserved.

1.2. Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The etiology of achalasia remains unclear. However, it is believed that changes in the myenteric (Auerbach’s) intermuscular plexus of the enteric nervous system (ENS) of the esophagus, leading to the loss of neuronal function, play a key role [11, 12]. The ENS includes inhibitory neurons, whose neurotransmitters are nitric oxide (NO) and vasoactive intestinal peptide, and excitatory neurons, whose mediator is acetylcholine [13, 14].

In the initial stages of the disease, the inflammatory component predominates, mainly affecting inhibitory neurons, in which NO and vasoactive intestinal peptide are synthesized. As the disease progresses, these cells are completely lost and replaced by connective tissue. The loss of inhibitory NO-ergic neurons leads to incomplete relaxation of the LES and the absence of peristalsis in the thoracic esophagus, which is characteristic of achalasia [11, 15–18].

A number of studies have shown polymorphism of genes encoding all types of NO synthase (neuronal (nNOS), inducible (iNOS) and endothelial (eNOS)). NO synthase is an enzyme that catalyzes the formation of nitric oxide from arginine, oxygen and NADPH. It has been proven that polymorphism of the *iNOS22*A/Ab* and *eNOS*4a4a* genes, which are located in chromosomes 12q24.2, 17q11.2 q12 and 7q36, occurs more frequently [19, 20]. Recent literature data indicate that eosinophils and mast cells may also play a role in the development of achalasia. Aggregation of eosinophils and mast cells in the esophagus causes an increase in the concentration of inflammatory cytokines, which leads to the loss of ganglion cells and fibrous remodeling of the esophageal wall and ultimately causes esophageal dysfunction and extensive clinical symptoms [21, 22]. J. Cools-Lartigue et al. [23] observed 96 patients with achalasia who underwent laparoscopic Heller myotomy. Preoperative biopsy was taken from 50 of them, which revealed eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa in 34 % of cases. The median eosinophil count was 3 (1; 21) units per high power field, and in 8 % of cases the cell count met the criteria sufficient to establish a diagnosis

of eosinophilic esophagitis. The authors concluded that the presence of eosinophils in the esophageal mucosa should not stop further diagnostic workup to exclude other diseases, in particular achalasia. However, other studies have not found a relationship between eosinophilic infiltration and the development of achalasia [24].

The following hypotheses have been proposed as the main mechanisms for the development of achalasia: genetic predisposition, exposure to viral infections, and idiopathic autoimmune triggers [25, 26].

In children, the most common cause of achalasia is a mutation in the *AAAS* gene on chromosome 12q13, which encodes the protein ALacrima-Achalasia-aDrenalINSufficiency (ALADIN); the mutation leads to the development of the autosomal recessive disease, Allgrove syndrome, characterized by the development of achalasia, alacrimia, and Addison's disease. Achalasia occurs in approximately 75 % of patients with the syndrome and is often its main clinical manifestation [27, 28].

The risk of developing achalasia in children with Down syndrome is 200 times higher than in the general population. Up to 75 % of these patients have gastrointestinal diseases and 2 % develop achalasia [29].

S. Tanaka et al., having conducted a multicenter study, which included 1115 patients with achalasia (mean age — 42.9 ± 18.6 years), identified the familial form of achalasia, achalasia in combination with other hereditary and autoimmune diseases in 0.63 %, 0.99 % and 2.40 % of cases, respectively. Of the concomitant hereditary diseases, the most frequently diagnosed were Down syndrome (27.2 %) and Allgrove syndrome (18.1 %), Charco — Mari — Tooth neural amyotrophy (18.1 %). Among autoimmune diseases, the most frequently detected were thyroid diseases (hypothyroidism (33.3 %) and hyperthyroidism (14.8 %)), scleroderma (11.1 %), ulcerative colitis (11.1 %), rheumatoid arthritis (11.1 %), Sjögren's syndrome (7.4 %) and Crohn's disease (3.7 %) [30].

The autoimmune hypothesis of disease development is supported by the fact that patients with achalasia have an increased risk of developing autoimmune diseases compared to the general population. In the work of C. Sara et al. [31], a twofold increase in the prevalence of autoimmune diseases was found in patients with achalasia, moreover, it is more often associated with type 1 diabetes (47.80 %) and thyroid diseases (19.60 %). Another work noted a combination of achalasia with such autoimmune diseases as Sjögren's syndrome, psoriasis, autoimmune uveitis, rheumatoid arthritis, etc. [12].

J. Furuzawa-Carballeda et al. conducted a study aimed at analyzing changes in immune

components in patients with achalasia: the CD4⁺ T-lymphocyte pool associated with autoimmune diseases, autoantibodies and their specificity, as well as proteins involved in the exchange of the extracellular matrix, apoptosis, proinflammatory and profibrogenic cytokines, as well as regulatory T- and B-cells. The 26 tissue samples from the lower esophageal sphincter muscles were compared with five biopsies obtained during esophagectomy (control group). The authors identified the following features of the immune response in patients with achalasia compared to the control group ($p < 0.001$): a higher frequency of detection of specific immune response cells in biopsies (among them, an increase in the CD4⁺ lymphocyte pool) and increased expression of both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-22, IL-17, TNF- α), as well as antibodies to the enteric nervous system, mainly against the PNMA2 antigen (Ma-2/Ta). An increased concentration of extracellular matrix degradation proteinases, namely matrix metalloproteinase (MMP-9) and its tissue inhibitor (TIMP-1), was also detected. In addition, herpes simplex virus type 1 was isolated from all patients with achalasia using polymerase chain reaction. Thus, the researchers concluded that all the supposed etiological factors are involved in the pathogenesis of achalasia, and the mechanism of the immune response is triggered by the persistence of viruses. As a result of histological examination of biopsies of patients with achalasia, capillaritis was detected in 51 % of cases, plexitis in 23 %, and hypertrophy of nerves, venulitis and fibrosis were diagnosed in 16 %, 7 % and 3 %, respectively [32].

In addition, a number of studies have shown that neuronal autoantibodies are present in serum samples of patients with achalasia, especially in carriers of the HLA alleles DQA1*0103 and DQB1*0603 [33, 34].

Herpes simplex virus types 1 and 2, herpes zoster virus, cytomegalovirus, measles virus, and human papillomavirus can disrupt the regulation of esophageal motility in achalasia, but this is not observed in all infected patients [17, 35]. According to a study by R.D. Naik et al., 80 % of patients with achalasia had varicella zoster virus DNA in their saliva [36].

According to the latest literature data, the new coronavirus infection (SARS-CoV-2), which causes a disruption of the immune response and the production of autoantibodies, is considered a possible trigger for gastrointestinal motility disorders, including achalasia. Data on the development of achalasia in patients several months after the infection have been published. In the work of J. Furuzawa-Carballeda et al., it was

demonstrated that the SARS-CoV-2 virus was detected in biopsy material taken from the lower esophageal sphincter of patients with achalasia who had suffered from the new coronavirus infection, which allows us to consider it as a possible etiopathogenetic factor in the development of the disease. However, the likelihood of developing achalasia after SARS-CoV-2 requires additional scientific research [37–40].

1.3. Epidemiology of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Achalasia is considered a rare disease: its prevalence, according to various sources, ranges from 10 to 15.7 cases per 100,000 population, and the incidence is 1.07–2.2 per 100,000 per year among adults [41–43] and 0.18 per 100,000 among children and adolescents under 16 years of age [44]. According to the combined data of B.V. Petrovsky and V.V. Utkin, achalasia ranks third as a cause of dysphagia after cancer and burn strictures of the esophagus, the incidence of the disease varies from 5 to 8 % [45, 46]. According to T.A. Suvorova and A.Z. Morgenstern, achalasia accounts for 3.1–20 % of all esophageal diseases [47, 48]. Idiopathic achalasia occurs on all continents, with equal frequency in men and women. However, according to a recent large multicenter study conducted in Japan, male gender and family history may be risk factors for the development of achalasia [30]. In adults, it is most often diagnosed in the age group from 25 to 60 years, and the incidence increases with age [16, 49, 50]. There is no epidemiological data for the Russian Federation.

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

K22.0. Achalasia of cardia

1.5. Classification of a disease or condition (group of diseases or conditions)

To determine the stage of the disease, domestic classifications have been proposed and used, for example, the 4-stage classification of cardiospasm by B.V. Petrovsky, the classification by T.A. Suvorova, subsequently supplemented by A.L. Grebenev, in which two types of esophageal achalasia are distinguished; the 3-stage classification of cardiospasm proposed by G.D. Vilyavin (1978) [45, 47, 51–54].

The most widely used classification is that of B.V. Petrovsky [45]:

Stage I — functional intermittent spasm of the cardia without dilation of the esophagus;

Stage II — stable spasm of the cardia with mild dilation of the esophagus (up to 4–5 cm) and increased motility of the walls;

Stage III — cicatricial changes (stenosis) of the muscular layers of the LES with severe dilation of the esophagus (up to 6–8 cm) and disturbances of tone and peristalsis;

Stage IV — severe stenosis of the cardia with significant dilation, elongation, S-shaped deformation of the esophagus, esophagitis and periesophagitis.

In recent years, high-resolution esophageal manometry has been recognized as the gold standard for diagnosing achalasia. In 2009, the first Chicago classification of esophageal motility disorders was adopted, and to date it has been revised and supplemented three times [55]. In 2018, at a meeting of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Group on Neurogastroenterology and Motility, new terminology and classification of esophageal motility disorders diagnosed by high-resolution manometry were approved, and after the recommendation of the Russian Gastroenterological Association on the clinical use of high-resolution manometry in esophageal diseases were approved as well, which allows doctors to adhere to the unity of terminology and diagnostic criteria when describing the results of the studies conducted and establishing a manometric diagnosis [56, 57]. The main indicator characterizing the relaxation of the LES is the integrated relaxation pressure (IRP), the value of which is increased in all types of achalasia, but in some cases normal values can be recorded [58]. The upper limit of the norm varies depending on the type of manometric catheter and recording system. For specialized software Medtronic systems and Medical Measurements Systems (MMS), this value is > 15 mmHg and > 22 mmHg, respectively. Classification by types of achalasia in accordance with the Chicago classification of the 4th revision is based on the peristaltic activity of the thoracic esophagus [55]:

Type I: failed peristalsis of the thoracic esophagus. No swallows with panesophageal pressurization.

Type II: failed peristalsis of the thoracic esophagus, but in ≥ 20 % of swallows, panesophageal pressurization is determined.

Type III: failed peristalsis of the thoracic esophagus, there may be panesophageal pressurization, premature contraction of the esophagus in ≥ 20 % of swallows.

There is a theory that the types of achalasia are not three different forms, but successive stages of the development of this disease. At the initial stage, with the gradual death of inhibitory motor neurons of the intermuscular nerve ganglia,

changes in peristalsis are observed according to the type of spastic achalasia (type III). Then, as excitatory neurons die, the peristalsis of the esophagus is suppressed, which corresponds to the intermediate form of development of achalasia (type II). At the end of the disease, with the complete death of neurons of the intermuscular nerve plexus, changes occur corresponding to achalasia type I (classical achalasia), which is manifested by a significant expansion of the esophagus, its S-shaped deformation [59, 60].

Achalasia type II has the best prognosis for treatment results (in 96 % of cases), while type III has the worst prognosis (66 %) and is associated with a higher relapse rate. Type I may represent a more advanced final stage of achalasia and the prognosis for it varies but is generally worse (81 %) than for type II [58, 61, 62]. The choice of treatment method depends on the type of achalasia, a description of which is given in subsection 2.4 [62–64].

1.6. Clinical picture of a disease or condition (group of diseases or conditions)

The main symptoms of the disease are progressive dysphagia, regurgitation, chest pain, and weight loss.

Dysphagia occurs in 99 % of patients when consuming solid food and in 90–95 % when consuming liquid food. There are two typical variants of dysphagia. Thus, in one of them, dysphagia develops acutely, usually in the midst of complete health, and is associated with a psychotraumatic situation. Young people are more often affected. Patients can accurately indicate when they noticed the onset of symptoms and what it was associated with. Dysphagia is often paradoxical: solid food passes well, but liquid is retained. It should be noted that nervous over-excitement, an unfamiliar environment, talking during meals, and rapid food intake, especially poorly chewed and cold food, contribute to an increase in the severity of dysphagia. Dysphagia may be accompanied by a feeling of food retention in the esophagus for some time with its subsequent “falling” into the stomach. Another form is characterized by gradual development of the disease, often over many years, without paradoxical dysphagia. Middle-aged and elderly people who cannot remember when exactly they fell ill and what caused the disease are more often affected. The patient can independently reduce the severity of dysphagia using various techniques: drinking plenty of liquid with food, swallowing air, repeated swallowing movements, walking. The temperature of the food taken is also

of no small importance: most patients note that warm and hot food passes better [65].

A striking symptom of the disease is active and passive regurgitation, which is observed in 84 and 68 % of patients, respectively. Active regurgitation is the regurgitation of freshly eaten food or mucus and is more typical for the initial stages of the disease. It occurs with minor dilation of the esophagus, while significant expansion of the esophagus can lead to delayed regurgitation, the volume of which is much greater. Passive regurgitation occurs outside of meals, usually in a horizontal position of the patient (the “wet pillow” symptom) or when the body is tilted forward. Regurgitation, especially passive, can be accompanied by aspiration of food into the respiratory tract, which can lead to respiratory dysfunction, accompanied by shortness of breath and cough, and mask the underlying disease. It should be noted that nocturnal cough and the “wet pillow” symptom indicate decompensation of the disease [65].

The occurrence of pain in patients with achalasia may be associated with overstretching of the esophagus walls by a food bolus, hypermotor dyskinesia of the thoracic region, and the development of congestive esophagitis. The pain may be localized behind the sternum, radiating to the back, up the esophagus, to the neck, and jaw. The nature of the pain may be intense and spasmodic with type III achalasia, moderate and bursting with type I, and burning with esophagitis. The intensity may range from mild to severe. The pain lasts from several minutes to several hours, and may occur spontaneously, often at night, after and during meals. The pain is relieved by taking Ca^{2+} channel blockers, nitrates, taking a sip of water, adopting a “special” body position, and regurgitating [65–67].

One of the symptoms of achalasia is weight loss, which is observed in 61 % of patients and correlates with the severity of the disease. The average weight loss is 5–10 kg [65].

In some cases, heartburn may be a symptom of the disease, and therefore these patients are diagnosed with gastroesophageal reflux disease (GERD) and prescribed antisecretory therapy. This leads to a long delay in establishing the true diagnosis until the patient develops characteristic symptoms of achalasia [68].

The similarity of clinical symptoms (dysphagia, chest pain, heartburn) requires a thorough differential diagnosis. Following the cancer prevention strategy, first of all, cardioesophageal cancer is excluded, which is characterized by progressive dysphagia, as well as true achalasia. The tumor, growing into the area of the esophagogastric junction and the cardia, leads to impaired relaxation

of the LES, expansion of the esophagus and the absence of peristalsis, which can imitate the clinical, radiological and manometric data of achalasia. This condition is defined as “pseudoachalasia” [49]. More often, malignant lesions are indicated by the patient’s advanced age, rapid weight loss, and a short history of the disease. Physical examination may reveal a palpable mass in the abdominal cavity and lymphadenopathy. Barium swallow shows moderate dilation of the esophageal lumen, but the degree of dilation does not correlate with the severity of dysphagia. There is a narrowing in the distal section, but unlike that in achalasia, it does not have the characteristic “bird’s beak” or “mouse tail” appearance with gradual symmetrical narrowing of the lumen and smooth walls, but is often eccentrically located, with uneven, bumpy contours. To establish an accurate diagnosis, it is necessary to conduct an esophagogastroduodenoscopy (EGDS). If a malignant process is suspected, it is necessary to obtain material for histological and cytological examination. It is necessary to remember the possibility of cancer developing not only in the area of the esophagogastric junction, but also in the wall of the esophagus [65].

Peptic stricture, which occurs as a complication of long-term GERD, also manifests itself as dysphagia. In the initial stages, only solid food has difficulty passing through the esophagus, while in later stages, patients report difficulty passing mushy and liquid food. Dysphagia is usually preceded by long-term heartburn, which often occurs at night, but by the time the stricture forms, the heartburn may stop. For differential diagnosis, it is important to conduct manometry and radiography of the esophagus with contrast, the results of which indicate the absence of significant expansion of the lumen of the esophagus, the presence of a gas bubble in the stomach, and in the vertical position of the patient, the contrast agent, unlike in achalasia, does not remain in the esophagus for a long time [65].

Achalasia of the cardia with hypermotor dyskinesia of the thoracic esophagus should be differentiated from ischemic heart disease, the main clinical manifestation of which is chest pain. In terms of differential diagnosis, it is impossible to unambiguously assess the effect of taking nitroglycerin, since pain in achalasia, as in ischemic heart disease, is relieved after taking it. ECG also does not always allow for a more precise diagnosis, since myocardial ischemia is very often latent and is detected only during physical exertion [65]. In this regard, in controversial situations it is necessary to conduct a comprehensive cardiological examination, including bicycle ergometry and/or treadmill test, echocardiography, in some

cases coronary angiography, as well as esophageal manometry and X-ray examination of the esophagus with barium sulfate contrast. In addition, the presence of esophageal spasm and, especially in young women, neurogenic anorexia are excluded [69, 70].

2. Diagnosis of a disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications to the use of diagnostic methods

Criteria for establishing a diagnosis of a disease/condition:

The diagnosis of achalasia is established based on:

1. anamnestic data (characteristic complaints);
2. instrumental examination (failed peristalsis, absence of LES relaxation, possible increase in the pressure of the lower esophageal sphincter, premature contractions during high-resolution esophageal manometry, detection of narrowing of the distal esophagus, suprastenotic dilation, slow evacuation of contrast agent from the esophagus, absence of a gas bubble in the stomach during X-ray examination of the esophagus and stomach; during endoscopic examination — dilation of the esophageal cavity, food residues in its lumen, difficulty in passing the endoscope through the cardia and displacement of its center).

2.1. Complaints and anamnesis

Complaints and anamnesis data typical for patients with achalasia are listed in subsection 1.6.

2.2. Physical examination

Physical examination usually does not reveal any findings that are specific to patients with achalasia.

2.3. Laboratory diagnostic tests

Laboratory tests are not important in diagnosing achalasia. They are prescribed when preparing the patient for surgery. The scope of laboratory tests depends on the presence of concomitant diseases in the patient, the proposed type of anesthesia and the method of surgical treatment.

2.4. Instrumental diagnostic studies

• All patients with clinical symptoms that suggest achalasia should undergo esophagogastroduodenoscopy to exclude other diseases [16, 62, 71, 72].

Grade of recommendations — A, level of evidence — 1.

Comment: during endoscopic examination the following parameters should be assessed: degree of esophageal lumen dilation; esophageal tortuosity; presence of fluid, mucus, food debris in the lumen; condition of the mucosa in different parts

of the esophagus; peristalsis — depth, uniformity of the peristaltic wave, presence, severity and level of spastic contractions; position of the cardia relative to the axis of the esophagus; speed of opening of the cardia during insufflation of air or carbon dioxide, elasticity; condition of the mucous membrane of the cardia — presence or absence of scars, infiltration, neoplasms; mandatory examination of the cardia in retroflexion to exclude blastomatous lesions (cardioesophageal cancer, gastric cancer with transition to the cardia).

However, all these changes concern the advanced stages of the disease, whereas in the initial stage there may not be any changes in the esophagus at all, which is why a comprehensive examination is necessary to correctly establish the diagnosis of achalasia [73, 74].

- It is not recommended to formulate a diagnosis of achalasia solely on the basis of endoscopy data. All patients are also recommended to use high-resolution manometry and esophageal radiography data, and, if necessary, computed tomography and ultrasound of the abdominal cavity to verify the diagnosis [75–78].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: for a comprehensive assessment of the clinical situation, it is necessary to use multidirectional classifications that take into account various aspects of the disease: the clinical and radiological classification of B.V. Petrovsky (1962) (cited in [5]), the endoscopic classification of Yu.I. Gallinger, E.A. Godzhello (1999) [73], the Chicago classification of achalasia types based on high-resolution manometry data [55, 65].

Endoscopic classification determines the stage of the disease, the main indicator of which is the degree of expansion of the lumen of the esophagus [73].

Stage I — there are no deviations from the normal endoscopic picture, but an increase in the intensity of the peristaltic wave can be noted according to the type of unstable segmental esophageal spasm.

Stage II — the lumen of the esophagus is dilated to 3–4 cm, contains fluid, mucus along the left wall, the cardia is located in the center, tightly closed, the mucous membrane turns white when the distal end of the endoscope is brought forward, the lumen opens with excessive insufflation of air or carbon dioxide.

Stage III: the esophagus is dilated to 5–7 cm, the lumen contains a significant amount of fluid, mucus, and food debris, there is a C- or S-shaped bend in the lower third, the cardia is eccentric, tightly closed, the mucosa turns white when the

distal end of the endoscope is brought forward, the lumen opens with excessive insufflation of air or carbon dioxide.

Stage IV — the lumen of the esophagus is expanded to 8–15 cm, contains a lot of fluid, mucus, undigested food, sharply tortuous — there is a pronounced S-shaped bend in the lower third, but there may be a double or triple (from the upper third) bend, there is a “blind sac”, the esophagus is elongated, the cardia is sharply eccentric, above the bottom of the “sac”, loosely closed, located 45–55 cm from the incisors (with megaesophagus it can be located even 70 cm from the incisors).

Taking into account the manometric types of achalasia, the description of the endoscopic picture should include an assessment of peristaltic activity — the presence, depth, and uniformity of the propulsive peristaltic wave; the presence, severity, and level of spastic contractions. Also, during EGDS, it is possible to presumptively assess the pressure level in the lower esophageal sphincter based on the density of the cardia closure, which is manifested by the whitening of the mucosa when the end of the endoscope is brought to the esophageal-gastric junction area, and an approximate determination of the amount of insufflated gas required to open the cardia, compared with traditional endoscopic examination. This is not related to the stages of the disease, but helps to assume the type of achalasia, which is especially important when high-resolution manometry cannot be performed, since it is important in determining personalized treatment tactics [79].

- All patients with suspected achalasia are recommended to undergo an X-ray examination with timed barium esophagogram for the purpose of differential diagnosis between achalasia and esophageal spasm, as well as to assess the dynamics of treatment [61, 78, 80, 81].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: X-ray examination of the esophagus with barium using the timed barium esophagogram method can be used both for the primary diagnosis of achalasia and for assessing the dynamics during treatment, after balloon dilation or myotomy [78, 82].

The timed barium esophagogram method is similar to the standard X-ray examination, but it uses established time intervals (1, 2, and 5 min) after taking the barium swallow, when the height and width of the barium column are measured, which allows for a more objective assessment of the emptying of the esophagus. Because of this advantage, timed esophagogram barium esophagogram is usually preferable to a standard barium esophagogram [80].

The use of criteria corresponding to a barium sulfate column height of 5 cm after 1 min showed a sensitivity of 94 % and a specificity of 71 %, and the correspondence to a barium sulfate column height of 2 cm after 5 min demonstrated a sensitivity of 85 % and a specificity of 86 % in differentiating achalasia from other obstructions of the esophagogastric junction [80]. The indicator corresponding to the product of the height and the width of the barium sulfate column in centimeters measured on 1- and 5-minute images can be a quantitative assessment of the percentage of emptying [83].

The X-ray method is an easily accessible, low-cost technique for examining patients with achalasia. It has virtually no contraindications, with the exception of general contraindications to X-ray examinations (pregnancy, severity of the condition, inability to maintain the patient in an upright position). It is necessary to consider contraindications to taking barium swallow, such as hypersensitivity, perforation of the gastrointestinal mucosa (suspected of it), impaired swallowing, intestinal obstruction, constipation, esophageal stenosis, bleeding from the gastrointestinal tract, atresia, condition after surgery on the gastrointestinal tract, malabsorption syndrome, food allergy, esophagotracheal fistulas [84]. In the case of repeated studies to assess the dynamics, it is important to meet the primary conditions, such as the volume and consistency of the contrast agent, the distance from the source, the height of the tube, the position of the patient [85].

- All patients with dysphagia and suspected achalasia cardia are recommended to undergo esophageal manometry to confirm the diagnosis [62, 86].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: esophageal manometry is recognized as the gold standard for diagnosing achalasia [57, 68, 81, 86–88].

In the work by T. Yamasaki et al., the effectiveness of radiographic examination and high-resolution esophageal manometry was compared, taking the latter as the gold standard for diagnosing achalasia. According to their data, the sensitivity, specificity, and accuracy of the radiographic method were 78.3 %, 88.0 %, and 83.0 %, respectively. Thus, patients with complaints of dysphagia, in whom the diagnosis of achalasia was not confirmed by barium sulfate radiography, should undergo high-resolution esophageal manometry [89].

- High-resolution esophageal manometry is superior to traditional manometry in the diagnosis

of achalasia and is recommended as the method of choice for all patients [86, 88].

**Grade of recommendations — B,
level of evidence — 2.**

Comment: high-resolution manometry has a number of advantages over traditional manometry. For example, a significant number of sensors allows examining the esophagus along its entire length, eliminating the “dropout” of zones from the examination, since the sensors are located at 1 cm from each other. The circular position of several sensors records the change in pressure in the esophagogastric junction zone, allowing for the diagnosis of “pseudorelaxation” of the LES — pulling the sphincter in the proximal direction during shortening of the esophagus at the time of, for example, premature contraction in type III achalasia [57]. In addition, for better data visualization, a process of automatic interpolation (“completion”) of the image between the sensors was introduced in the form of a planar or 3D topographic plot (contour graph) [88].

A randomized clinical trial (RCT) compared the diagnostic efficacy of traditional manometry and high-resolution esophageal manometry. After 6 months of patient observation and additional examination, the diagnosis of achalasia was more often confirmed in the group that had previously undergone high-resolution manometry. The authors concluded that high-resolution manometry has a higher diagnostic ability, and esophageal motility disorders are detected by this method at earlier stages of the disease [86].

- The Chicago classification is recommended for use in analyzing the obtained data, as it allows one to ascertain the type of achalasia that has developed in the patient, the presence of which determines the choice of treatment method for the disease and the assessment of the prognosis of treatment effectiveness [55–58, 64, 90].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: The diagnosis of achalasia should be excluded in patients with dysphagia in the absence of mechanical obstruction and inflammation in the esophagus. The introduction of high-resolution esophageal manometry into clinical practice and the use of the Chicago classification for analyzing the data obtained have significantly increased the possibilities for diagnosing both the disease itself and the type of achalasia. The type of achalasia in turn determines the choice of treatment method and the prognosis of its effectiveness [55].

C. Andolfi and P.M. Fisichella conducted a meta-analysis of 20 studies, comparing the effects of different treatment methods on disease

outcomes in all types of achalasia. The effectiveness of botulinum toxin therapy, pneumatic balloon dilation, Heller myotomy, and peroral endoscopic myotomy (POEM) was analyzed. The effectiveness rates of Heller myotomy in achalasia types I, II, and III were 81 %, 92 %, and 71 %, respectively. When conducting POEM, the effectiveness was 95 %, 97 %, and 93 %, respectively. POEM demonstrated greater efficacy compared to Heller myotomy in patients with achalasia type I (OR — 2.97; 95 % CI: 1.09–8.03; $p = 0.032$) and type III (OR — 3.05; 95 % CI: 1.39–8.77; $p = 0.007$). There was no statistically significant difference in the efficacy of these treatment methods for type II achalasia. Thus, the authors concluded that POEM is the method of choice for achalasia types I and III, and type II is successfully treated with any of the described surgical methods [64].

In a randomized clinical trial comparing the efficacy of treating type II achalasia with pneumatic balloon dilation and Heller myotomy, A. Moonen et al. reported similar results of clinical efficacy of the methods after 5 years of patient follow-up (84 and 82 %, respectively). However, in 25 % of cases, after previously undergoing pneumatic balloon dilation, patients required repeated courses of treatment due to relapse of dysphagia. In addition, the data obtained showed that pneumatic balloon dilation was less effective in type I and III achalasia (treatment success was 61 and 31 %, respectively). The same study assessed the efficacy of botulinum toxin injection, which had the lowest remission rates among all types of achalasia [90].

In a systematic review, J.E. Pandolphino and A.J. Gawron presented data confirming the prognostic value of identifying the type of achalasia when choosing tactics and predicting the effectiveness of the treatment. Patients with type II achalasia have the best prognosis when treated with myotomy or pneumatic balloon dilation (96 % probability of a successful outcome). The clinical response to treatment in patients with type I is less pronounced and amounts to 81 % (and, in addition, decreases with increasing degree of esophageal dilation). Patients with type III have a worse prognosis for treatment effectiveness (66 %) due to the presence of premature contractions in the distal esophagus [62].

Based on the results of a systematic review with meta-analysis, which included 8 randomized clinical trials, 27 prospective cohort studies, and 40 retrospective studies, factors influencing the effectiveness of achalasia treatment were identified. Age and manometric type of the disease were identified by the authors as the most

significant predictors of the clinical response to the treatment. The meta-analysis confirmed that older age (mean difference — 7.9 years; 95 % CI: 1.5–14.3) and type III achalasia (OR — 7.1; 95 % CI: 4.1–12.4) are associated with the severity of the clinical response of patients. That is, the authors showed that the best effect of treatment was achieved in elderly patients, and the presence of type III disease was more often associated with a worse prognosis and a higher frequency of relapses [63].

In addition, during esophageal manometry, patients with complaints of dysphagia are recommended to perform an additional provocative test — rapid drink challenge, which allows identifying obstruction of the esophagogastric junction and performing a differential diagnosis with achalasia. The lack of complete opening of the esophagogastric junction during the rapid drink challenge, can be considered as a marker of achalasia and obstruction of the esophagogastric junction. An increase in the total relaxation pressure of the LES above 12 mmHg confirms the diagnosis of achalasia (sensitivity — 85 %, specificity > 95 %) [91].

2.5. Other diagnostic tests

None.

3. Treatment, including drug and non-drug therapy, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications to the use of treatment methods

The objective of treatment of patients with achalasia should be relief of disease symptoms and, consequently, improvement of quality of life. Since evidence for the use of standardized questionnaires in clinical settings is limited, careful clinical assessment of esophageal symptoms before and after therapy should be used to assess treatment success. The most commonly used scale in clinical practice is the scale for severity of achalasia symptoms (Eckardt score; given in Appendix D1–DN) [92]. The use of the Eckardt score is recommended by a number of national clinical guidelines for assessing the effectiveness of treatment [49, 61, 65, 68, 81, 93]. However, despite its widespread use in all large European clinical trials [94–96], the Eckardt score has not been validated and confirmed as a tool for assessing symptom improvement in patients with achalasia [97].

Early treatment can prevent progression to terminal disease and late complications such as aspiration and carcinogenesis. However, there is insufficient natural history data to support this [81, 95, 98, 99].

Treatment of achalasia can be pharmacological, endoscopic, aimed at regulating the tone and motility of the esophagus and cardia while preserving all anatomical structures, and surgical, in which the muscle fibers of the esophagus and esophagogastric junction are intersected or the altered esophagus is completely removed with simultaneous formation of an artificial esophagus from the stomach or colon (esophagoplasty). Access for surgical treatment can be minimally invasive — intraluminal using flexible endoscopes, intracavitary using rigid endoscopic instruments (thoraco- or laparoscopic) or robotics, or traditional — through open surgeries.

3.1. Conservative treatment

- Pharmacological treatment with drugs that have a relaxing effect on smooth muscles is not recommended for patients with achalasia in order to relieve dysphagia [100, 101].

Grade of recommendations — C, level of evidence — 4.

Comment: there is insufficient convincing evidence that calcium channel blockers and nitrates can effectively reduce the tone of the LES and completely relieve the symptoms of achalasia, which calls into question the advisability of their constant use for the symptomatic treatment of achalasia when patients complain of dysphagia [81]. In this regard, drug therapy is used in the treatment of patients awaiting endoscopic or surgical treatment, and as concomitant therapy in patients with achalasia, accompanied by refractory chest pain [65].

- Patients with type III achalasia, which manifests as chest pain, are recommended to be prescribed drugs that have a relaxing effect on the smooth muscles of the thoracic esophagus [99].

Grade of recommendations — C, level of evidence — 4.

Comment: in patients with achalasia with complaints of chest pain before surgery or with persistent complaints after treatment, the administration of drugs from the group of calcium channel blockers (nifedipine), nitrates (isosorbide dinitrate) can reduce the intensity of the pain syndrome [102]. However, when taking these drugs, the possibility of side effects such as arterial hypotension, headache, dizziness should be considered [65, 103].

In the Russian Federation, achalasia is not mentioned in the instructions for use of these drugs, and therefore therapy with these drugs falls into the category of “off-label”. However, “taking into account the global experience of using off-label drugs, when forming the regulatory framework for the implementation of clinical

guidelines in the organization of medical care, the Ministry of Health of the Russian Federation provided for the possibility of including off-label drugs with proven effectiveness in clinical guidelines. At the same time, the use of off-label drugs not provided for by medical care standards and clinical guidelines is allowed by decision of the medical commission” (<https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primenenie-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>). According to national recommendations, nifedipine and isosorbide dinitrate are prescribed in a dose of 5–10 mg 20–30 minutes before meals 3 times a day [65].

The prescription of drug treatment should not exclude the use of endoscopic or surgical treatment [81].

3.2. Endoscopic treatment

3.2.1. Pneumatic balloon dilation

- Stepwise non-forced pneumatic balloon dilation is an effective and fairly safe method for treating achalasia [90, 95, 104, 105].

Grade of recommendations — A, level of evidence — 1.

Comment: pneumatic balloon dilation of the cardia is the gold standard for non-surgical treatment of achalasia [74, 79]. It is performed under X-ray or endoscopic control to stretch the muscle fibers of the esophagogastric junction until they rupture, which reduces the pressure of the LES and improves the passage of food through the esophagus [68]. In Russia, endoscopic dilation of the cardia is performed using a specially designed balloon placed on the distal end of a gastrointestinal endoscope with a diameter of 8.5–9.5 mm [106]. The diameter of the balloons for dilation of the cardia is 30–40 mm, the length is 12–15 cm. The “waist” in the middle part of the balloon facilitates its fixation in the cardia. Currently, a two-layer balloon is used (AO MedSil, Mytishchi), which can be filled with either air (pneumatic dilation) or water (hydraulic dilation) to create higher pressure. This is necessary to prevent perforation of a hollow organ — the esophagus and/or stomach, since in the event of a rupture of an air-filled balloon, the risk of barotrauma is significantly greater than with hydraulic dilation. Water, which is practically incompressible, will flow out freely if the balloon ruptures without injuring the organ wall. Thus, in one session it is possible to perform pneumatic and hydraulic dilation without changing the instrument [107]. Abroad, Rigiflex or Witzel balloons are used for

dilation; they are installed in the cardia and have shown similar results in assessing safety, complication rates, and treatment effectiveness in the near and long-term observation periods [108–110]. The use of a balloon passed through the endoscope channel, as well as bougienage of the cardia, proved ineffective [68]. Also, for hydraulic dilation of the cardia, it is possible to use special balloons manufactured by “COOK” or “Boston Scientific” with a diameter of 30 and 35 mm, a length of 8 cm, having two channels: one for passing the guide string, the other for pumping fluid into the balloon.

The standard mode of endoscopic balloon dilation of the cardia is a course that includes an average of five sessions of pneumatic dilation with a gradual, non-forced increase in pressure from 160 to 300 mmHg to prevent deep tears and the development of cicatricial processes. Initially, the balloon is placed in the cardia with its “waist”, and then with its wide part. The exposure is 30–40 seconds. However, the number of sessions is always determined by the endoscopist individually for a specific patient, as well as the substrate filling the balloon (air or water). The decision to perform hydraulic dilation is made if pneumatic dilation is insufficiently effective according to clinical and endoscopic criteria, and sometimes according to the data of a control X-ray examination [106].

When treating patients with achalasia, it should be remembered that this condition is caused by functional, not organic, obstruction. Since the cardia opens as widely in them as in healthy people, and at any stage of the disease it is possible to pass an endoscope into the stomach, there is no need to “bougie” the cardia with an endoscope or Savary bougies, including a bougie with a diameter of 60 Fr (20 mm). In this category of patients, dilation with a balloon with a diameter of 15–20 mm, and especially stenting of the cardia with self-expanding endoprotheses, should not be performed. Forced pneumatic dilation should be avoided, since this leads to deep tears up to perforation or to the development of a cicatricial process with the formation of cicatricial strictures of the esophageal-gastric junction. Technical and tactical errors can discredit the technique [106].

• The choice of treatment method for achalasia depends on the individual characteristics of the patient, their preferences, possible side effects and/or complications, and the experience of the medical institution. In general, stepwise non-forced repeated balloon pneumatic balloon dilations, laparoscopic esophagocardiomyotomy, and

peroral endoscopic myotomy are equivalent in effectiveness [63, 90, 95, 105].

Grade of recommendations — A, level of evidence — 1.

Comment: currently, there are several alternative methods of surgical and endoscopic treatment of achalasia aimed at relaxing the LES, the effectiveness of which is comparable. Endoscopic pneumatic balloon dilation (PBD), in contrast to surgical methods, allows preserving the anatomical integrity of the structures that provide the closing function of the cardia, affecting the excessively spasmodic segment of the lower third of the esophagus and the esophagogastric junction, in the absence of radiation exposure [107]. According to randomized controlled trials, the effectiveness of PBD is 62–90 % [62, 68]. A significant number of studies have been devoted to the comparison of laparoscopic esophagocardiomyotomy and endoscopic PBD in the treatment of achalasia. The largest of these is the European multicenter randomized controlled trial. Its conclusion was the comparable effectiveness (about 90 %) of PBD (especially when performing several procedures) and laparoscopic esophagocardiomyotomy, the differences did not reach statistical significance [90].

In 2019, F. Ponds et al. compared the effectiveness of peroral endoscopic myotomy (POEM) and PBD in a large randomized clinical trial. Observation of 126 patients continued for 2 years. Treatment was considered successful if the Eckardt score decreased to ≤ 3 , there were no serious complications, and there was no need for re-treatment. The results of POEM were successful in 92 % of patients, while PBD led to a permanent cure in only 54 % of patients. Postoperative reflux esophagitis after POEM was diagnosed in 41 % of patients, after PBD — in 7 %. Such low efficiency of balloon dilation of the cardia can be explained by the study design: pneumatic dilation was limited to only one or two sessions using 30–35 mm balloons. Therefore, an analysis of the use of additional pneumatic dilation in 14 patients with 40 mm balloons was conducted and success was achieved in 76 % [95].

A retrospective study conducted in 2017 in China included 32 patients who underwent POEM and 40 patients who underwent PBD [111]. At short-term follow-up, similar improvements were noted in manometry and esophagography. Patients were followed for 36 months. With PBD, the efficacy at 3 months was 95 %, and at 36 months it was 60 %. For POEM, the efficacy at 3 months was 96 %, and at 36 months it was 93 %. However, when subgroup analysis

was performed by achalasia types, statistically significant efficacy was higher with POEM compared with PBD only for patients with type III achalasia.

A retrospective review of 200 patients with achalasia found that at 2 months after treatment, there was no significant difference in the effectiveness of 3 procedures (POEM, PBD, and laparoscopic esophagocardiomyotomy) as measured by high-resolution esophagography or esophageal manometry [112].

Recent studies, the results of which are presented in a systematic review with meta-analysis [113], demonstrated that the effectiveness of POEM in the immediate postoperative period is more than 90 % [114–117], and in the late period after 12, 24 and 36 months – 92.9 %, 90.6 % and 88.4 %, respectively [118]. As for side effects, when comparing POEM with traditional methods of treatment, their frequency was 3.6 % after POEM, 4.9 % after laparoscopic esophagocardiomyotomy and 3.1 % when using PBD [119].

3.2.2. Peroral endoscopic myotomy

Peroral endoscopic myotomy (POEM) has been developed as an endoscopic treatment method that is effective and minimally invasive [120]. The surgical sequence for POEM is as follows: at 12–13 cm from the cardioesophageal junction, an initiating longitudinal mucosal incision of about 2 cm in length is made, sufficient to introduce the distal end of the endoscope with a transparent cap into the submucosa. In the second stage, the submucosa fibers of the esophagus, the esophagogastric junction, and then the stomach are dissected for about 3 cm. The next stage is a myotomy of 7–13 cm or more in length (in type III achalasia, the length of the muscle incision depends on the proximal level of spastic lesion of the esophagus). The last stage is hermetically sealing the mucosal incision with hemostatic clips.

- All patients with achalasia during POEM are recommended to undergo a dissection of the muscular layer of the stomach of at least 2–3 cm in length, which is optimal for achieving the target parameters of the operation [95].

**Grade of recommendations – A,
level of evidence – 1.**

Comment: the length of the gastric portion of the myotomy is similar in most RCTs and is essentially the same as that of open or laparoscopic esophagocardiomyotomy. However, increasing the incision by more than 2–3 cm does not improve the target parameters of the operation [121]. In this case, the muscular layer in the stomach is transected to its full depth (keeping

the mucous membrane above it intact), whereas in the esophagus, the inner, circular layer is most often dissected [122].

- All patients with AC are recommended to undergo POEM with carbon dioxide insufflation, but not air, in order to minimize complications [123].

**Grade of recommendations – B,
level of evidence – 2.**

Comment: a large retrospective cohort study analyzed the incidence of complications after POEM. The authors reported a very high incidence of serious gas-related complications (27.8 %), especially during the first year when room air insufflation was used during POEM [123]. The incidence of complications decreased to 1.9 % after the introduction of CO₂ insufflation and stabilized at about 1 % after 3.5 years. Carbon dioxide is sterile, does not support combustion, and is rapidly absorbed from closed cavities due to its high affinity for blood hemoglobin.

- All patients with achalasia undergoing POEM are recommended to receive antibiotic prophylaxis in order to exclude infectious complications, and the timing, volume and duration should be regulated by the protocols adopted in the clinic for “clean” surgical interventions [124].

**Grade of recommendations – B,
level of evidence – 2.**

Comment: there are numerous studies indicating the need for perioperative antibiotic prophylaxis in patients with achalasia when POEM is prescribed. Various regimens are used, for example, a single dose of antibiotics administered 1 hour before anesthesia [125]. A randomized clinical trial conducted in China found a reduced need for postoperative antibiotics in the group of patients receiving preoperative antibiotic prophylaxis, while no difference in the number of documented infectious complications was found between the two groups [124]. The study by Y. Zhai et al. [126] did not reveal any additional clinical benefit from preoperative antibiotic administration compared to a group of patients who were prescribed antibiotics only postoperatively to prevent infectious complications after POEM. All researchers agree that antibiotic prophylaxis is necessary, since patients who have undergone POEM may have significant inflammatory reactions and are likely to have microbial translocation, which has been confirmed by a corresponding study [127].

- POEM is more effective in the short and long term compared to pneumatic balloon dilation [95, 118].

**Grade of recommendations – A,
level of evidence – 1.**

Comment: according to a meta-analysis including 66 scientific papers, the clinical success of treatment with POEM was higher than with PBD after 12, 24 and 36 months of observation (92.9 % vs. 76.9 %, $p = 0.001$; 90.6 % vs. 74.8 %, $p = 0.004$; 88.4 % vs. 72.2 %, $p = 0.006$, respectively). Moreover, the results of POEM statistically significantly exceeded the results of PBD in achalasia types I, II and III (92.7 % vs. 61 %, $p = 0.01$; 92.3 % vs. 80.3 %, $p = 0.01$; 92.3 % vs. 41.9 %, $p = 0.01$, respectively). The total indicators of clinical success after 12 and 24 months were also significantly higher when using POEM (8.97; $p = 0.001$ and 5.64; $p = 0.006$). Thus, based on the results of the meta-analysis, it was concluded that POEM is more effective than PBD in the treatment of patients with achalasia in both short-term and long-term observations [118].

The efficacy of POEM and PBD in the treatment of different types of achalasia was also studied in another comparative study. The authors found that there was a significant difference in the time to symptom recurrence between the POEM and PBD groups ($p = 0.002$). At 24-month follow-up, the clinical success rates of POEM and PBD were 91.8 and 68.0 %, respectively. The hazard ratio for symptom recurrence was 6.54 for PBD compared with POEM (95 % CI: 2.12–20.22; $p = 0.001$). Moreover, the clinical success rates of POEM were significantly higher than in patients after PBD for all types of achalasia (type I: 92.0 % vs. 51.1 %, $p = 0.004$; type II: 92.3 % vs. 59.8 %, $p = 0.007$; type III: 91.7 % vs. 55.6 %, $p = 0.051$) [129].

It should be noted that when using PBD, the recurrence rate of clinical symptoms is higher than with POEM, which leads to a higher frequency of re-treatment. Significantly higher rates of re-interventions were noted in a multicenter RCT (PBD – 46 %, POEM – 8 %) [95] and the work of researchers from Korea (PBD – 45.2 %, POEM – 7.8 %) [129].

- Gastroesophageal reflux as an adverse event occurs more frequently after POEM than after PBD [118].

Grade of recommendations – A, level of evidence – 1.

Comment: a group of researchers conducted a meta-analysis comparing the effectiveness of treating achalasia using POEM and PBD methods. In the analysis of cohort studies, no significant difference was observed in the severity of gastroesophageal reflux manifestations in large groups of patients who underwent these interventions, either in terms of the clinical picture (19 (13.7–25.8)% with POEM vs.

17.8 (12.7–24.4) % with PBD, $p = 0.78$) or in terms of endoscopy data (27.5 (17.5–40.3) % with POEM vs. 14.1 (5.7–30.8) % with PBD, $p = 0.15$) and pH monitoring (48.6 (31.6–66) % with POEM vs. 41.3 (22.8–62.6) % with PBD, $p = 0.61$). However, an analysis of controlled studies demonstrated a significantly higher overall risk of developing reflux esophagitis with POEM compared to PBD, both in terms of the presence of symptoms 2.95 (95 % CI: 1.46–5.95; $p = 0.02$) and in terms of endoscopy results 6.98 (95 % CI: 2.41–20.22; $p = 0.001$) [118].

In a retrospective analysis of the medical records of patients who underwent POEM, erosive reflux esophagitis grade A–B according to the Los Angeles classification was observed in 37.5 % of patients during a 2-year follow-up. It is worth noting that the symptoms were easily controlled by the administration of proton pump inhibitors in all patients [130].

According to Russian authors, among 100 patients with reflux esophagitis after POEM, erosive reflux esophagitis was diagnosed in 24.24 % of patients during the observation period of 1 to 5 years. Among them, grade A according to the Los Angeles classification was diagnosed in 15.2 % of patients, B – in 7.1 %, and C – in 2.02 %. In their work, the authors noted the peculiarity of the clinical course of the postoperative period in some patients. Among 24 patients with reflux esophagitis, 12 persons did not complain of heartburn or other characteristic complaints. After the appointment of antisecretory therapy, endoscopic remission occurred. The asymptomatic course of postoperative reflux esophagitis once again emphasizes the need for dynamic monitoring of patients after POEM [131].

3.2.3. Botulinum toxin injection

Intrasphincteric injection of botulinum toxin (BT) for achalasia was first proposed and performed by P.J. Pasricha et al. in 1994 [132]. The principle of the method is based on the fact that botulinum toxin A, used to treat achalasia, blocks the release of acetylcholine from nerve endings into the synaptic cleft, which leads to temporary relaxation of the muscle fibers of the LES.

- Endoscopic intrasphincteric injection of botulinum toxin is recommended for patients with achalasia as an effective and safe therapy only for temporary relief of disease symptoms [133, 134].

Grade of recommendations – B, level of evidence – 2.

Comment: indications for the use of BT injection as an effective and safe means for temporary relief of achalasia symptoms are reflected in a number of clinical guidelines [49, 81, 93].

Possible complications of BT injection include esophageal perforation or inflammatory mediastinitis [135], chest pain (4.3 %) or heartburn (0.7 %) [136], but despite this, BT injection is considered a relatively safe treatment due to the low probability of complications [49].

A number of clinical studies have shown that, compared with placebo, BT injection into the LES area reduces achalasia symptoms (dysphagia, regurgitation, and chest pain), reduces LES pressure, and improves esophageal emptying compared with placebo injection [137, 138].

In a systematic review with meta-analysis based on the results of data from 9 studies including 315 patients with achalasia, symptom relief or improvement after BT injection was noted in 78.7 % of patients at their re-examination 1 month after the procedure. However, in the following months, the effectiveness of therapy decreased and was 70 % after 3 months of observation, 53.3 % — after 6 months, and 40.6 % — after 12 months or more. In this regard, some patients required various additional treatment methods. Repeated BT injection was required in 46.6 % of patients, 3.8 % were referred for PBD and 3.2 % — for surgical myotomy [139].

Randomized clinical trials compared the efficacy of endoscopic intrasphincteric injection of BT and PBD [133, 134]. Data from a meta-analysis including 5 RCTs indicate that BT injections significantly reduce LES pressure, relieve clinical symptoms and esophageal congestion in the short term. No significant difference was found between PBD and BT injection in achieving remission within 4 weeks after the initial intervention (the risk ratio for remission was 1.11; 95% CI: 0.97–1.27). There was also no significant difference in the mean LES pressure between the treatment groups: the weighted mean difference for the group with PBD was -0.77 (95% CI: -2.44 – 0.91 ; $p = 0.37$). During dynamic observation, relapse of symptoms was noted, and to a greater extent in the group of patients with BT injection. After 6 months, 46 of 57 patients in the PBD group were in remission, while in the group with BT injection only 29 of 56, which gives a remission risk ratio of 1.57 (95% CI: 1.19–2.08; $p = 0.0015$). Over time, the gap between the groups increases: after 12 months, 55 of 75 participants in the PBD group were in remission, while in the participants with BT injection only 27 of 72 people (remission risk ratio 1.88; 95% CI: 1.35–2.61; $p = 0.0002$). In addition, it is worth mentioning that no serious adverse outcomes were observed in the participants who received BT injections, while in the PBD group, a severe complication in the form of

wall perforation was noted in three cases. Thus, as a result of the comparative analysis, the authors concluded that both these methods are equally effective in the short term, while the use of pneumatic balloon dilation is more reliable in the long term (more than 6 months) [133].

The impact of repeated BT injections on the efficacy and safety of subsequent myotomy treatment remains controversial. There is an opinion that multiple injections may cause a chronic inflammatory fibrotic reaction in the esophageal wall, leading to obliteration of the muscular-submucosal layer, which may increase the risk of perforation during subsequent surgical treatment [64]. Data on the potential harm of BT administration before surgical and endoscopic myotomies are contradictory, and it is possible that the uncertainty regarding the negative effects of previous use of the drug is related to the fact that the data have been obtained from observational studies that included small numbers of patients and limited follow-up periods [68].

• Endoscopic intrasphincteric injection of BT is recommended for patients with achalasia who, due to the severity of the concomitant pathology, cannot undergo more invasive and effective treatment for the purpose of temporary relief of symptoms [49, 65, 81].

Grade of recommendations — B, level of evidence — 2.

Comment: according to the Seoul Consensus and the American College of Gastroenterology guidelines for the treatment of achalasia, BT injections are recommended for patients with achalasia whose general condition does not allow for endoscopic or surgical treatment [49, 68]. The guidelines of the Russian Gastroenterological Association emphasize that this most often applies to older individuals with severe concomitant cardiovascular and bronchopulmonary pathology, as well as in the presence of an S-shaped esophagus [65]. Considering the significant technical simplicity of performing BT injections, the short time spent on this procedure, and the minimal number of complications (usually associated with individual intolerance to BT drugs), this procedure can be recommended for patients in decompensation due to concomitant (therapeutic or surgical) pathology [81]. It should also be noted that to date in the Russian Federation the botulinum toxin A drug Dysport has not been registered as a means for use in gastroenterology, it is only permitted to be used in neurology and cosmetology, in connection with which therapy with this drug falls into the category of “off-label” use. Nevertheless, “considering the global experience of using off-label drugs, when

forming the regulatory framework for the implementation of clinical guidelines in the organization of medical care, the Ministry of Health of the Russian Federation has provided for the possibility of including off-label drugs with proven effectiveness in clinical guidelines. At the same time, the use of off-label drugs that are not provided for by medical care standards and clinical guidelines is permitted by decision of the medical commission" (<https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primenenie-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>).

3.3. Surgical treatment

- The indication for surgical treatment of patients with achalasia is, mainly, the ineffectiveness of pneumatic balloon dilation [98, 141].

Grade of recommendations — B, level of evidence — 2.

Comment: absolute indications for surgical intervention are the impossibility or ineffectiveness of pneumatic balloon dilation (the "rubber cardia" symptom), rapid relapse of symptoms after dilation, ineffectiveness of drug treatment or the administration of botulinum toxin type A, relapse after previously performed esophagocardiomyotomy [141], as well as the severity of the manifestations of the disease and the impairment of quality of life, the risk of complications and (or) their consequences at stage IV of the disease (megaesophagus) [98].

- The laparoscopic version of esophagocardiomyotomy is recognized as the gold standard for this intervention [142].

Grade of recommendations — B, level of evidence — 2.

Comment: the standard surgical treatment for achalasia is laparoscopic esophagocardiomyotomy, which is based on the dissection of the muscular layer of the esophagus along the anterior wall of the organ with the transition to the anterior wall of the stomach in the cardia zone [143]. The consequence of the intervention is a decrease in the tone of the cardia and the elimination of dysphagia with an efficiency of 80–90% [144].

- The advisability of performing laparoscopic esophagocardiomyotomy for achalasia as a first-line treatment method is controversial [145].

Grade of recommendations — C, level of evidence — 3.

Comment: the reserved attitude towards the use of laparoscopic esophagocardiomyotomy as an initial method of treating achalasia is due to the high efficiency of more gentle treatment methods, primarily balloon dilation.

- The demonstrated effectiveness of robot-assisted technology in performing myotomy should, however, be confirmed by additional randomized clinical trials [140, 141].

Grade of recommendations — C, level of evidence — 1.

Comment: the use of a robotic surgical system in the treatment of patients with achalasia is safe and convenient for the surgeon due to improved tissue visualization and increased dissection accuracy. The method is an effective alternative to other minimally invasive approaches and may become the procedure of choice, especially with reduced costs. Randomized clinical trials are needed to evaluate long-term functional outcomes [148].

- The impact of non-surgical methods of treating achalasia on the safety and efficacy of laparoscopic esophagocardiomyotomy is controversial [149, 150].

Grade of recommendations — C, level of evidence — 3.

Comment: the increased risk of intra- and postoperative complications, as well as the insufficient effectiveness of laparoscopic esophagocardiomyotomy after previously performed balloon dilation or the introduction of botulinum toxin type A is controversial. A number of studies indicate an increased frequency of esophageal perforations in these groups of patients.

- The main results of POEM and laparoscopic esophagocardiomyotomy are comparable. POEM demonstrates a lower rate of serious complications, but a higher incidence of gastroesophageal reflux disease [142–144].

Grade of recommendations — A, level of evidence — 1.

Comment: most of the current studies have found no significant difference between POEM and laparoscopic esophagocardiomyotomy in terms of intervention time, postoperative pain scores and analgesic requirements, and complication rates, with a significant reduction in hospital stay. Symptomatic gastroesophageal reflux outcomes after these surgical procedures have shown a trend toward a significant reduction in favor of laparoscopic esophagocardiomyotomy compared to POEM. However, future studies are needed to examine the long-term effects of POEM on acid reflux [147].

- POEM in patients with achalasia, compared with laparoscopic esophagocardiomyotomy, reduces the duration of hospitalization and reduces the need for analgesics [145].

Grade of recommendations — C, level of evidence — 3.

Comment: despite the active implementation of the POEM method, which has demonstrated good results in resolving dysphagia in patients with achalasia, there remains a need for further research to compare this treatment method and the current standard of surgical care — laparoscopic esophagocardiomyotomy.

- In patients with uncomplicated achalasia, transabdominal esophagomyotomy combined with fundoplication effectively restores swallowing function and relieves dysphagia without causing gastroesophageal reflux [146].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 2.**

Comment: most surgeons prefer to supplement the dissection of the esophageal muscles with an antireflux intervention, although the role of fundoplication in esophagocardiomyotomy, as well as the technology for its implementation, continues to be discussed.

- The incidence of gastroesophageal reflux symptoms with esophagomyotomy without fundoplication is 31.5 %, and with the addition of antireflux surgery to esophagomyotomy, it is 8.8 % [139].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: the role of fundoplication in myotomy remains controversial, although most surgeons prefer to supplement the dissection of the esophageal muscles with an antireflux procedure. The antireflux procedure reduces the incidence of heartburn, esophagitis, and peptic stricture in the postoperative period. One of the arguments of opponents of fundoplication is the presence of concomitant aperistalsis of the esophagus, in which case the fundoplication itself can cause the development of dysphagia. Various variants of “incomplete” fundoplication (such as Toupet or Dor) are used to prevent this complication [148].

- There is no statistically significant difference in long-term outcomes between the groups of patients who underwent isolated myotomy and myotomy combined with fundoplication [149].

**Grade of recommendations — C,
level of evidence — 1.**

Comment: the literature on this topic lacks high-quality studies, and further research using large-scale randomized clinical trials comparing different treatments is needed to confirm this finding.

- Terminal stage (stage IV) of the disease (megaesophagus) develops in 10–15 % of patients suffering from achalasia. Subtotal resection of the esophagus (esophagectomy) in this case is usually the method of choice, although it is accompanied by a higher incidence of complications [68, 99].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: the basic indications for subtotal removal of the esophagus with subsequent esophagoplasty in patients with achalasia include significant expansion of the esophageal lumen with its elongation and S-shaped deformation, as well as ineffective (or completely absent) motility, leading to persistent disruption of food evacuation into the stomach. These circumstances call into question the effectiveness of both balloon dilations and isolated surgical intervention in the lower esophageal sphincter area. In addition, the basis for removal of the esophagus is concomitant congestive erosive-ulcerative esophagitis with the risk of bleeding, aspiration complications, as well as an increasing risk of developing squamous cell carcinoma of the esophagus against the background of mucosal dysplasia. Nevertheless, some authors believe that esophagectomy is indicated only if organ-preserving interventions are unsuccessful [151, 152].

- Complications during esophagectomy in patients with terminal stage of achalasia develop in 19–50 % of cases, with fatal outcomes occurring in 0–3.8 % of cases [150].

**Grade of recommendations — A,
level of evidence — 1.**

Comment: the use of minimally invasive (primarily thoracoscopic) approaches in surgical treatment of terminal achalasia, in combination with other elements of the fast-track surgery program, is accompanied by a lower surgical stress response and a decrease in the severity of pain syndrome [139], although it has a number of technical limitations [128]. The use of this program helps to reduce the duration of postoperative observation in the intensive care unit, as well as the duration of inpatient treatment due to a significant reduction in the incidence of postoperative complications and mortality.

- In most patients with end-stage of achalasia, myotomy allows avoiding esophagectomy, with re-intervention required in 16 % of cases [151].

**Grade of recommendations — B,
level of evidence — 1.**

Comment: According to the ISDE (International Society for Diseases of the Esophagus) guidelines published in 2018, high preoperative LES pressure has a beneficial effect on the outcome of myotomy, while stage IV (sigmoid esophagus) is a factor for an unfavorable prognosis [61]. The patient's belonging to an older age group and the duration of symptoms also worsen the results of organ-preserving intervention in case of S-shaped deformation of the esophagus.

4. Medical rehabilitation, medical indications and contraindications for the use of rehabilitation methods

The issues of medical rehabilitation, as well as health resort treatment for patients with achalasia, have not been developed. When resolving these issues, one should be guided by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1029H of September 28, 2020 "On approval of the lists of indications and contraindications for health resort treatment".

5. Prevention and regular medical checkup, medical indications and contraindications for the use of prevention methods

Issues of prevention and regular medical checkup of patients with achalasia have not been developed.

6. Organization of medical care

If there is a suspicion that a patient has achalasia, general practitioners, district general practitioners, family doctors, medical specialists, and paramedical workers refer the patient in the prescribed manner for consultation to a medical organization that has a gastroenterologist's office or an outpatient gastroenterology center (department) to provide them with primary specialized health care. A gastroenterologist at a medical organization that has a gastroenterologist's office or an outpatient gastroenterology center (department) organizes the diagnostic tests necessary to establish a diagnosis (mandatory EGDS, barium X-ray examination of the esophagus using the method of timed contrast radiography, esophageal manometry (high resolution, if possible)). After confirming the diagnosis of achalasia, the patient is recommended to be referred to a specialized surgical hospital to determine further treatment tactics.

Examination and treatment of patients with achalasia is carried out on an outpatient basis or in a day hospital setting.

7. Additional information (including factors that influence the outcome of the disease or condition)

Achalasia is associated with an increased risk of esophageal cancer. A systematic review and meta-analysis of 11,978 patients with achalasia found that the incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma was 26 (95 % CI: 18–39) and 4 (95 % CI: 3–6) per 1000 patients with achalasia, respectively. The absolute increase in the risk of squamous cell carcinoma was 308.1 and adenocarcinoma was 18.03 cases per 100,000 patients per year. In addition, the increased risk of adenocarcinoma in patients with achalasia suggests fundoplication after myotomy to minimize the likelihood of developing gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus, a known risk factor for adenocarcinoma. The need for routine endoscopic surveillance of patients with achalasia remains controversial [68, 153].

8. Criteria for assessing the quality of medical care

Quality criteria	Level of evidence	Grade of recommendations
Esophagogastroduodenoscopy is performed	A	1
X-ray examination with barium swallow is performed using the method of timed contrast radiography	A	1
Esophageal manometry is performed	A	1
Endoscopic or surgical treatment is performed	A	1
Drug treatment is performed	C	4

Appendix A2.

Methodology for developing clinical guidelines

The proposed recommendations are intended to convey to practicing physicians modern ideas about the etiology and pathogenesis of achalasia, to acquaint them with the currently used algorithm for its diagnosis and treatment.

The target audience of these clinical recommendations:

- 1) gastroenterologists;
- 2) general practitioners (family doctors);
- 3) therapists;
- 4) functional diagnostics doctors;
- 5) radiologists;
- 6) endoscopists.

In these clinical recommendations, all information is ranked by the level of reliability (evidence) depending on the number and quality of studies on this problem.

Table 1. Grading of Levels of Evidence (GLE for diagnostic methods (diagnostic interventions)

GLE	Explanation
1	Systematic reviews of studies with reference method control or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual studies with reference method control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, excluding randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Studies without sequential control with a reference method or studies with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case reports
5	There is only a rationale for the mechanism of action or expert opinion

Table 2. Grading of Levels of Evidence (GLE) for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitative interventions)

GLE	Explanation
1	Systematic review of RCTs using meta-analysis
2	Individual RCTs and systematic reviews of studies of any design, excluding RCTs, using meta-analysis
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case reports or case series, case-control studies
5	There is only a rationale for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion

Table 3. Grading of Recommendations (GoR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

GoR	Explanation
A	Strong recommendation (all efficacy measures (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Conditional recommendation (not all efficacy measures (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their findings are inconsistent for the outcomes of interest)
C	Weak recommendation (lack of good quality evidence (all efficacy measures (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their conclusions are inconsistent for the outcomes of interest)

Procedure for updating clinical guidelines

The mechanism for updating clinical guidelines provides for their systematic updating — at least once every 3 years, as well as when new data appears from the standpoint of evidence-based medicine on issues of diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, the presence of justified additions/comments to previously approved clinical guidelines, but not more often than once every 6 months.

Limitation of application of the guidelines

Clinical guidelines reflect the opinion of experts on the most controversial issues. In clinical practice, situations may arise that go beyond the guidelines presented, so the final decision on the tactics of managing each patient should be made by the attending physician, who is responsible for his treatment.

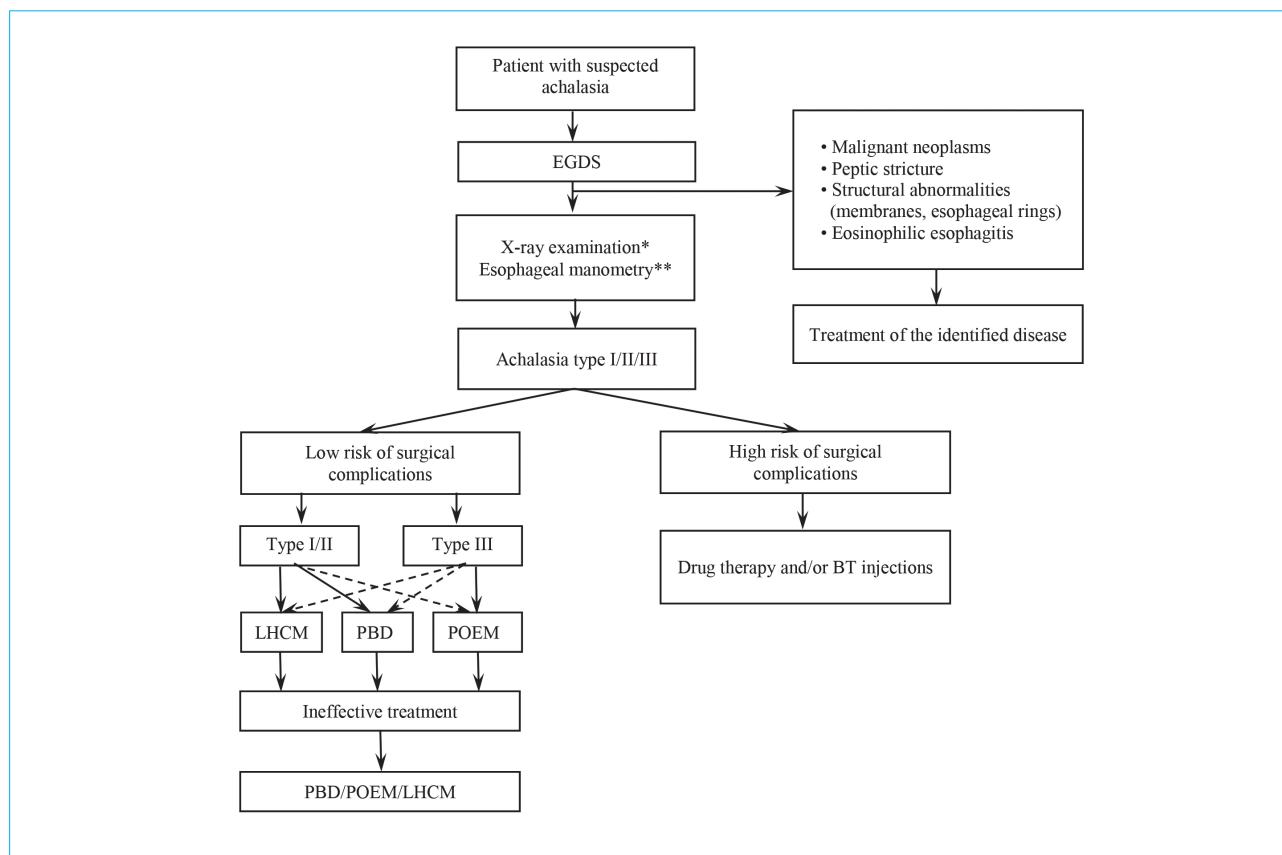
Appendix A3.

Reference materials, including the correspondence of indications for use and contraindications, methods of administration and dosages of medicinal products to the instructions for use of the medicinal product

These clinical guidelines have been developed with consideration of the following regulatory documents:

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 906H of November 12, 2012 “On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the profile of “gastroenterology””.
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 203H of 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. 1029H of September 28, 2020 “On approval of the lists of indications and contraindications for health resort treatment”.
4. Federal Law of the Russian Federation No. 326-FZ of November 29, 2010 (as amended on December 19, 2022, No. 519-FZ) “On compulsory medical insurance in the Russian Federation”.

Appendix B. Algorithms of physician actions



Note: EGDS — esophagogastroduodenoscopy; LHCM — laparoscopic Heller’s cardiomyotomy; PBD — pneumatic balloon dilation; POEM — peroral endoscopic myotomy; BT — botulinum toxin; * — according to the method of timed barium esophagogram; ** — high-resolution esophageal manometry, the gold standard for achalasia diagnostics with classification by achalasia types.

Appendix C. Information for patients

Achalasia of the cardia is a chronic progressive disease, manifested by complaints of progressive difficulty in the passage of solid and liquid food through the esophagus, regurgitation (regurgitation of eaten food, the “wet pillow” symptom in the morning), chest pain. Achalasia is diagnosed with equal frequency in men and women, the age group of those affected is from 25 to 60 years, and the incidence increases with age.

The etiology and pathogenesis of achalasia have not been fully studied. The following hypotheses have been proposed as the main mechanisms of disease development: genetic predisposition, exposure to viral infections, and idiopathic autoimmune triggers.

If achalasia is suspected, the patient undergoes a comprehensive examination aimed at excluding the oncological process, diseases with a similar clinical picture — gastroesophageal reflux disease, ischemic heart disease, esophageal spasm. The patient is required to undergo esophagogastroduodenoscopy, X-ray examination of the esophagus with barium swallow using the method of timed barium esophagogram, manometry of the esophagus (preferably with high resolution).

When the diagnosis is confirmed and the type of achalasia is determined, it is recommended to refer the patient to a specialized surgical hospital to determine further treatment tactics. Due to the fact that achalasia is a chronic progressive disease, the patient should be explained the need for mandatory treatment in order to exclude the development of severe forms of the disease and complications.

In cases where the general condition of the patient does not allow endoscopic or surgical treatment, the issue of prescribing drug therapy to alleviate symptoms should be considered.

Appendix D1–DN. Rating scales, questionnaires and other patient assessment instruments provided in clinical guidelines

Table 4. Severity of achalasia clinical symptoms scale (Eckardt score)

Symptom				
Points	Weight loss	Dysphagia	Chest pain	Regurgitation
0	no	no	no	no
1	< 5 kg	occasionally	occasionally	occasionally
2	5–10 kg	daily	daily	daily
3	> 10 kg	at every meal	at every meal	at every meal

The Eckardt score is based on the assessment of the main clinical manifestations of achalasia — weight loss, dysphagia, chest pain, regurgitation. The patient can score a maximum of 12 points, which is considered a negative result. Points from 0 to 3 are awarded if the symptoms never bother the patient, occur episodically, daily or at each meal, respectively. Points from 0 to 3 are also awarded in accordance with the degree of weight loss in the patient (Table 4).

Next, the following correspondence between the symptom score (points scored) and the clinical stage of achalasia is determined:

- 0–1 point — stage 0;
- 2–3 points — stage I;
- 4–6 points — stage II;
- > 6 points — stage III.

After the patient's treatment, a repeated assessment of the clinical symptoms is performed. Correspondence between stage 0–I of the disease indicates achievement of clinical remission. Treatment is considered ineffective if, according to the assessment of the clinical symptoms, achalasia corresponds to stages II and III of the disease [92].

References / Литература

1. Ates M.F., Vaezi F. The pathogenesis and management of achalasia: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2015;9(4):449–63. DOI: 10.5009/gnl14446
2. Campo S.M., Zullo A., Scandavini C.M., Frezza B., Cerro P., Balducci G. Pseudoachalasia: A peculiar case report and review of the literature. *World J Gastrointest Endosc*. 2013;5(9):450–4. DOI: 10.4253/wjge.v5.i9.450
3. de Oliveira R.B., Rezende Filho J., Dantas R.O., Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(7):1119–24.
4. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф. Хирургия пищевода. Современные достижения реконструктивной хирургии: Сб. научных трудов. М., 1988:34–7. [Vantsyan E.N., Chernousov A.F. Esophageal surgery. Modern advances in reconstructive surgery: Abstracts. Moscow, 1988:34–7. (In Russ.)].
5. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. [Chernousov A.F., Bogopolsky P.M., Kurbanov F.S. Esophageal surgery. Manual for physicians. Moscow: Meditsina Publ., 2000. (In Russ.)].
6. Сакс Ф.Ф. Функциональная морфология пищевода. М., 1987:121–64. [Saks F.F. Functional esophageal morphology. Moscow: Meditsina Publ., 1987:121–64. (In Russ.)].
7. Иорданская Н.И. Изменения экстра- и интрамуральной нервной системы при кардиоспазме. *Казанский медицинский журнал*. 1961;1:49–51. [Iordanskaya N.I. Changes of extra- and intramural nervous system at cardiospasm. *Kazan Medical Journal*. 1961;1:49–51. (In Russ.)].
8. Adams C.W., Marples E.A., Trounce J.R. Achalasia of the cardia and Hirschsprung's disease. The amount and distribution of cholinesterases. *Clin Sci*. 1960;19:473–81.

9. Зиверт К.Н. Спазм и стеноз кардии. Труды 26-го Всесоюзного съезда хирургов. М., 1962:182–6. [Zievert K.N. Spasm and stenosis of cardia. Abstracts of the 26th All-Union Congress of Surgeons. Moscow, 1962:182–6. (In Russ.)].
10. Воронцова Н.И. Изменения вегетативной нервной системы при функциональных заболеваниях пищевода. Клиническая медицина. 1966;2:33–4. [Vorontsova N.I. Changes of autonomous nervous system at functional esophageal diseases. Clinical Medicine (Russian Journal). 1966;2:33–4. (In Russ.)].
11. Savarino E., Bhatia S., Roman S., Sifrim D., Tack J., Thompson S.K., et al. Achalasia. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):28. DOI: 10.1038/s41572-022-00356-8
12. Romero-Hernández F., Furuzawa-Carballeda J., Hernández-Molina G., Alejandro-Medrano E., Nuñez-Álvarez C.A., Hernández-Ramírez D.F., et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(1):203–8. DOI: 10.1111/jgh.13839
13. Lee J.Y., Kim N., Kim S.E., Choi Y.J., Kang K.K., Oh D.H., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 3 subtypes of achalasia according to the Chicago classification in a tertiary institute in Korea. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19(4):485–94. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.485
14. Furuzawa-Carballeda J., Torres-Landa S., Valdovinos M.A., Coss-Adame E., Martín Del Campo L.A., Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. World J Gastroenterol. 2016;22(35):7892–907. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7892
15. Schlottmann F., Neto R.M.L., Herbella F.A.M., Patti M.G. Esophageal achalasia: Pathophysiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation. Am Surg. 2018;84(4):467–72.
16. Boeckxstaens G.E., Zaninotto G., Richter J.E. Achalasia. Lancet. 2014;383(9911):83–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0
17. Ghoshal U.C., Daschakraborty S.B., Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia. World J Gastroenterol. 2012;18(24):3050–7. DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3050
18. Patel D.A., Kim H.P., Zifodya J.S., Vaezi M.F. Idiopathic (primary) achalasia: A review. Orphanet J Rare Dis. 2015;10(1):89. DOI: 10.1186/s13023-015-0302-1
19. Mearin F., García-González M.A., Strunk M., Zárate N., Malagelada J.R., Lanas A. Association between achalasia and nitric oxide synthase gene polymorphisms. Am J Gastroenterol. 2006;101(9):1979–84. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00762.x
20. Vigo A.G., Martínez A., de la Concha E.G., Urcelay E., de León A.R. Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: No evidence in a large case-control study. Am J Gastroenterol. 2009;104(5):1326–7. DOI: 10.1038/ajg.2009.72
21. Ghisa M., Laserra G., Marabotto E., Ziola S., Tolone S., de Bortoli N., et al. Achalasia and obstructive motor disorders are not uncommon in patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(8):1554–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.056
22. Nelson M., Zhang X., Genta R.M., Turner K., Podgietz E., Paris S., et al. Lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia exhibits profound mast cell degranulation. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(5):e14055. DOI: 10.1111/nmo.14055
23. Cools-Lartigue J., Chang S.-Y., Mckendy K., Mayrand S., Marcus V., Fried G.M., et al. Pattern of esophageal eosinophilic infiltration in patients with achalasia and response to Heller myotomy and Dor fundoplication. Dis Esophagus. 2013;26(8):766–75. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01385.x
24. Schizas D., Syllaios A., Vailas M., Sotiropoulou M., Triantafyllou T., Tsapralis D., et al. Eosinophilic esophagitis and achalasia: Two distinct nosologic entities or a possible etiopathogenic association? Dig Dis. 2021;39(6):553–60. DOI: 10.1159/000515520
25. de Moura E.T.H., Jukemura J., Ribeiro I.B., Farias G.F.A., de Almeida Delgado A.A., Coutinho L.M.A., et al. Peroral endoscopic myotomy vs laparoscopic myotomy and partial fundoplication for esophageal achalasia: A single-center randomized controlled trial. World J Gastroenterol. 2022;28(33):4875–89. DOI: 10.3748/wjg.v28.i33.4875
26. Mota R.C.L., de Mouro E.G.H., de Mouro D.T.H., Bernardo W.M., de Moura E.T.H., Brunaldi V.O., et al. Risk factors for gastroesophageal reflux after POEM for achalasia: A systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021;35(1):383–97. DOI: 10.1007/s00464-020-07412-y
27. Allgrove J., Claydon G.S., Grant D.B., Macaulay J.C. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. Lancet. 1978;311(8077):1284–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)91268-0
28. Prpic I., Huebner A., Persic M., Handschug K., Pavletic M. Triple A syndrome: Genotype-phenotype assessment. Clin Genet. 2003;63(5):415–7. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00070.x
29. Moore S.W. Down syndrome and the enteric nervous system. Pediatr Surg Int. 2008;24(8):873–83. DOI: 10.1007/s00383-008-2188-7
30. Tanaka S., Abe H., Sato H., Shiwaku H., Minami H., Sato C., et al. Frequency and clinical characteristics of special types of achalasia in Japan: A large-scale, multicenter database study. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(10):2828–33. DOI: 10.1111/jgh.15557
31. Sara C., Marcella P., Martina C., Marta A., Eleonora E., Giovanni A., et al. Clinical correlation and disease phenotype in patients with esophageal achalasia and comorbid autoimmune diseases. Dis Esophagus. 2021;34(1):doaa072. DOI: 10.1093/dote/doaa072
32. Furuzawa-Carballeda J., Aguilar-León D., Gamboa-Domínguez A., Valdovinos M.A., Nuñez-Álvarez C., Martín-del-Campo L.A., et al. Achalasia – an autoimmune inflammatory disease: A cross-sectional study. J Immunol Res. 2015;2015:729217. DOI: 10.1155/2015/729217
33. Storch W.B., Eckardt V.F., Wienbeck M., Eberl T., Auer P.G., Hecker A., et al. Autoantibodies to Auerbach's plexus in achalasia. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 1995;41(8):1033–8.
34. Moses P.L., Ellis M.L., Anees M.R., Ho W., Rothstein R.I., Meddings J.B., et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2003;52(5):629–36. DOI: 10.1136/gut.52.5.629
35. Hernández-Ramírez D.F., Olivares-Martínez E., Nuñez-Álvarez C.A., Coss-Adame E., Valdovinos M.A., López-Verdugo F., et al. Triosephosphate isomerase, carbonic anhydrase, and creatine kinase-brain isoform are possible antigen targets in patients with achalasia. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(5):e13804. DOI: 10.1111/nmo.13804
36. Naik R.D., Vaezi M.F., Gershon A.A., Higginbotham T., Chen J.J., Flores E., et al. Association of achalasia with active varicella zoster virus infection of the esophagus. Gastroenterology. 2021;161(2):719–21.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.057
37. Mobasheri L., Nasirpour M.H., Masoumi E., Azarnami A.F., Jafari M., Esmaeili S.A. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. Cytokine. 2022;154:155873. DOI: 10.1016/j.cyt.2022.155873
38. Ruz Zafra P., García Sánchez C.J., Pérez Ramírez A., Guil Soto A., Leo Carnerero E. Infection with SARS-CoV-2 as potential achalasia trigger. Rev Esp Enferm Dig. 2023;115(4):203–4. DOI: 10.17235/reed.2022.8975/2022
39. Furuzawa-Carballeda J., Icaza-Chávez M.E., Aguilar-León D., Uribe-Uribe N., Nuñez-Pompa M.C., Trigos-Díaz A., et al. Is the SARS-CoV-2 virus a possible trigger agent for the development of achalasia? Neurogastroenterol Motil. 2023;35(3):e14502. DOI: 10.1111/nmo.14502
40. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
41. Van Hoeij F.B., Ponds F.A., Smout A.J., Bredenoord A.J. Incidence and costs of achalasia in the Netherlands. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(2). DOI: 10.1111/nmo.13195
 42. Samo S., Carlson D.A., Gregory D.L., Gawel S.H., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Incidence and prevalence of achalasia in central Chicago, 2004–2014, since the widespread use of high-resolution manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):366–73. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.030
 43. Sadowski D.C., Ackah F., Jiang B., Svenson L.W. Achalasia: Incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(9):e256–61. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x
 44. Marlais M., Fishman J.R., Fell J.M.E., Haddad M.J., Rawat D.J. UK incidence of achalasia: An 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):192–4. DOI: 10.1136/adc.2009.171975
 45. Петровский Б.В. Кардиоспазм и его хирургическое значение. Труды 27-го Всесоюзного съезда хирургов. М., 1962:162–73. [Petrovsky B.V. Cardiospasm and surgical significance. *Abstracts of the 27th All-Union congress of surgeons*. Moscow, 1962:162–73. (In Russ.)].
 46. Уткин В.В. Кардиоспазм. Рига: Зинатне, 1966. [Utkin V.V. Cardiospasm. Riga: Zinatne, 1966. (In Russ.)].
 47. Суворова Т.А. Функциональные заболевания пищевода. В кн.: Многотомное руководство по хирургии. М., 1966: Т. 6, кн. 2:317–55. [Suvorova T.A. Functional esophageal diseases. In: *Multi-volume manual of surgery*. Moscow, 1966; Vol. 6, book 2:317–55. (In Russ.)].
 48. Моргенштерн А.З. Ахалазия пищевода. М.: Медицина, 1968. [Morgenstern A.Z. Esophageal achalasia. Moscow: Meditsina Publ., 1968. (In Russ.)].
 49. Jung H.-K., Hong S.J., Lee O.Y., Pandolfino J., Park H., Miwa H., et al. 2019 Seoul Consensus on esophageal achalasia guidelines. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(2):180–203. DOI: 10.5056/jnm20014
 50. Swanström L.L. Achalasia: Treatment, current status and future advances. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1173–80. DOI: 10.3904/kjim.2018.439
 51. Гребенев А.Л. Ахалазия кардии (клиника, диагностика, лечение): дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1969. [Grebenev A.L. Cardiac achalasia (clinical presentation, diagnosis, treatment): *Dr. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 1969. (In Russ.)].
 52. Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л. Ахалазия кардии. М.: Медицина, 1976. [Vasilenko V.Kh., Suvorova T.A., Grebenev A.L. Cardiac achalasia. Moscow: Meditsina Publ., 1976. (In Russ.)].
 53. Гребенев А.Л. Влияние лекарственных препаратов (ацетилхолин, адреналин, папаверин, нитроглицерин и морфин) на двигательную функцию пищевода. *Советская медицина*. 1987;7:17–21. [Grebenev A.L. Effect of drugs (acetylcholine, epinephrine, papaverine, nitroglycerin and morphine) on motor function of the esophagus. *Sovetskaya meditsina*. 1987;7:17–21. (In Russ.)].
 54. Вилыгин Г.Д., Соловьева В.И., Тимофеева Т.А. Кардиоспазм. Патогенез, клиника и лечение. М.: Медицина, 1971. [Vilyugin G.D., Solovyeva V.I., Timofeyeva T.A. Cardiospasm. *Pathogenesis, clinical presentation and treatment*. Moscow: Meditsina Publ., 1971. (In Russ.)].
 55. 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
 56. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890593-100
 57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Абдулхаков С.А., 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.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
 58. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J.P.M., et al. Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: A focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):677–88. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.132
 59. Sodickoff J.B., Lo A.A., Shetuni B.B., Kahrilas P.J., Yang G.Y., Pandolfino J.E. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(1):139–45. DOI: 10.1111/nmo.12711
 60. Salvador R., Voltarel G., Savarino E., Capovilla G., Pesi E., Perazzolo A., et al. The natural history of achalasia: Evidence of a continuum — “The evolutive pattern theory”. *Dig Liver Dis*. 2018;50(4):342–7. DOI: 10.1016/j.dld.2017.11.012
 61. Zaninotto G., Bennett C., Boeckxstaens G., Costantini M., et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus*. 2018;31(9). DOI: 10.1093/dote/doy071
 62. Pandolfino J.E., Gawron A.J. Achalasia: A systematic review. *JAMA*. 2015;313(18):1841–52. DOI: 10.1001/jama.2015.2996
 63. Oude Nijhuis R.A.B., Prins L.I., Mostafavi N., van Etten-Jamaludin F.S., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J. Factors associated with achalasia treatment outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1442–53. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.008
 64. Andolfi C., Fisichella P.M. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg*. 2019;106(4):332–41. DOI: 10.1002/bjs.11049
 65. Ивашкин 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., Godzhello E.A., Maev I.V., Evsyutina Yu.V., Lapina T.L., et al. Diagnosis 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
 66. Трухманов А.С. Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995. [Trukhmanov A.S. Comprehensive treatment approach in cardiac achalasia: *Cand. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 1995. (In Russ.)].
 67. Евсютина Ю.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(6):4–12.

- [Yevsyutina Yu.V., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Cardiac achalasia: Modern concepts on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(6):4–12. (In Russ.)].
68. Vaezi M.F., Pandolfino J.E., Yadlapati R.H., Greer K.B., Kavitt R.T. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1393–411. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000731
 69. Бектаева Р.Р. Недостаточность кардии в клинике внутренних болезней (Патогенез. Особенности клинического течения. Дифференцированная терапия): дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1991. [Bektaeva R.R. Insufficiency of cardia in the clinic of internal diseases (Pathogenesis. Features of the clinical course. Differentiated therapy): *Dr. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 1991. (In Russ.)].
 70. Сторонова О.А. Структурные и метаболические характеристики загрудинной боли эзофагогенного происхождения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Storonova O.A. Structural and metabolic characteristics of sternal pain of esophagogenic origin: *Cand. Sci. (Med.) thesis*. Moscow, 2011. (In Russ.)].
 71. Boeckxstaens G.E.E. Achalasia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(4):595–608. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.03.004
 72. Triadafilopoulos G., Boeckxstaens G.E., Gullo R., Patti M.G., Pandolfino J.E., Kahrlas P.J., et al. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25(4):337–48. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01207.x
 73. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М.: РНЦХ РАМН, 1999. [Gallinger Yu.L., Godzhello E.A. Operative endoscopy of the esophagus. Moscow: RNTsH RAMN Publ., 1999. (In Russ.)].
 74. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Шатверян Д.Г., Булганина Н.А. Диагностика и лечение ахалазии кардии — обзор зарубежной литературы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;177(5):21–35. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Shatveryan D.G., Bulganina N.A. Diagnosis and treatment of achalasia — a review of foreign literature. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5):21–35. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-21-35
 75. Howard P.J., Maher L., Pryde A., Cameron E.W., Heading R.C. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*. 1992;33(8):1011–5. DOI: 10.1136/gut.33.8.1011
 76. Reynolds J.C., Parkman H.P. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989;18(2):223–55.
 77. Fisichella P.M., Raz D., Palazzo F., Niponmick I., Patti M.G. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. *World J Surg*. 2008;32(9):1974–79. DOI: 10.1007/s00268-008-9656-z
 78. Andersson M., Lundell L., Kostic S., Ruth M., Lönroth H., Kjellin A., et al. Evaluation of the response to treatment in patients with idiopathic achalasia by the timed barium esophagogram: Results from a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*. 2009;22(3):264–73. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00914.x
 79. Булганина Н.А., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В. Многолетние результаты лечения ахалазии кардии методом комбинированной баллонной дилатации. Роль манометрии высокого разрешения в диагностике ахалазии. Эндоскопические и манометрические параллели. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;5:34–44. [Bulganina N.A., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V. Long-term results of treatment of achalasia cardia by combined balloon dilation. The role of high-resolution manometry in the diagnosis of achalasia. Endoscopic and manometric parallels. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;5:34–44. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-34-44
 80. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. Timed barium swallow: Diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):196–203. DOI: 10.1038/ajg.2017.370
 81. Oude Nijhuis R., Zaninotto G., Roman S., Boeckxstaens G., Fockens P., Langendam M.W., et al. European guideline on achalasia — UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(1):13–33. DOI: 10.1177/2050640620903213
 82. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. Timed barium swallow for assessing long-term treatment response in patients with achalasia: Absolute cutoff versus percent change — A cross-sectional analytic study. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14005. DOI: 10.1111/nmo.14005
 83. De Oliveira J.M., Birgisson S., Doinoff C., Einstein D., Herts B., Davros W., et al. Timed barium swallow: A simple technique for evaluating esophageal emptying in patients with achalasia. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(2):473–9. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242756
 84. Barium sulfate. In: *Meyler's Side Effects of Drugs. (Sixteenth Edition). The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Elsevier: 2016:827–829. DOI: 10.1016/B978-0-444-53717-1.00350-4
 85. Hajhosseini P., Forootan M., Shadbakht B., Bakhtavar K., Zali M.R., Sedighi N. Novel description on esophageal timed barium swallow: A correlation between advanced parametrization and esophageal X-ray images. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022;15(4):366–76. DOI: 10.22037/ghfbb.v15i4.2467
 86. 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
 87. 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
 88. 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
 89. 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
 90. Moonen A., Annese V., Belmans A., Bredenoord A.J., Bruley des Varannes S., Costantini M., et al. Long-term results of the European achalasia trial: A multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016;65(5):732–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310602
 91. Ang D., Hollenstein M., Misselwitz B., Knowles K., Wright J., Tucker E., et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: An adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(1):e12902. DOI: 10.1111/nmo.12902
 92. Eckardt V.F., Aignherr C., Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1732–8. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91428-7
 93. Khashab M.A., Vela M.F., Thosani N., Agrawal D., Buxbaum J.L., Abbas Fehmi S.M., et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(2):213–27.e6. DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.231
 94. Boeckxstaens G.E., Annese V., des Varannes S.B., Chaussade S., Costantini M., Cuttitta A., et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1010502
 95. Ponds F.A., Fockens P., Lei A., Neuhaus H., Beyna T., Kandler J., et al. Effect of peroral endoscopic myotomy

- vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naïve patients with achalasia: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2):134–44. DOI: 10.1001/jama.2019.8859
96. Werner Y.B., Hakanson B., Martinek J., Repici A., von Rahden B.H.A., Bredenoord A.J., et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2019;381(23):2219–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1905380
 97. Slone S., Kumar A., Jacobs J., Velanovich V., Richter J.E. Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. *Dis Esophagus*. 2021;34(2):doaa080. DOI: 10.1093/dote/doaa080
 98. Müller M., Keck C., Eckardt A.J., Werling S., Wehrmann T., König J., et al. Outcomes of pneumatic dilation in achalasia: Extended follow-up of more than 25 years with a focus on manometric subtypes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):1067–74. DOI: 10.1111/jgh.14044
 99. Eckardt V.F., Hoischen T., Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: Results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(10):956–60. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282fbf5e5
 100. Gelfond M., Rozen P., Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: A clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*. 1982;83(5):963–69.
 101. Bortolotti M., Labò G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology*. 1981;80(1):39–44.
 102. George N., Abdallah J., Maradey-Romero C., Gerson L., Fass R. Review article: The current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):213–39. DOI: 10.1111/apt.13458
 103. Bassotti G., Annesse V. Review article: Pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1391–6. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00645.x
 104. Chrystoja C.C., Darling G.E., Diamant N.E., Kortan P.P., Tomlinson G.A., Deitel W., et al. Achalasia-specific quality of life after pneumatic dilation or laparoscopic heller myotomy with partial fundoplication: A multicenter, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1536–45. DOI: 10.1038/ajg.2016.402
 105. van Hoeij F.B., Prins L.I., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J. Efficacy and safety of pneumatic dilation in achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(7):e13548. DOI: 10.1111/nmo.13548
 106. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Булганина Н.А., Шатверян Д.Г., Дехтяр М.А. Место и роль эндоскопической баллонной дилатации при ахалазии кардии в эпоху пероральной эндоскопической миотомии (POEM). Тридцатилетний опыт. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;4:105–10. [Godzhello E.A., Khrustaleva M.V., Bulganina N.A., Shatveryan D.G., Dekhtyar M.A. Endoscopic balloon dilation for achalasia in the era of peroral endoscopic myotomy (POEM). Thirty years' experience. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;4:105–10. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-105-110
 107. Булганина Н.А., Годжелло Э.А., Хрусталева М.В. Эндоскопическая баллонная гидродилатация в лечении ахалазии кардии. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2022;10(1):41–52. [Bulganina N.A., Godzhello E.A., Khrustaleva M.V. Endoscopic balloon hydrodilation in the treatment of achalasia of the cardia. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(1):41–52. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-41-52
 108. Ponce J., Garrigues V., Pertejo V., Sala T., Berenguer J. Individual prediction of response to pneumatic dilation in patients with achalasia. *Dig Dis Sci*. 1996;41(11):2135–41. DOI: 10.1007/BF02071392
 109. Alonso-Aguirre P., Aba-Garrote C., Estévez-Prieto E., González-Conde B., Vázquez-Iglesias J.L. Treatment of achalasia with the Witzel dilator: A prospective randomized study of two methods. *Endoscopy*. 2003;35(5):379–82. DOI: 10.1055/s-2003-38777
 110. Tuset J.A., Luján M., Huguet J.M., Canelles P., Medina E. Endoscopic pneumatic balloon dilation in primary achalasia: Predictive factors, complications, and long-term follow-up. *Dis Esophagus*. 2009;22(1):74–9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00874.x
 111. Meng F., Li P., Wang Y., Ji M., Wu Y., Yu L., et al. Peroral endoscopic myotomy compared with pneumatic dilation for newly diagnosed achalasia. *Surg Endosc*. 2017;31(11):4665–72. DOI: 10.1007/s00464-017-5530-0
 112. Sanaka M.R., Hayat U., Thota P.N., Jegadeesan R., Ray M., Gabbard S.L., et al. Efficacy of peroral endoscopic myotomy vs other achalasia treatments in improving esophageal function. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4918–25. DOI: 10.3748/wjg.v22.i20.4918
 113. Dahiya D.S., Nivedita F., Perisetti A., Goyal H., Inamdar S., Gangwani M.K., et al. Clinical outcomes and complications for achalasia patients admitted after per-oral endoscopic myotomy. *Gastroenterology Res*. 2023;16(3):141–8. DOI: 10.14740/gr1617
 114. Kim J.Y., Min Y.W. Peroral endoscopic myotomy for esophageal motility disorders. *Clin Endosc*. 2020;53(6):638–45. DOI: 10.5946/ce.2020.223
 115. Li H., Peng W., Huang S., Ren Y., Peng Y., Li Q., et al. The 2 years' long-term efficacy and safety of peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: A systematic review. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):1. DOI: 10.1186/s13019-018-0811-9
 116. Khashab M.A., Benias P.C., Swanstrom L.L. Endoscopic myotomy for foregut motility disorders. *Gastroenterology*. 2018;154(7):1901–10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.294
 117. Stavropoulos S.N., Modayil R.J., Friedel D., Savides T. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): A snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3322–38. DOI: 10.1007/s00464-013-2913-8
 118. Ofosu A., Mohan B.P., Ichkhanian Y., Masadeh M., Febin J., Barakat M., et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs pneumatic dilation (PD) in treatment of achalasia: A meta-analysis of studies with ≥ 12-month follow-up. *Endosc Int Open*. 2021;9(7):E1097–107. DOI: 10.1055/a-1483-9406
 119. Niño-Ramírez S., Ardila O., Rodrigues F.H., Londoño J., Pérez S., Sánchez S., et al. Major adverse events related to endoscopic or laparoscopic procedures in achalasia. A systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023;88(1):36–43. DOI: 10.1016/j.rgmex.2021.11.012
 120. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y., Sato Y., Kaga M., Suzuki M., et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265–71. DOI: 10.1055/s-0029-1244080
 121. Teitelbaum E.N., Sternbach J.M., El Khoury R., Sofer N.J., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J., et al. The effect of incremental distal gastric myotomy lengths on EGJ distensibility during POEM for achalasia. *Surg Endosc*. 2016;30(2):745–50. DOI: 10.1007/s00464-015-4269-8
 122. Crespín O.M., Liu L.W.C., Parmar A., Jackson T.D., Hamid J., Shlomovitz E., et al. Safety and efficacy of POEM for treatment of achalasia: A systematic review of the literature. *Surg Endosc*. 2017;31(5):2187–201. DOI: 10.1007/s00464-016-5217-y
 123. Zhang X.-C., Li Q.-L., Xu M.-D., Chen S.-Y., Zhong Y.S., Zhang Y.Q., et al. Major perioperative adverse events of peroral endoscopic myotomy: A systematic 5-year analysis. *Endoscopy*. 2016;48(11):967–78. DOI: 10.1055/s-0042-110397
 124. Zhu B.-Q., Cai M.-Y., Zhang X.-C., Yu Y.-F., Chen S.-Y., Zhou P.-H. Benefit of preoperative antibiotic prophylaxis for peroral endoscopic myotomy (POEM):

- A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5):AB184–5. DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.403
125. Appendix E. Algorithms for diagnosing infections. *Am J Epidemiol.* 1980;111(5):635–43. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112941
 126. Zhai Y., Linghu E., Li H., Qin Z., Shi X., Peng L., et al. Is preoperative antibiotics necessary for infection prevention before peroral endoscopic myotomy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:S587.
 127. Maselli R., Oliva A., Attardo S., Nicoletti R., Finati E., Vetrano S., et al. Risk of microbial translocation in patients undergoing per-oral endoscopic myotomy for achalasia. Preliminary results. *Dig Liver Dis.* 2018;50(2 Suppl.): e183–4. DOI: 10.1016/S1590-8658(18)30532-2
 128. Bonavina L., Asti E., Sironi A., Bernardi D., Aiolfi A. Hybrid and total minimally invasive esophagectomy: how I do it. *Journal of Thoracic Disease.* 2017;9(Suppl 8): S761–S772. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.55
 129. Kim G.H., Jung K.W., Jung H.-Y., Kim M.-J., Na H.K., Ahn J.Y., et al. Superior clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy compared with balloon dilation in all achalasia subtypes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(4):659–65. DOI: 10.1111/jgh.14616
 130. Werner Y.B., Costamagna G., Swanström L.L., von Renteln D., Familiari P., Sharata A.M., et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut.* 2016;65(6):899–906. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308649
 131. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Мутько Н.И. Применение пероральной эндоскопической миотомии при лечении пациентов с ахалазией пищевода (опыт 100 операций). *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(2):25–33. [Drobayzgin E.A., Chikinev Yu.V., Mitko N.I. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: Single-center experience from 100 operations. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2023;12(2):25–33. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20231202125
 132. Pasricha P.J., Ravich W.J., Hendrix T.R., Sostre S., Jones B., Kalloo A.N. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin: A pilot trial. *Ann Intern Med.* 1994;121(8):590–1. DOI: 10.7326/0003-4819-121-8-199410150-00006
 133. Leyden J.E., Moss A.C., MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD005046. DOI: 10.1002/14651858.CD005046.pub3
 134. Pasricha P.J., Ravich W.J., Hendrix T.R., Sostre S., Jones B., Kalloo A.N. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 1995;332(12):774–8. DOI: 10.1056/NEJM199503233321203
 135. van Hoeij F.B., Tack J.F., Pandolfino J.E., Sternbach J.M., Roman S., Smout A.J., et al. Complications of botulinum toxin injections for treatment of esophageal motility disorders. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1–5. DOI: 10.1111/dote.12491
 136. Zaninotto G., Annese V., Costantini M., Del Genio A., Costantino M., Epifani M., et al. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic Heller myotomy for esophageal achalasia. *Ann Surg.* 2004;239(3):364–70. DOI: 10.1097/01.sla.0000114217.52941.c5
 137. Annese V., Basciani M., Perri F., Lombardi G., Frusciante V., Simone P., et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology.* 1996;111(6):1418–24. DOI: 10.1016/S0016-5085(96)70002-1
 138. Annese V., Bassotti G., Coccia G., Dinelli M., D'Onofrio V., Gatto G., et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group.* *Gut.* 2000;46(5):597–600. DOI: 10.1136/gut.46.5.597
 139. Campos G.M., Vittinghoff E., Rabl C., Takata M., Gadenstetter M., Lin F., et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009;249(1):45–57. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e43ab
 140. Maeso S., Reza M., Mayol J.A., Blasco J.A., Guerra M., Andradás E., et al. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy. *Ann Surg.* 2010;252(2):254–62. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e6239e
 141. Ataya K., Bsat A., Aljaafreh A., Bourji H., Al Ayoubi A.R., Hassan N. Robot-assisted Heller myotomy versus laparoscopic Heller myotomy: A systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2023;15(11):e48495. DOI: 10.7759/cureus.48495
 142. Facciorusso A., Singh S., Abbas Fehmi S.M., Annese V., Lipham J., Yadlapati R. Comparative efficacy of first-line therapeutic interventions for achalasia: A systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(8):4305–14. DOI: 10.1007/s00464-020-07920-x
 143. Mundre P., Black C.J., Mohammed N., Ford A.C. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(1):30–8. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30296-X
 144. Talukdar R., Inoue H., Reddy D.N. Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2015;29(11):3030–46. DOI: 10.1007/s00464-014-4040-6
 145. Docimo S. Jr., Mathew A., Shope A.J., Winder J.S., Haluck R.S., Pauli E.M. Reduced postoperative pain scores and narcotic use favor per-oral endoscopic myotomy over laparoscopic Heller myotomy. *Surg Endosc.* 2017;31(2):795–800. DOI: 10.1007/s00464-016-5034-3
 146. Falkenback D., Johansson J., Öberg S., Kjellin A., Wenner J., Zilling T., et al. Heller's esophagomyotomy with or without a 360° floppy Nissen fundoplication for achalasia. Long-term results from a prospective randomized study. *Dis Esophagus.* 2003;16(4):284–90. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2003.00348.x
 147. Marano L., Pallabazzer G., Solito B., Santi S., Pigazzi A., De Luca R., et al. Surgery or peroral esophageal myotomy for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e3001. DOI: 10.1097/MD.00000000000003001
 148. Wright A.S., Williams C.W., Pellegrini C.A., Oelschlager B.K. Long-term outcomes confirm the superior efficacy of extended Heller myotomy with Toupet fundoplication for achalasia. *Surg Endosc.* 2007;21(5):713–8. DOI: 10.1007/s00464-006-9165-9
 149. Santoro G., Sheriff N., Noronha J., Nunes Q., Tandon A. Heller myotomy versus Heller myotomy with fundoplication in patients with achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(3):158–64. DOI: 10.1308/rcsann.2020.7123
 150. Aiolfi A., Asti E., Bonitta G., Bonavina L. Esophagectomy for end-stage achalasia: Systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42(5):1469–76. DOI: 10.1007/s00268-017-4298-7
 151. Orlandini M.F., Serafim M.C.A., Datrino L.N., Tavares G., Tristão L.S., Dos Santos C.L., et al. Myotomy in sigmoid megaesophagus: is it applicable? A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(10):doab053. DOI: 10.1093/dote/doab053
 152. Stefanidis D., Richardson W., Farrell T.M., Kohn G.P., Augenstein V., Fanelli R.D.; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surg Endosc.* 2012;26(2):296–311. DOI: 10.1007/s00464-011-2017-2
 153. Tustumi F., Bernardo W.M., da Rocha J.R.M., Szachnowicz S., Seguro F.C., Bianchi E.T., et al. Esophageal achalasia: A risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(10):1–8. DOI: 10.1093/dote/dox072

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).

Contact information: 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 of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia.

Contact information: drapkina@bk.ru;
101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Russian University of Medicine; President of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine.

Contact information: anmartynov@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.

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

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

Elina A. Godjello — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher at the Department of Endoscopy, Petrovsky National Research Center of Surgery; Member of the Association of Russian Endoscopy Society.

Contact information: godjello@inbox.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-788X>

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).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 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 медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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>

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Президент Российского научного медицинского общества терапевтов.

Контактная информация: anmartynov@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.

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>

Годжелло Элина Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник эндоскопического отделения, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; член Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российское эндоскопическое общество).

Контактная информация: godjello@inbox.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5320-788X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Mikhail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General Surgery with an Endoscopy Course, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: korolevmp@yandex.ru;
119014, Saint Petersburg, Liteiny ave., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery of N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

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

Irina A. Tarasova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tarasova_i_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abricosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-7351>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Chairman of the Board of the Association of Endoscopic Society "REndO" (Russian Endoscopic Society).
Contact information: efedo@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Королев Михаил Павлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: korolevmp@yandex.ru;
119014, г. Санкт-Петербург, Литейный просп., 56.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5061-0139>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

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

Тарасова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 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: tarasova_i_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-7351>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; Председатель правления Ассоциации эндоскопического общества «РЭндО» (Российское эндоскопическое общество).
Контактная информация: efedo@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Alexander T. Tskhovrebov — Researcher at the Department of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Center of Surgery.

Contact information: pnrc-alex@mail.ru;

119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-2530>

Margarita P. Shapka — Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shapka_m_p@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-7795>

Aleksey L. Shestakov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: 221161@mail.ru;

119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Anatolii V. Yurasov — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Thoracoabdominal Surgery and Oncology, Petrovsky National Research Centre of Surgery.

Contact information: ayurasov@mail.ru;

119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7402>

Цховребов Александр Теймуразович — научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: pnrc-alex@mail.ru;

119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4445-2530>

Шапка Маргарита Петровна — врач-рентгенолог отделения лучевой 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: shapka_m_p@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-7795>

Шестаков Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: 221161@mail.ru;

119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3387-7442>

Юрасов Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: ayurasov@mail.ru;

119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7402>

Submitted: 05.06.2024 Accepted: 05.08.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 05.06.2024 Принята: 05.08.2024 Опубликовано: 30.12.2024



30-й юбилейный Российский гастро-энтерологический конгресс и заседание Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

The 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress and the Meeting of the Profile Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Arkady A. Sheptulin

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

С 29 сентября по 1 октября 2024 г. в Москве в Конгресс-центре Центра международной торговли под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества нейрогастроэнтерологии и моторики, Российского общества по изучению печени (РОПИП), Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «Гастроэнтерология», Отделения медицинских наук Российской академии наук и ООО «Гастро» в очном режиме прошел 30-й юбилейный российский гастроэнтерологический конгресс. В его работе приняли участие около 1300 врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, хирургов, колопроктологов, эндоскопистов, патологоанатомов, онкологов, диетологов и др.) из Российской Федерации и стран СНГ.

Одновременно заседания проходили в пяти залах, в ходе Конгресса было проведено 46 научных симпозиумов, заслушано 207 научных докладов (рис. 1).

Информационная поддержка была оказана 19 издательствами и изданиями, в том числе «Российским журналом гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». В рамках Конгресса была организована выставка, при посещении которой можно было получить информацию о новых лекарственных препаратах и медицинской технике.

Пленарные сессии были посвящены актуальным вопросам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Рассматривались вопросы диагностики и терапии

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Баррета и ахалазии кардии, предупреждения развития аденокарциномы пищевода.

Большое внимание уделено диагностике и лечению заболеваний желудка (атрофического, билиарного и аутоиммунного гастрита, язвенной болезни), достижениям и перспективам эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) как основе профилактики язвенной болезни и рака желудка.

Значительное число докладов было посвящено диагностике и лечению заболеваний печени и их осложнений (фиброза и цирроза печени, печеночной энцефалопатии и саркопении). В центре внимания была жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией, которая рассматривалась как междисциплинарная проблема, касающаяся не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов и кардиологов.

Большой интерес представляли доклады, относившиеся к заболеваниям поджелудочной железы и желчного пузыря. Обсуждались вопросы первичной и вторичной экзокринной панкреатической недостаточности, а также особенности проведения ферментозаместительной терапии, диагностики и лечения хронического холецистита и желчнокаменной болезни, современные возможности фармакотерапии билиарного сладжа.

Актуальные проблемы рассматривались в докладах, посвященных заболеваниям кишечника. К ним относились, в частности, особенности канцерпревенции при язвенном колите, изменения



Рисунок 1. На одном из симпозиумов 30-го юбилейного Российского гастроэнтерологического конгресса

Figure 1. At one of the symposiums of the 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress

кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и возможности ее коррекции, важность своевременной диагностики и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Ряд докладов касался функциональных гастроэнтерологических заболеваний. Была проведена оценка роли воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Обсуждались клинические рекомендации РГА и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника.

Рассматривались актуальные проблемы детской гастроэнтерологии, в частности, мультидисциплинарный подход гастроэнтерологов и иммунологов к лечению иммуноопосредованных заболеваний кишечника, гастроэнтерологов и хирургов — к лечению болезни Крона.

В рамках Конгресса было заявлено 58 стендовых докладов. Содержание докладов представили авторы из Москвы, Смоленска, Казани, Нижнего Новгорода, Ярославля, Ростова-на-Дону, Симферополя, Донецка, Саратова, Красноярска (рис. 2, 3).

Был проведен конкурс на лучший стендовый доклад, и по решению жюри призерами были выбраны:

• 1-е место — **О.Э. Акчурина, Л.К. Тумакова, Д.Д. Мухаметова, Е.С. Бодрягина, А.Х. Одинцова,**

Д.И. Абдулганиева «Ультразвуковая диагностика саркопении у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника» (Казанский государственный медицинский университет, Казань);

• 2-е место — **Ч.М. Лыонг, О.С. Шифрин, Е.А. Полуэктова, А.В. Королев, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин** «Хронический запор и НППП-энтеропатия» (Клиника пропаганды внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Сеченовский Университет, Москва);

• 2-е место — **А.И. Скутарь, А.В. Борсуков** «Эластометрия печени при коморбидной патологии у пациентов с метаболическим синдромом на фоне хронической сердечной недостаточности» (Клиническая больница № 1, Смоленск);

• 3-е место — **А.В. Налетов, Н.П. Гуз, П.И. Куропятник** «Частота overlap-синдрома функциональных гастроинтестинальных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19» (Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк).

В рамках Конгресса состоялись расширенное заседание редакционной коллегии и круглый стол друзей «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», посвященные повышению уровня научного содержания журнала и информационной поддержке Российской гастроэнтерологической ассоциации.

30 сентября 2024 г. состоялось объединенное заседание Профильной комиссии МЗ РФ



Рисунок 2. Клинические ординаторы кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета на сессии стендовых докладов. Слева направо: Ч.М. Лыонг (автор стендового доклада, получившего второе место в конкурсе), А.Х. Кафарова, Е.А. Авазбекова, А.А. Казаров

Figure 2. Clinical residents of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of Sechenov University at a poster session. From left to right Ch.M. Luong (author of the poster report, who took second place in the competition), A.Kh. Kafarova, Ye.A. Avazbekova, A.A. Kazarov



Рисунок 3. На постерной сессии. Слева — профессор ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» А.В. Налетов (автор стендового доклада, получившего третье место в конкурсе), справа — доцент ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Д.И. Масюта

Figure 3. At the poster session. On the left is Professor of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky A.V. Naletov (author of the poster report that received third place in the competition), on the right is Associate Professor of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky D.I. Masyuta

по направлению «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ. Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В.Т. Ивашкин** (Москва) представил отчет о ее работе и сформулировал основные задачи, стоящие перед гастроэнтерологической службой РФ по снижению смертности от заболеваний органов пищеварения.

В соответствии с поручением Минздрава России был проведен сравнительный анализ динамики смертности от основных заболеваний органов пищеварения (язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы) за первые 6 месяцев 2024 г. по сравнению с аналогичным периодом 2023 г. в следующих федеральных округах (ФО): Центральном, Уральском, Южном, Приволжском, Северо-Западном, Дальневосточном, Сибирском, а также анализ показателей смертности в субъектах РФ Северо-Кавказского ФО. Главные внештатные гастроэнтерологи всех упомянутых ФО полно и своевременно представили данные о динамике

показателей смертности от заболеваний органов пищеварения за упомянутый период (табл. 1).

Как показала проведенная оценка, в большинстве федеральных округов (за исключением Дальневосточного ФО) за первую половину 2024 г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года было отмечено повышение показателей общей смертности от заболеваний органов пищеварения (от 3,2 % в Северо-Западном ФО до 9,5 % в Центральном ФО). В Уральском, Южном, Приволжском, Сибирском и Центральном федеральных округах наблюдалось повышение показателей смертности от язвенной болезни (от 0,1 % в Южном ФО до 16,4 % в Уральском ФО). В Уральском, Южном, Приволжском, Сибирском, Центральном и Северо-Западном ФО было выявлено повышение уровня смертности от заболеваний печени (от 1,2 % в Сибирском ФО до 81,3 % в Северо-Западном ФО). Наконец, в Южном, Дальневосточном, Сибирском, Центральном, Северо-Западном и Приволжском

Таблица 1. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных федеральных округах в первые 6 месяцев 2024 г. по сравнению с аналогичным периодом 2023 г.

Table 1. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system in various federal districts in the first 6 months of 2024 compared to the same period in 2023

Субъект РФ <i>Subject of the Russian Federation</i>	Общие показатели смертности от БОП и показатели смертности среди трудоспособного населения <i>General mortality rates from DDS and mortality rates among the working-age population</i>	Язвенная болезнь <i>Peptic ulcer</i>	Болезни печени <i>Liver diseases</i>	Болезни поджелудочной железы <i>Diseases of the pancreas</i>
Дальневосточный ФО <i>Far Eastern FD</i>	↓3,3 %	↓7,7 %	↓5,8 %	↑8,8 %
Уральский ФО <i>Ural FD</i>	↑3,9 % (↑6,3 %)	↑16,4 % (↑19,6 %)	↑2,4 % (↑5,2 %)	↓5,6 % (↓0,7 %)
Южный ФО <i>Southern FD</i>	↑8,8 % (↑16,1 %)	↑0,1 % (↑9,2 %)	↑11,3 % (↑19,3 %)	↑13,3 % (↑11,8 %)
Приволжский ФО <i>Volga FD</i>	↑4,9 % (↑2,4 %)	↑11,5 % (↑24,4 %)	↑1,5 % (↑1,4 %)	↑11,9 % (↑4,1 %)
Северо-Западный ФО <i>North-West FD</i>	↑3,2 % (↑40,4 %)	↓13,6 % (↑35,3 %)	↑81,3 % (↑25,0 %)	↑11,9 % (↑42,3 %)
Сибирский ФО <i>Siberian FD</i>	↑4,1 %	↑10,7 %	↑1,2 %	↑4,6 %
Центральный ФО <i>Central FD</i>	↑9,5 %	↑14,8 %	↑11,7 %	↑1,6 %

Примечание: ФО — федеральный округ; БОП — болезни органов пищеварения.

Note: FD — Federal District; DDS — diseases of the digestive system.

федеральных округах было отмечено повышение показателей смертности от заболеваний поджелудочной железы (от 1,6 % в Центральном ФО до 13,3 % в Южном ФО).

В качестве причин повышения показателей смертности от болезней органов пищеварения в упомянутых федеральных округах указываются недостаточная укомплектованность кадрами врачей-гастроэнтерологов (особенно на амбулаторно-поликлиническом уровне); недостаточная обеспеченность гастроэнтерологическими койками (в частности, в Уральском и Приволжском федеральных округах); недостаточный охват гастроэнтерологических больных (прежде всего с язвенной болезнью и болезнями печени) диспансерным наблюдением; недостаточный уровень подготовки врачей общей практики в области гастроэнтерологии; поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью; сопутствующие заболевания; недостаточность времени, отводимого на прием одного гастроэнтерологического больного; нехватка эндоскопической аппаратуры; высокий уровень потребления алкоголя, низкая санитарная грамотность населения.

В то же время отмечено снижение общих показателей смертности населения от болезней органов пищеварения, заболеваний печени в Дальневосточном ФО, снижение смертности от язвенной болезни в Дальневосточном и Северо-Западном федеральных

округах, снижение смертности от заболеваний поджелудочной железы в Уральском ФО.

Главным внештатным гастроэнтерологом Северо-Кавказского ФО С.Н. Маммаевым была представлена сравнительная динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных областях и автономных округах данного региона (табл. 2).

Как следует из приведенных данных, было отмечено повышение общих показателей смертности от болезней органов пищеварения в Кабардино-Балкарской Республике, Республике Ингушетия, Ставропольском крае, Чеченской Республике и снижение данных показателей в Карачаево-Черкесской Республике и Республике Дагестан. Повышение показателей смертности от язвенной болезни было отмечено в Кабардино-Балкарской Республике, Республике Ингушетия, Чеченской Республике, Республике Дагестан, снижение — в Карачаево-Черкесской Республике и Ставропольском крае. Показатели смертности от болезней печени стали выше в Республике Ингушетия, Карачаево-Черкесской и Чеченской Республиках и снизились в Кабардино-Балкарской Республике, Республике Дагестан и Ставропольском крае. Во всех областях Северо-Кавказского федерального округа (за исключением Карачаево-Черкесской Республики) возросли показатели смертности от заболеваний поджелудочной железы, что объяснялось главными

Таблица 2. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения за первые 6 месяцев 2024 г. в различных субъектах Северо-Кавказского федерального округа по сравнению с аналогичным периодом 2023 г.

Table 2. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system for the first 6 months of 2024 in various constituent entities of the North Caucasus Federal District compared to the same period in 2023

Северо-Кавказский ФО North Caucasian FD	Общие показатели смертности от БОП General mortality rates from DDS	Язвенная болезнь Peptic ulcer	Болезни печени Liver diseases	Болезни поджелудочной железы Diseases of the pancreas
Кабардино-Балкарская Республика <i>Kabardino-Balkarian Republic</i>	↑4,0 %	↑28,9 %	↓13,4 %	↑35,5 %
Республика Ингушетия <i>Republic of Ingushetia</i>	↑4,0 %	↑2,0 %	↑1,0 %	↑2,0 %
Карачаево-Черкесская Республика <i>Karachay-Cherkess Republic</i>	↓9,0 %	↓11,9 %	↑11,5 %	0 %
Ставропольский край <i>Stavropol region</i>	↑6,9 %	↓2,4 %	↓8,7 %	↑7,0 %
Чеченская Республика <i>Chechen Republic</i>	↑11,7 %	↑6,7 %	↑2,1 %	↑11,4 %
Республика Дагестан <i>Republic of Dagestan</i>	↓6,1 %	↑41,4 %	↓10,1 %	↑66,6 %

Примечание: ФО — федеральный округ; БОП — болезни органов пищеварения.

Note: FD — Federal District; DDS — diseases of the digestive system.

региональными гастроэнтерологами высоким уровнем употребления алкоголя.

В качестве имеющихся организационных проблем, препятствующих снижению показателей смертности от заболеваний органов пищеварения, в первую очередь отмечались недостаточная укомплектованность кадрами врачей-гастроэнтерологов (в Республике Дагестан, Ставропольском крае, Республике Ингушетия), трудности с проведением эндоскопических исследований и диагностикой инфекции *H. pylori* (в Кабардино-Балкарской Республике), сложности в проведении противовирусной терапии при заболеваниях печени вирусной этиологии (в Карачаево-Черкесской и Чеченской Республиках), недостаточный охват диспансеризацией (в частности, в Ставропольском крае).

В своей работе врачи-гастроэнтерологи всех федеральных округов руководствуются размещенными на сайте Минздрава России нормативными правовыми актами, в частности приказом Минздрава России № 906н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Гастроэнтерология”», а также стандартами оказания медицинской помощи при заболеваниях органов пищеварения: язвенной болезни, гастрите и дуодените, хроническом вирусном гепатите С, фиброзе и циррозе печени, неалкогольной жировой болезни печени, хроническом панкреатите, болезни Крона, язвенном колите, дивертикулярной болезни, запоре, синдроме раздраженного кишечника.

Большая работа в отчетном году проводилась Российской гастроэнтерологической ассоциацией,

общероссийской общественной организацией, объединяющей в своих рядах более 14 000 гастроэнтерологов и врачей других специальностей из России и зарубежных стран.

В 2024 г. продолжалась работа по подготовке и пересмотру клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. В том же году пересмотрены и утверждены Научно-практическим советом Минздрава России клинические рекомендации по диагностике и лечению гастрита и дуоденита, запора, болезни Крона, язвенного колита, дивертикулярной болезни, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени.

Находятся в стадии рассмотрения в Минздраве России клинические рекомендации по ахалазии кардии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрому диспепсии, язвенной болезни, хроническому панкреатиту, синдрому раздраженного кишечника, *Clostridioides difficile*-ассоциированной болезни, синдрому избыточного бактериального роста.

В рамках РГА в очном формате были проведены специализированные монотематические научно-практические конференции. В декабре 2023 г. конференция «Intestinum 2023» собрала 120 участников. В феврале 2024 г. в очном режиме была проведена монотематическая научно-практическая конференция «Желудок 2024. Метаболическая организация функций желудка», собравшая 194 участника из 12 регионов РФ. В июне 2024 г. в очном режиме состоялась монотематическая научно-практическая конференция «Терапевтическая билиопанкреатология 2024.

Метаболизм, коморбидность, канцерпревенция», где были рассмотрены рекомендации по диагностике и лечению пациентов с функциональными билиарными расстройствами, панкреатитом, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. В сентябре 2024 г. проведена монотематическая научно-практическая конференция «Пищевод. Воспаление. Моторика. Внепищеводные синдромы», в которой приняли участие 182 врача, рассмотрены вопросы патофизиологии воспаления слизистой оболочки пищевода, сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с заболеваниями гортани и легких, инфекцией *H. pylori*, атрофическим гастритом, метаболическим синдромом, функциональной диспепсией, а также проблема профилактики осложнений ГЭРБ.

С целью повышения профессиональной подготовки врачей в области гастроэнтерологии в рамках РГА в онлайн-режиме два раза в неделю (вторник и четверг в 15.00 ч) проводятся вебинары по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии, в которых участвуют в среднем 450 человек.

Большая работа, направленная на улучшение качества оказания помощи пациентам с заболеваниями печени, включавшая в себя образовательные проекты, поддержку молодых ученых и врачей, междисциплинарные и международные проекты, проводилась Российским обществом по изучению печени (РОПИП). 22–23 марта 2024 г. состоялся XXVIII Международный конгресс «Гепатология сегодня» в очном и дистанционном форматах. В обсуждении актуальных проблем гепатологии приняли участие 794 человека. В число рассмотренных вопросов вошли новые методы диагностики и лечения первичного гемохроматоза, критерии синдрома острой печеночной недостаточности на фоне хронической, новые методы ведения больных жировой болезнью печени, методы неинвазивной диагностики портальной гипертензии, эпидемиология и лечение вирусных гепатитов в Российской Федерации и др.

20 июня 2024 г. в онлайн-режиме состоялась конференция «Прогностические индексы в гепатологии: быстро, эффективно и надежно», на которой обсуждены диагностические и прогностические индексы и шкалы (в частности, FIB4), позволяющие оценить степень фиброза и риск развития гепатоцеллюлярного рака.

За прошедшие месяцы членами правления РОПИП и приглашенными лекторами было проведено 15 вебинаров, посвященных актуальным проблемам гепатологии, в частности, обсуждению консенсуса «Диагностическое и прогностическое значение гипергаммониемии у пациентов с циррозом печени и его осложнениями»; заболеваниями печени и беременности (рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени); принципам ведения пациентов с внутрипеченочным холестазом; новой номенклатуре жировой болезни печени; патогенетическим мишеням для фармакотерапии жировой

болезни печени; эндокринной системе и печени; скринингу и ранней диагностике вирус-ассоциированного гепатоцеллюлярного рака.

Большое число мероприятий было проведено в рамках Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ). В ноябре 2023 г. состоялась научно-практическая конференция «Клиническое применение последних достижений изучения микробиома человека» (860 участников). В декабре 2023 г. был проведен Экспертный совет «Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей» (600 участников). В мае 2024 г. состоялась Общероссийская конференция «Микробиом человека как новая терапевтическая мишень» (230 участников). В рамках НСОИМ было проведено 14 вебинаров, посвященных актуальным проблемам изменений кишечной микробиоты при различных гастроэнтерологических заболеваниях.

Большое внимание уделялось повышению уровня профессиональной подготовки гастроэнтерологов и врачей первичного звена здравоохранения, что является основной целью работы Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии. Дважды (в октябре 2023 и 2024 гг.) проведены выездные сессии Школы в Краснодаре, посвященные новым актуальным решениям в современной гастроэнтерологии. 3–5 ноября 2023 г. состоялась 125-я осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА «Современная гастроэнтерология, действуем сегодня для лучшего завтра», 12–14 апреля 2024 г. — 126-я весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии. Большое внимание было уделено современным подходам к лечению наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, сегодняшнему состоянию научных исследований в гастроэнтерологии. Ведущими российскими гастроэнтерологами были прочитаны академические лекции по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии. В рамках прошедшей 125-й осенней сессии Школы состоялся финал Российской олимпиады по гастроэнтерологии.

С 8 по 10 ноября 2024 г. была проведена очередная 128-я осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии. В ней приняли участие более 400 слушателей. В ходе сессии обсуждались междисциплинарные проблемы в гастроэнтерологии, возможности применения искусственного интеллекта в медицине.

Все лекции сессий Школы проходили с интерактивным контролем полученных знаний, необходимых для подготовки к аттестационному и сертификационному экзамену по гастроэнтерологии.

Первоочередными задачами, стоящими перед гастроэнтерологами в настоящее время, являются следующие: проведение обследования и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения в соответствии с клиническими рекомендациями,



Рисунок 4. Главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа И.Б. Хлынов открывает секцию

Figure 4. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ural Federal District I.B. Khlynov opens the section

подготовленными под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации и утвержденными Минздравом России; проведение профилактического эндоскопического исследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц старше 45 лет с целью канцерпревенции и выявления злокачественных опухолей на ранних стадиях; совершенствование дистанционного консультирования врачами-гастроэнтерологами пациентов с болезнями органов пищеварения в регионах с низкой доступностью специализированной гастроэнтерологической помощи; проведение среди населения совместно со средствами массовой информации разъяснительной работы по ведению здорового образа жизни и о вреде употребления алкоголя; повышение профессионального уровня врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики в рамках образовательных программ и мероприятий Минздрава России и Российской гастроэнтерологической ассоциации.

В заключение главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В.Т. Ивашкин** (Москва) отметил, что Профильной комиссией Минздрава России по специальности «Гастроэнтерология» проводится большая работа, направленная на раннее выявление и успешное лечение заболеваний органов пищеварения (в первую очередь онкологических), повышение образовательного уровня и профессиональной



Рисунок 5. Слева — главный внештатный гастроэнтеролог Тюменской области Н.В. Томилина, в центре — главный внештатный гастроэнтеролог Челябинской области А.И. Долгушина, признанная «Лучшим гастроэнтерологом 2024», справа — главный внештатный гастроэнтеролог Ханты-Мансийского автономного округа Е.В. Сосновская

Figure 5. On the left — Chief Freelance Gastroenterologist of the Tyumen Region N.V. Tomilina, in the center — Chief Freelance Gastroenterologist of the Chelyabinsk Region A.I. Dolgushina, recognized as “Best Gastroenterologist 2024”, on the right — Chief Freelance Gastroenterologist of Khanty Mansi Autonomous District E.V. Sosnovskaya

квалификации гастроэнтерологов, а также врачей первичного звена здравоохранения, принимающих участие в оказании медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями. Есть все основания считать, что эта работа будет способствовать снижению заболеваемости и смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения.

В ходе заседания Проблемной комиссии под руководством главного внештатного гастроэнтеролога Уральского ФО **И.Б. Хлынова** (Екатеринбург) (рис. 4) были представлены клинические наблюдения, подготовленные главными внештатными областными гастроэнтерологами Уральского ФО, которые продемонстрировали современные возможности диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Следует особо отметить доклад главного внештатного гастроэнтеролога Челябинской области А.И. Долгушиной, признанной лучшим гастроэнтерологом страны в 2024 г. (рис. 5).

30-й юбилейный Российский гастроэнтерологический конгресс отличался большой научной новизной и практической значимостью

сделанных докладов и внес большой вклад в повышение образовательного уровня врачей различных специальностей.

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 10.10.2024 Опубликована: 30.12.2024
Submitted: 10.10.2024 Published: 30.12.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress and the Meeting of the Profile Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Arkady A. Sheptulin

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

30-й юбилейный Российский гастроэнтерологический конгресс и заседание Профильной комиссии по направлению «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

From September 29 to October 1, 2024, the 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress was held in person in Moscow at the Congress Center of the International Trade Center under the auspices of the Russian Gastroenterological Association (RGA), the Russian Society of Neurogastroenterology and Motility, the Russian Scientific Liver Society (RSLS), the Specialized Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences and ООО Gastro. It was attended by 1,300 doctors of various specialties (gastroenterologists, therapists, general practitioners, pediatricians, surgeons, proctologists, endoscopists, pathologists, oncologists, nutritionists, etc.) from the Russian Federation and the CIS countries.

Simultaneously, meetings were held in five halls; during the Congress, 46 scientific symposia were held, and 207 scientific reports were heard (Fig. 1).

Information support was provided by 19 publishing houses and publications, including the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. An exhibition was organized within the framework of the Congress, where visitors could obtain information about new drugs and medical equipment.

The plenary sessions discussed current issues of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of diseases of the digestive system. The issues of

diagnostics and therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus and achalasia, prevention of development of esophageal adenocarcinoma were considered.

Much attention was paid to the diagnosis and treatment of gastric diseases (atrophic, biliary and autoimmune gastritis, peptic ulcer disease), achievements and prospects of eradication therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection as a basis for the prevention of peptic ulcer disease and gastric cancer.

A significant number of reports were devoted to the diagnosis and treatment of liver diseases and their complications (liver fibrosis and cirrhosis, hepatic encephalopathy and sarcopenia). The focus was on fatty liver disease associated with metabolic dysfunction, which was considered as an interdisciplinary problem affecting not only gastroenterologists, but also endocrinologists and cardiologists.

Of great interest were the reports related to diseases of the pancreas and gall bladder. The issues of primary and secondary exocrine pancreatic insufficiency, as well as the features of enzyme replacement therapy, diagnosis and treatment of chronic cholecystitis and gallstone disease, and modern possibilities of pharmacotherapy of biliary sludge were discussed.

Current issues were discussed in reports devoted to intestinal diseases. These included the features of cancer prevention in ulcerative colitis, changes in intestinal microbiota in patients with



Figure 1. At one of the symposiums of the 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress

Рисунок 1. На одном из симпозиумов 30-го юбилейного Российского гастроэнтерологического конгресса

inflammatory bowel diseases and the possibilities of its correction, the importance of timely diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth syndrome.

A number of reports concerned functional gastrointestinal diseases. The role of inflammation and motility disorders in the occurrence, course and consequences of functional diseases of the gastrointestinal tract and biliary tract was assessed. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Proctologists of Russia on the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome were discussed.

The current issues of pediatric gastroenterology were discussed, in particular, the multidisciplinary approach of gastroenterologists and immunologists to the treatment of immune-mediated intestinal diseases, and gastroenterologists and surgeons to the treatment of Crohn's disease.

Fifty-eight poster presentations were announced within the framework of the Congress. The presentations were made by authors from Moscow, Smolensk, Kazan, Nizhny Novgorod, Yaroslavl, Rostov-on-Don, Simferopol, Donetsk, Saratov, and Krasnoyarsk (Figs. 2, 3).

A competition for the best poster presentation was held, and the jury selected the following as winners:

- 1st place — **O.E. Akchurina, L.K. Tuma-kova, D.D. Mukhametova, E.S. Bodryagina, A.Kh. Odintsova, D.I. Abduganieva** "Ultra-sound diagnostics of sarcopenia in patients with inflammatory bowel diseases" (Kazan State Medical University, Kazan);
- 2nd place — **Ch.M. Lyong, O.S. Shifrin, E.A. Poluektova, A.V. Korolev, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin** "Chronic constipation and NSAID enteropathy" (V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepa-tology, Sechenov University, Moscow);
- 2nd place — **A.I. Skutar, A.V. Borsukov** "Liver elastometry in comorbid pathology in patients with metabolic syndrome against the background of chronic heart failure" (Clinical Hospital No. 1, Smolensk);
- 3rd place — **A.V. Naletov, N.P. Guz, P.I. Kuropyatnik** "Frequency of overlap syndrome of functional gastrointestinal disorders in patients who have had COVID-19" (Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk).



Figure 2. Clinical residents of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of Sechenov University at a poster session. From left to right Ch.M. Luong (author of the poster report, who took second place in the competition), A.Kh. Kafarova, Ye.A. Avazbekova, A.A. Kazarov

Рисунок 2. Клинические ординаторы кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета на сессии стендовых докладов. Слева направо: Ч.М. Лыонг (автор стендового доклада, получившего второе место в конкурсе), А.Х. Кафарова, Е.А. Авазбекова, А.А. Казаров



Figure 3. At the poster session. On the left is Professor of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky A.V. Naletov (author of the poster report that received third place in the competition), on the right is Associate Professor of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky D.I. Masyuta

Рисунок 3. На постерной сессии. Слева — профессор ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» А.В. Налетов (автор стендового доклада, получившего третье место в конкурсе), справа — доцент ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Д.И. Масюта

The Congress included an extended meeting of the editorial board and a round table of friends of the Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology, dedicated to improving the level of scientific content of the journal and information support for the Russian Gastroenterological Association.

On September 30, 2024, a joint meeting of the Profile Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation and chief gastroenterologists of the constituent entities of the Russian Federation was held. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation **V.T. Ivashkin** (Moscow) presented a report on its work and formulated the main tasks facing the gastroenterology service of the Russian Federation to reduce mortality from diseases of the digestive system.

In accordance with the instructions of the Russian Ministry of Health, a comparative analysis of the dynamics of mortality from major diseases of the digestive system (peptic ulcer, liver and pancreas diseases) was conducted for the first 6 months of 2024 compared to the same period in 2023 in the following federal districts (FD): Central, Ural, Southern, Volga, Northwestern, Far Eastern, Siberian, as well as an analysis of mortality rates in the constituent entities of the Russian Federation of the North Caucasian FD. The Chief Freelance Gastroenterologists of all the aforementioned FDs provided complete and timely data on the dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system for the concerned period (Table 1).

As the assessment showed, in most federal districts (except for the Far Eastern FD), an increase in overall mortality rates from diseases of

Table 1. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system in various federal districts in the first 6 months of 2024 compared to the same period in 2023

Таблица 1. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных федеральных округах в первые 6 месяцев 2024 г. по сравнению с аналогичным периодом 2023 г.

Subject of the Russian Federation Субъект РФ	General mortality rates from DDS and mortality rates among the working-age population Общие показатели смертности от БОП и показатели смертности среди трудоспособного населения	Peptic ulcer Язвенная болезнь	Liver diseases Болезни печени	Diseases of the pancreas Болезни поджелудочной железы
Far Eastern FD Дальневосточный ФО	↓3.3 %	↓7.7 %	↓5.8 %	↑8.8 %
Ural FD Уральский ФО	↑3.9 % (↑6.3 %)	↑16.4 % (↑19.6 %)	↑2.4 % (↑5.2 %)	↓5.6 % (↓0.7 %)
Southern FD Южный ФО	↑8.8 % (↑16.1 %)	↑0.1 % (↑9.2 %)	↑11.3 % (↑19.3 %)	↑13.3 % (↑11.8 %)
Volga FD Приволжский ФО	↑4.9 % (↑2.4 %)	↑11.5 % (↑24.4 %)	↑1.5 % (↑1.4 %)	↑11.9 % (↑4.1 %)
North-West FD Северо-Западный ФО	↑3.2 % (↑40.4 %)	↓13.6 % (↑35.3 %)	↑81.3 % (↑25.0 %)	↑11.9 % (↑42.3 %)
Siberian FD Сибирский ФО	↑4.1 %	↑10.7 %	↑1.2 %	↑4.6 %
Central FD Центральный ФО	↑9.5 %	↑14.8 %	↑11.7 %	↑1.6 %

Note: FD – Federal District; DDS – diseases of the digestive system.

Примечание: ФО – федеральный округ; БОП – болезни органов пищеварения.

the digestive system was observed in the first half of 2024 compared to the same period last year (from 3.2 % in the Northwestern FD to 9.5 % in the Central FD). In the Ural, Southern, Volga, Siberian and Central Federal Districts, an increase in mortality rates from peptic ulcer disease was observed (from 0.1 % in the Southern FD to 16.4 % in the Ural FD). In the Ural, Southern, Volga, Siberian, Central and Northwestern FDs, an increase in mortality rates from liver diseases was revealed (from 1.2 % in the Siberian FD to 81.3 % in the Northwestern FD). Finally, in the Southern, Far Eastern, Siberian, Central, Northwestern and Volga FDs, an increase in mortality rates from pancreatic diseases was noted (from 1.6 % in the Central FD to 13.3 % in the Southern FD).

The following are indicated as the reasons for the increase in mortality rates from diseases of the digestive system in the above-mentioned federal districts: insufficient staffing of gastroenterologists (especially at the outpatient level); insufficient provision of gastroenterology beds (in particular, in the Ural and Volga FDs); insufficient coverage of gastroenterology patients (primarily with peptic ulcer and liver diseases) with dispensary observation; insufficient training of general

practitioners in gastroenterology; late presentation of patients for medical care; concomitant diseases; insufficient time allocated for the appointment of one gastroenterology patient; shortage of endoscopic equipment; high levels of alcohol consumption, low health literacy of the population.

At the same time, a decrease in overall mortality rates from diseases of the digestive system and liver diseases in the Far Eastern FD, a decrease in mortality from peptic ulcers in the Far Eastern and Northwestern FDs, and a decrease in mortality from diseases of the pancreas in the Ural FD were noted.

The Chief Freelance Gastroenterologist of the North Caucasus Federal District **S.N. Mammaev** presented a comparative dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system in various regions and autonomous districts of this region (Table 2).

As follows from the data provided, an increase in overall mortality rates from digestive system diseases was noted in the Kabardino-Balkarian Republic, the Republic of Ingushetia, Stavropol Region, the Chechen Republic, and a decrease in these rates in the Karachay-Cherkess Republic and the Republic of Dagestan. An increase in mortality rates from peptic ulcer disease was noted in the

Table 2. Dynamics of mortality rates from diseases of the digestive system for the first 6 months of 2024 in various constituent entities of the North Caucasus Federal District compared to the same period in 2023

Таблица 2. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения за первые 6 месяцев 2024 г. в различных субъектах Северо-Кавказского федерального округа по сравнению с аналогичным периодом 2023 г.

North Caucasian FD <i>Северо-Кавказский ФО</i>	General mortality rates from DDS <i>Общие показатели смертности от БОП</i>	Peptic ulcer <i>Язвенная болезнь</i>	Liver diseases <i>Болезни печени</i>	Diseases of the pancreas <i>Болезни поджелудочной железы</i>
Kabardino-Balkarian Republic <i>Кабардино-Балкарская Республика</i>	↑4.0 %	↑28.9 %	↓13.4 %	↑35.5 %
Republic of Ingushetia <i>Республика Ингушетия</i>	↑4.0 %	↑2.0 %	↑1.0 %	↑2.0 %
Karachay-Cherkess Republic <i>Карачаево-Черкесская Республика</i>	↓9.0 %	↓11.9 %	↑11.5 %	0 %
Stavropol region <i>Ставропольский край</i>	↑6.9 %	↓2.4 %	↓8.7 %	↑7.0 %
Chechen Republic <i>Чеченская Республика</i>	↑11.7 %	↑6.7 %	↑2.1 %	↑11.4 %
Republic of Dagestan <i>Республика Дагестан</i>	↓6.1 %	↑41.4 %	↓10.1 %	↑66.6 %

Note: FD — Federal District; DDS — diseases of the digestive system.

Примечание: ФО — федеральный округ; БОП — болезни органов пищеварения.

Kabardino-Balkarian Republic, the Republic of Ingushetia, the Chechen Republic, the Republic of Dagestan, and a decrease in the Karachay-Cherkess Republic and Stavropol Region. Mortality rates from liver diseases increased in the Republic of Ingushetia, the Karachay-Cherkess Republic and the Chechen Republic, and decreased in the Kabardino-Balkarian Republic, the Republic of Dagestan and Stavropol Region. Mortality rates from pancreatic diseases increased in all regions of the North Caucasus Federal District (except for the Karachay-Cherkess Republic), which was explained by the main regional gastroenterologists by the high level of alcohol consumption.

The existing organizational problems that impede the reduction of mortality rates from diseases of the digestive system primarily include insufficient staffing of gastroenterologists (in the Republic of Dagestan, Stavropol Region, and the Republic of Ingushetia), difficulties in conducting endoscopic examinations and diagnosing *H. pylori* infection (in the Kabardino-Balkarian Republic), difficulties in conducting antiviral therapy for liver diseases of viral etiology (in the Karachay-Cherkess and Chechen Republics), and insufficient coverage of medical examinations (in particular, in Stavropol Region).

In their work, gastroenterologists of all federal districts are guided by the regulatory legal acts posted on the website of the Ministry of Health of Russia,

in particular, the Order of the Ministry of Health of Russia No. 906n dated 12.11.2012 “On approval of the Procedure for the provision of medical care in gastroenterological profile to the population”, as well as the standards for the provision of medical care for diseases of the digestive system: peptic ulcer, gastritis and duodenitis, chronic viral hepatitis C, fibrosis and cirrhosis of the liver, non-alcoholic fatty liver disease, chronic pancreatitis, Crohn’s disease, ulcerative colitis, diverticular disease, constipation, irritable bowel syndrome.

A great deal of work was carried out in the reporting year by the Russian Gastroenterological Association, an all-Russian public organization that unites more than 14,000 gastroenterologists and doctors of other specialties from Russia and foreign countries.

In 2024, work continued on the preparation and revision of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the digestive system. This year, the scientific and practical council of the Russian Ministry of Health reviewed and approved clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis, constipation, Crohn’s disease, ulcerative colitis, diverticular disease, alcoholic liver disease, and non-alcoholic fatty liver disease.

Clinical guidelines on achalasia, gastroesophageal reflux disease, dyspepsia syndrome, peptic ulcer disease, chronic pancreatitis, irritable bowel

syndrome, *Clostridioides difficile*-associated disease, and bacterial overgrowth syndrome are being under consideration by the Russian Ministry of Health.

Within the framework of the Russian Gastroenterological Association, specialized monothematic scientific and practical conferences were held in person. In December 2023, the conference “Intestinum 2023” brought together 120 participants. In February 2024, a mono-thematic scientific and practical conference “Stomach 2024. Metabolic organization of stomach functions” was held in person, bringing together 194 participants from 12 regions of the Russian Federation. In June 2024, a monothematic scientific and practical conference “Therapeutic biliopancreatology 2024. Metabolism, comorbidity, cancer prevention” was held in person, where recommendations for the diagnosis and treatment of patients with functional biliary disorders, pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency were considered. In September 2024, a monothematic scientific and practical conference “Esophagus. Inflammation. Motility. Extraesophageal syndromes” was held, which was attended by 182 doctors, issues of pathophysiology of inflammation of the esophageal mucosa, a combination of gastroesophageal reflux disease with diseases of the larynx and lungs, *H. pylori* infection, atrophic gastritis, metabolic syndrome, functional dyspepsia, as well as the problem of preventing complications of GERD were considered.

In order to improve the professional training of doctors in the field of gastroenterology, the Russian Gastroenterological Association holds online webinars twice a week (Tuesday and Thursday, at 15:00) on the most pressing issues in gastroenterology, with an average of 450 participants.

Extensive work aimed at improving the quality of care for patients with liver diseases, including educational projects, support for young scientists and doctors, interdisciplinary and international projects, was carried out by the Russian Scientific Liver Society (RSLs). On March 22–23, 2024, the XXVIII International Congress “Hepatology Today” was held in person and remotely. 794 people took part in the discussion of current problems in hepatology. The issues considered included new methods for diagnosing and treating primary hemochromatosis, criteria for acute liver failure syndrome against the background of chronic liver failure, new methods for managing patients with fatty liver disease, methods for non-invasive diagnosis of portal hypertension, epidemiology and treatment of viral hepatitis in the Russian Federation, etc.

On June 20, 2024, the conference “Prognostic indices in hepatology: Fast, efficient and reliable”

was held online, where diagnostic and prognostic indices and scales (in particular, FIB4) were discussed, allowing to assess the degree of fibrosis and the risk of developing hepatocellular cancer.

Over the past months, the board members of the RSLs and invited lecturers have held 15 webinars devoted to current issues in hepatology, in particular, discussion of the consensus “Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis and its complications”; liver diseases and pregnancy (recommendations of the European Association for the Study of the Liver); principles of managing patients with intrahepatic cholestasis; new nomenclature of fatty liver disease; pathogenetic targets for pharmacotherapy of fatty liver disease; endocrine system and liver; screening and early diagnosis of virus-associated hepatocellular carcinoma.

A large number of events were held within the framework of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome (SSCSHM). In November 2023, a scientific and practical conference “Clinical Application of the Latest Achievements in the Study of the Human Microbiome” was held (with 860 participants). In December 2023, an Expert Council “Bacterial Overgrowth Syndrome in the Practice of Doctors of Various Specialties” was held (with 600 participants). In May 2024, the All-Russian Conference “Human Microbiome as a New Therapeutic Target” was held (with 230 participants). Within the framework, 14 webinars were held on current issues of changes in the intestinal microbiota in various gastrointestinal diseases.

Much attention was paid to improving the level of professional training of gastroenterologists and primary care physicians, which is the main goal of the National College of Gastroenterology and Hepatology. The College held visiting sessions in Krasnodar twice (in October 2023 and 2024), dedicated to new relevant solutions in modern gastroenterology. On November 3–5, 2023, the 125th Autumn Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology of the Russian Gastroenterological Association “Modern Gastroenterology: Acting Today for a Better Tomorrow” was held, and on April 12–14, 2024, the 126th Spring Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology was held. Much attention was paid to modern approaches to the treatment of the most common gastroenterological diseases, the current state of scientific research in gastroenterology. Leading Russian gastroenterologists gave academic lectures on the most pressing issues of gastroenterology. The final of the Russian Gastroenterology Olympiad was held as part of the 125th Autumn Session.



Figure 4. Chief Freelance Gastroenterologist of the Ural Federal District I.B. Khlynov opens the section

Рисунок 4. Главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа И.Б. Хлынов открывает секцию

The regular 128th Autumn Session of the National College of Gastroenterology and Hepatology was held from November 8 to 10, 2024. More than 400 listeners took part in it. During the session, interdisciplinary problems in gastroenterology and the possibilities of using artificial intelligence in medicine were discussed.

All lectures of the College sessions were held with interactive control of the acquired knowledge necessary for preparation for the certification and attestation exam in gastroenterology.

The primary tasks facing gastroenterologists at present are the following: examination and treatment of patients with gastrointestinal diseases in accordance with clinical guidelines prepared under the auspices of the Russian Gastroenterological Association and approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; preventive endoscopic examination of the upper and lower gastrointestinal tract in individuals over 45 years of age for the purpose of cancer prevention and detection of malignant tumors at early stages; improvement of remote consultations by gastroenterologists for patients with gastrointestinal diseases in regions with low availability of specialized gastroenterological care; conducting explanatory work among



Figure 5. On the left — Chief Freelance Gastroenterologist of the Tyumen Region N.V. Tomilina, in the center — Chief Freelance Gastroenterologist of the Chelyabinsk Region A.I. Dolgushina, recognized as “Best Gastroenterologist 2024”, on the right — Chief Freelance Gastroenterologist of Khanty Mansi Autonomous District E.V. Sosnovskaya

Рисунок 5. Слева — главный внештатный гастроэнтеролог Тюменской области Н.В. Томилина, в центре — главный внештатный гастроэнтеролог Челябинской области А.И. Долгушина, признанная «Лучшим гастроэнтерологом 2024», справа — главный внештатный гастроэнтеролог Ханты-Мансийского автономного округа Е.В. Сосновская

the population, together with the media, on maintaining a healthy lifestyle and the dangers of alcohol consumption; improving the professional level of gastroenterologists, therapists, and general practitioners within the framework of educational programs and events of the Ministry of Health and the Russian Gastroenterological Association.

In conclusion, the Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation **V.T. Ivashkin** (Moscow) noted that the Specialized Commission on Gastroenterology of the Ministry of Health of the Russian Federation is carrying out a great deal of work aimed at the early detection and successful treatment of diseases of the digestive system (primarily oncological diseases), improving the educational level and professional qualifications of gastroenterologists, as well as primary health care physicians involved in providing

medical care to patients with gastrointestinal diseases. There is every reason to believe that this work will help reduce the incidence and mortality of the population of the Russian Federation from diseases of the digestive system.

During the meeting of the Specialized Commission under the leadership of the Chief Freelance Gastroenterologist of the Ural Federal District **I.B. Khlynov** (Ekaterinburg) (Fig. 4), clinical observations were presented, prepared by the Chief Freelance Regional Gastroenterologists of the Ural Federal District, which demonstrated modern

possibilities for the diagnosis and treatment of diseases of the digestive system. Particularly noteworthy is the report of the Chief Freelance Gastroenterologist of the Chelyabinsk Region **A.I. Dolgushina**, recognized as the best gastroenterologist in the country in 2024 (Fig. 5).

The 30th Anniversary Russian Gastroenterology Congress was distinguished by the great scientific novelty and practical significance of the reports presented and made a great contribution to raising the educational level of doctors of various specialties.

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, Погодинская ул., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Submitted: 10.10.2024 Published: 30.12.2024
Поступила: 10.10.2024 Опубликовано: 30.12.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку