

ШИДИЙ-ЗАКРУА АЛЬБИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ МЕТАПЛАЗИИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С
ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Федоров Евгений Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Белова Галина Вячеславовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, эндоскопическое отделение, заведующий отделением

Доктор медицинских наук

Васнев Олег Сергеевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, заведующий отделением

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно - исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчиловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Железистая метаплазия (ЖМ) слизистой оболочки дистальной части пищевода является одним из осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и развивается у 10-15% пациентов с этим распространенным (от 1,6 до 20% в общей популяции) хроническим заболеванием [Shaheen N.J., 2016]. Частота выявления ЖМ выше Z-линии при аутопсии составляет 0,38%, а при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) – от 0,5 до 1% новых случаев в год [Макаров А.В., 2024; Dhaliwal L., 2023]. Однако прижизненная оценка распространенности ЖМ затруднена.

Онкогенный потенциал метаплазированного эпителия увеличивается по мере нарастания тяжести морфологических изменений и удлинения сегмента метаплазии [Белова Г.В., 2023; Que J., 2019]. Риск развития аденокарциномы пищевода (АКП) у пациентов с ЖМ без дисплазии составляет 0,12-0,33% в год; у пациентов с дисплазией низкой степени риск повышается и составляет от 1,83 до 9,1% в год [Clermont M., 2018; Shaheen N.J., 2022]. У пациентов с подтвержденной тяжелой дисплазией риск малигнизации, по разным данным, составляет от 19,0% до 60,0% в год [Белова Г.В., 2023; Sharma P., 2016].

Частота опухолевой прогрессии выше у пациентов с кишечной метаплазией (КМ) (0,38% в год) по сравнению с пациентами, у которых она не выявлена (0,07% в год) [Souza R.F., 2024]. Но в исследовании К. Takubo (2009) показано, что более чем у 70% пациентов с миниатюрной (менее 5 мм) АКП предшествующим изменением была ЖМ пищевода по кардиальному типу, которая обнаруживалась вокруг участков аденокарциномы. Предполагается, что в дистальной части пищевода существуют два независимых пути канцерогенеза: фовеолярный и кишечный [Garman K.S., 2019; Iyer P.G., 2022].

В отличие от ультракороткого (менее 1 см) сегмента, короткий (от 1 до 3 см) и длинный (более 3 см) сегменты ЖМ кишечного типа, которые все специалисты рассматривают как «истинный» пищевод Барретта (ПБ), являются предвестниками аденокарциномы пищевода (АКП), увеличивая риск ее развития в 30-125 раз [Ярцев П.А., 2024; Vantanasiri K., 2022]. Для европеоидной расы это утверждение в целом справедливо, в результате чего в Британских клинических рекомендациях (КР) [Fitzgerald R., 2020] было предложено вообще не выделять такое понятие, как «УК сегмент ПБ» и считать ПБ любой сегмент ЖМ более 1 см длиной, независимо от наличия или отсутствия

КМ. Такой подход нашел немало сторонников, так как разграничение высокоамплитудной Z-линии и ультракоротких язычков ЖМ при ЭГДС затруднено. Отдельные специалисты считают, что до 49% АКП развиваются из ультракороткого сегмента ЖМ [Sugano K., 2022].

Лечебно-диагностическая тактика ведения пациентов с ЖМ пищевода различается в зависимости от стратификации риска развития АКП [Васнев О.С., 2021; Qumseya B., 2019]. Однако верификация типа ЖМ с помощью щипцовой биопсии сложна, так как КМ и дисплазия по своей природе носят очаговый характер и неоднородно распределены в сегменте ЖМ. Для решения этой проблемы D.S. Levine с соавт. в 2000 г. разработал Сиэтлский протокол «скрининговой» эндобиопсии для пациентов с подозрением на ПБ.

Перспективным направлением выявления очагов КМ и дисплазии стала ЭГДС высокого разрешения в белом и узком спектре света (NBI). Разработка критериев использования этого режима привела к созданию в 2016 г. классификации BING (The Barrett International NBI Group). Хромозэндоскопия с использованием 2,5%-го раствора уксусной кислоты продемонстрировала высокую эффективность в усилении визуализации микроструктуры поверхности сегмента ЖМ и выявлении участков неоплазии. В результате систематизации полученных данных в 2017 г. была разработана классификация PREDICT (Portsmouth acetic acid classification) [Bhandari P., 2017].

Данные уточняющие методики обещают существенно повысить точность диагностики ЖМ, КМ и ранней неоплазии; уменьшить время исследования, сократить количество диагностических ошибок, усовершенствовать алгоритм ведения и лечения пациентов с ЖМ пищевода [Васнев О.С., 2023; Bergman J.J., 2016]. Но они требуют тщательной проверки и верификации в реальной клинической практике.

Степень разработанности темы исследования

Эндоскопическая диагностика ЖМ пищевода, а особенно выявление КМ и неоплазии, остается крайне актуальной задачей даже для специализированных референс-центров [Белова Г.В., 2017], поскольку стандартная эндоскопия в белом свете не может достоверно выявить КМ и неоплазию в метаплазированном сегменте на ранней стадии [Куваев Р.О., 2020]. Использование Сиэтлского протокола биопсии в широкой клинической практике показало, что участки КМ и неоплазии могут остаться пропущенными; протокол достаточно инвазивен, требует существенных временных затрат, как со стороны эндоскопистов, так и патологоанатомов [Spechler S.J., 2019].

Ведущим направлением улучшения диагностики ЖМ и неоплазии стало совершенствование качества эндоскопического исследования и тенденция к отказу от «скрининговой» щипцовой биопсии в пользу прицельной, определяемой по результатам ЭГДС высокого разрешения с увеличением, виртуальной (NBI, BING) и реальной хромоэндоскопией (PREDICT) [Бердников С.И. и соавт., 2020]. Этот комплекс обследований обещает существенно повысить точность диагностики ЖМ, кишечной метаплазии и ранней неоплазии, сократить время исследования, уменьшить количество диагностических ошибок и постепенно отказаться от Сиэтлского протокола [Sharma P. et al., 2016]. На данный момент, по мнению исследователей, остается до конца не оцененной сравнительная информативность комплекса эндоскопических методов высокого разрешения у пациентов с осложненным течением ГЭРБ. Отсутствует морфологическая верификация эффективности прицельной щипцовой биопсии, детерминированной оптикой высокого разрешения, при различных формах ЖМ [Гаус О.В., 2019]. Среди специалистов нет единого мнения по деталям алгоритма ведения пациентов с ЖМ пищевода, в том числе поступающих в стационар экстренно, с картиной желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК).

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику разновидностей железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложнённым течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Задачи исследования

1. Морфологически верифицировать информативность эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света с увеличением и хромоэндоскопией в определении типа железистой метаплазии и неоплазии у больных с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
2. Изучить достоверность прицельной щипцовой биопсии, детерминированной цифровой оптикой высокого разрешения в белом и узкоспектральном режиме с увеличением и хромоэндоскопией, в сравнении с Сиэтлским протоколом поэтажной «скрининговой» биопсии в диагностике вариантов железистой метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода

3. Провести сравнительную эндоморфологическую оценку ультракороткого, короткого и длинного сегментов цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода

4. Обосновать и конкретизировать тактику обследования и лечения клинических групп пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной развитием железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода.

Научная новизна

В результате проведенной научно-исследовательской работы изучена информативность эндоскопии высокого разрешения у пациентов с подозрением на железистую метаплазию слизистой оболочки пищевода.

Изучены принципы прицельной биопсии с использованием комплекса эндоскопических методик с различными формами хромоскопии.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ диагностики степени дисплазии в метаплазированном сегменте слизистой оболочки пищевода (патент РФ на изобретение «Способ диагностики степени дисплазии при пищеводе Барретта» №2741207 от 22.01.2021).

Произведена сравнительная оценка информативности существующих программ, позволяющих оптимизировать получение биопсийного материала (Сиэтлский протокол, BING, PREDICT).

Полученные данные дают возможность определить оптимальный подход к диагностике железистой метаплазии, повысить эффективность выявляемости типа железистой метаплазии и разработать дифференцированный подход к ведению пациентов с КМ и дисплазией, изложенный в алгоритме тактических решений у пациентов с железистой метаплазией слизистой оболочки пищевода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны принципы, позволяющие с высокой степенью точности определить точки взятия биопсийного материала.

Определена диагностическая точность классификационных систем BING и PREDICT в диагностике ранней неоплазии.

Разработана тактика проведения исследований у плановых и экстренных пациентов для достоверного получения биоматериала и оценки результатов его исследования.

В процессе работы доказана целесообразность проведения прицельной щипцовой биопсии, детерминированной оптикой высокого разрешения с увеличением.

Разработан алгоритм эндоскопического обследования с использованием оптики высокого разрешения и морфологического исследования полученного биопсийного материала.

Выделены клинические группы риска пациентов с железистыми метаплазиями пищевода для более детального определения дальнейшей лечебно-диагностической тактики и кратности мониторинга.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой комбинацию ретро- и проспективного исследования. Методология исследования включала в себя оценку эффективности эндоскопических способов диагностики ЖМ и определение значимости усовершенствованного видеоизображения в предоперационном обследовании данных пациентов. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор пациентов и статистическая обработка результатов. Выполнена проспективная оценка результатов эндоскопического обследования с использованием современных морфологических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексное эндоскопическое исследование, включающее ЭГДС высокого разрешения с виртуальной и реальной хромоэндоскопией, а также с близкофокусным увеличением, позволяет с высокой достоверностью диагностировать наличие и тип сегмента железистой метаплазии, предсказать наличие или отсутствие неопластических изменений у пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

2. Прицельная щипцовая биопсия, предопределенная цифровой оптикой высокого разрешения и новейшими классификационными системами, является наиболее информативным методом получения биоматериала для прижизненной

патологоанатомической диагностики кишечной метаплазии и дисплазии, превышая возможности Сиэтлского протокола поэтажной биопсии.

3. Кишечная метаплазия и дисплазия эпителия легкой и тяжелой степени достоверно чаще обнаруживаются в длинном сегменте железистой метаплазии пищевода, в то время как у пациентов с коротким и ультракоротким сегментом значительно чаще встречаются желудочные типы эпителия, малигнизация которых в пищеводе крайне редка, но не исключается полностью.

4. Достоверная диагностика протяженности и типа железистой метаплазии по результатам эндоморфологического, в том числе ИГХ, исследования обеспечивает выбор адекватной лечебной тактики у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием цилиндроклеточной метаплазии – от наблюдения до оперативного лечения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается оптимальным количеством пациентов, включенных в исследование, а также использованием современных методов диагностики, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 1-м Всемирном конгрессе по эндоскопии ENDO-2017 (Хайдарабад, Индия, февраль 2017 г.); Европейском эндоконгрессе ESGE Days (Будапешт, апрель 2018 г.); 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, март 2019 г.); Международном образовательном эндоскопическом видеофоруме IEEF-2019 (Москва, 2019 г.); 2-м Всемирном конгрессе по эндоскопии ENDO-2020 (Рио-де-Жанейро, Бразилия, март 2020 г.); 3-м Всемирном конгрессе по эндоскопии ENDO-2022 – лучшие тезисы устного доклада (Киото, Япония, май 2022 г.); 3-м Дальневосточном международном

медицинском конгрессе (Хабаровск, Россия, 2022 г.); 14-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, март 2023 г.); Всероссийском форуме молодых ученых, посвященном 300-летию РАН и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (Москва, апрель 2024 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, сотрудников хирургических и эндоскопических отделений ГБУЗ ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ 8 мая 2024 года, протокол № 38.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач, изучил отечественные и зарубежные источники литературы по теме исследования.

Диссертантом лично разработан дизайн исследования, собраны и обработаны анамнестические данные, истории болезни, образцы биопсийного материала, и операционные протоколы, сформирована электронная база данных, проведен статистический анализ и интерпретация полученных результатов. Автор освоил и выполнял методики эндоскопической диагностики пищевода, а также проводил эндоскопические операции у тематических больных. Написание и оформление основных публикаций по теме диссертации также выполнено автором.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.9. Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 2, 4 паспорта «Хирургия».

Реализация и внедрение полученных результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндоскопических и хирургических отделений ГБУЗ ГКБ №31 им. Г.М. Савельевой и ГБУЗ «МГОб № 62» ДЗМ; используются в учебном процессе у студентов,

ординаторов, аспирантов кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ института хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Данные диссертационной работы внедрены в учебный процесс элективного курса по оперативной эндоскопии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; 1 патент на изобретение, зарегистрированный в Госреестре РФ; 3 тезиса в высокорейтинговых рецензируемых зарубежных журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 152 источников, из которых 54 – отечественных и 98 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ института хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.Г. Шаповальянц), на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 им. Г.М. Савельевой» ДЗМ (главный врач – к.м.н. Н.М. Ефремова), углубленно изучающих проблемы диагностики и лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта.

В период с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. на обследовании и лечении в клинике находился 131 пациент, из них 69 (52,7%) мужчин и 62 (47,3%) женщины

в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст – $55,8 \pm 16,7$ лет), с подтвержденным диагнозом: ГЭРБ, осложненная развитием железистой метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода.

Ультракороткий сегмент ЖМ (менее 1 см) был выявлен у 26/131 (19,9%) пациентов; короткий (от 1 до 3 см) – у 47/131 (35,9%); длинный (более 3 см) – у 58/131 (44,3%) пациентов.

При тщательном анализе жалоб и анамнеза пациентов клинические проявления ГЭРБ не прослеживались у 47/131 (35,9%). Характерные для ГЭРБ клинические симптомы (изжога, отрыжка, одинофагия, боли/дискомфорт в эпигастрии и за грудиной) имелись у 76/131 (58,0%) пациентов, и их частота также не зависела от длины сегмента ЖМ. Внепищеводные проявления ГЭРБ (кашель в ночное время суток, оталгия, ларингит) имелись у 53/131 (40,5%) пациентов, причем оталгия встречалась тем чаще, чем более длинный сегмент ЖМ был диагностирован у пациентов (УКС – 7,7%, КС – 23,4%, ДС – 36,2%). У 41 (48,8%) из 84 пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ ее внепищеводные проявления сочетались с классическими; у 31/84 (36,9%) пациента прослеживались только классические «пищеводные» симптомы и у 12/84 (14,3%) пациентов – только внепищеводные. Основные клинические симптомы у пациентов с ГЭРБ представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинические симптомы у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием железистой метаплазии дистальной части пищевода

Характеристика	Все пациенты n = 131 (100%)	Длина сегмента железистой метаплазии			P
		Ультракороткий n = 26 (19,8%)	Короткий n = 47 (35,8%)	Длинный n = 58 (44,2%)	
Бессимптомная ГЭРБ	47 (35,9%)	10 (38,5%)	16 (34,0%)	21 (36,2%)	0.5886
Пищеводные проявления ГЭРБ	76 (58,0%)	14 (53,8%)	26 (55,3%)	36 (62,1%)	0.6973
Изжога	75 (57,3%)	15 (57,7%)	26 (55,3%)	34 (58,6%)	0.9275

Отрыжка	31 (23,7%)	8 (30,8%)	9 (19,1%)	14 (24,1%)	0.8313
Одинофагия	10 (7,6%)	1 (3,8%)	2 (4,3%)	7 (12,1%)	0.0293

Продолжение таблицы 1

Боли/дискомфорт	48 (36,6%)	11 (42,3%)	15 (31,9%)	22 (37,9%)	0.6665
Внепищеводные проявления ГЭРБ	53 (40,5%)	7 (26,9%)	17 (36,2%)	29 (50,0%)	0.9173
Кашель в ночное время	40 (30,5%)	6 (23,1%)	13 (27,7%)	21 (36,2%)	0.4155
Оталгия	34 (26,0%)	2 (7,7%)	11 (23,4%)	21 (36,2%)	0.2238
Ларингит	9 (6,9%)	1 (3,8%)	4 (8,5%)	4 (6,9%)	0.5102

ГЭРБ и ЖМ были верифицированы до поступления в нашу клинику у 46/131 (35,1%) пациентов. У остальных 85/131 (64,9%) пациентов ЖМ была впервые выявлена при обследовании в клинике, у 51/131 (38,9%) – при плановой ЭГДС. Еще у 34/131 (26,0%) пациентов ЖМ была заподозрена/выявлена при экстренной ЭГДС, выполненной у пациентов, поступивших в стационар с картиной острого ЖКК. У 31/34 (91,2%) из них источником ЖКК послужили хронические язвы ВОПТ (Forrest 1a – 1, F1b – 4, F2a – 2, F2c – 4, F3 – 20), в том числе у 5 больных пептические язвы пищевода; у 3/34 (8,8%) больных – синдром Меллори-Вейса. Комбинированный эндоскопический гемостаз потребовался и был успешно проведен у 10 (29,4%) из 34 больных, остальные велись консервативно; рецидивов ЖКК не было.

Распределение пациентов по физическому статусу, в соответствии с классификацией ASA, выглядело следующим образом: ASA I (здоровые пациенты) – 64/131 (48,9%); ASA II (пациенты с легкими системными заболеваниями) – 48/131 (36,6%); ASA III (пациенты с тяжелыми системными заболеваниями) – 19/131 (14,5%).

Общеклиническое обследование включало в себя анализ жалоб, анамнеза, данных физикального обследования пациентов с регистрацией результатов в специальной анкете (формализованной карте) и базе данных в Excel.

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта было выполнено всем пациентам с использованием видеоскопической системы EVIS EXERA III и эндоскопов GIF N180, GIF-N190, GIF-HQ190 (Olympus, Япония).

Применение уточняющих эндоскопических методик основывалось на принципе «от простого к сложному». Вслед за тщательным осмотром в белом свете, проводили осмотр слизистой оболочки метаплазированного сегмента в узкоспектральном режиме. Структуру ямочного и микрососудистого рисунка оценивали с применением классификационной системы BING. При обнаружении характерных изменений намечали участки для выполнения прицельной щипцовой биопсии. Следующим этапом уточняющей эндоскопической диагностики было окрашивание метаплазированного сегмента 2,5% раствором уксусной кислоты. Для оценки данного метода применялась классификационная система PREDICT. Принцип оценки основан на том, что участки неоплазии освобождаются от ацетобеления существенно раньше, чем окружающая их метаплазированная слизистая оболочка. Таким образом они выглядят розовыми или красными на белом фоне, и именно из этих патологических очагов намечались участки для прицельной биопсии. Завершающим этапом диагностической программы была биопсия слизистой оболочки метаплазированного сегмента по Сиэтлскому протоколу. Биоптаты забирались из 4-х противоположных точек на каждом уровне сегмента ЖМ с шагом в 1 сантиметр. При этом корректировку картирования точек биопсии, в соответствии с результатами виртуальной и реальной хромоэндоскопии, не проводили. Каждый полученный биопсированный фрагмент был помещен в индивидуальный флакон и промаркирован в соответствии с принципом ххуу, где: хх – уровень взятия биопсии в см от резцов; уу – локализация по циферблату часов.

Биопсированные фрагменты слизистой оболочки пищевода, полученные при ЭГДС, помещали в забуференный нейтральный 10%-й раствор формалина и после стандартной гистологической проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов Sacura и окрашены гематоксилином и эозином. ИГХ-

исследование антител к MUC2, MUC5AC, MUC6, p16, p53, Ki67, cyclin D1, β catenin и AMACR проводилось с помощью иммуноштейнеров Leica Bond maX (Germany) и Ventana Bench Mark Ultra (USA).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и дополнительных пакетов epiR 1.0-14, irr 0.84.1 и emmeans 1.4.8. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %), для количественных – в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили). Для изучения связи категориальных переменных использовался тест χ^2 , ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Манна-Уитни в случае двух групп и тест Краскела-Уоллиса в случае трех и более групп, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки согласованности результатов применения эндоскопических методов использовалась каппа-статистика Флейса (κ_F). При сравнении частоты качественных переменных использовали метод четырехпольных (2x2) и многопольных (3x2, 3x3, 3x4) таблиц сопряжения с вычислением точного критерия Фишера. Для оценки частоты выявления дисплазии по отношению к количеству фрагментов биоптатов использовалась точная оценка с соответствующим 95% доверительным интервалом, для выявления предикторов частоты применяли смешанные пуассоновские регрессионные модели, различия между уровнями предикторов считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между количеством фрагментов биоптатов и числом обнаруженных участков дисплазии использовались линейные регрессионные модели и коэффициент корреляции Спирмена (ρ) с 95%-ми доверительными интервалами.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты «первичного» анте- и ретроградного эндоскопического исследования пищевода и зоны кардии в белом свете с высоким разрешением представлены на Рисунке 1.

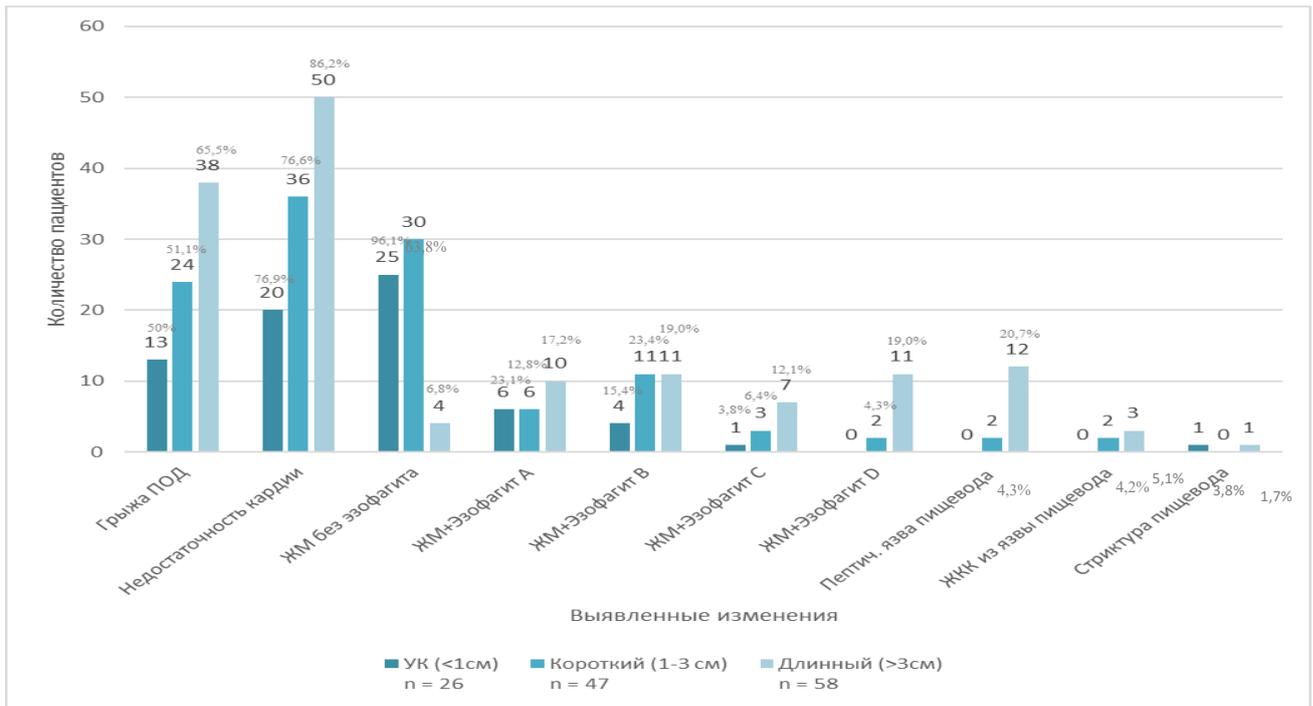


Рисунок 1 – Изменения пищевода и кардии, выявленные при первичном эндоскопическом исследовании, включая оценку степени эзофагита по Лос-Анджелесской классификации

Обращает на себя внимание тот факт, что у 57,3% (75/131) пациентов была диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), а у 80,9% (106/131) – эндоскопические признаки недостаточности кардии. Эти анатомические и функциональные нарушения несколько чаще встречались у пациентов с длинным сегментом ЖМ. Лишь у 45,0% (59/131) пациентов на момент первичного обследования отсутствовали признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита. У всех остальных 55,0% (72/131) пациентов были обнаружены его проявления различной степени выраженности, в том числе у 14/131 (10,7%) пациентов – язвы пищевода.

ЖКК из язв пищевода было выявлено у 5/131 (3,8%) больных. Как выраженный рефлюкс-эзофагит (степени С и D по Лос-Анджелесской классификации), так и пептические язвы чаще встречались у пациентов с длинным сегментом ЖМ. Короткие стриктуры пищевода, локализованные в нижней трети пищевода и потребовавшие проведения баллонной дилатации, были обнаружены у 2/131 (1,5%) пациентов.

Все пациенты с выявленными воспалительными изменениями получали консервативную антисекреторную терапию ингибиторами протонного насоса под контролем гастроэнтеролога в течение 6–8 недель и лишь затем, после полной ликвидации признаков рефлюкс-эзофагита и эпителизации язв, им выполняли повторное углубленное эндоскопическое исследование с щипцовой биопсией.

При повторном исследовании наличие ЖМ пищевода, а также ее протяженность были убедительно подтверждены именно при углубленном исследовании. УК сегмент ЖМ (М менее 1 см) был достоверно дифференцирован с высокоамплитудной Z-линией у 26/131 (19,8%) пациентов; короткий сегмент ЖМ (М от 1 до 3 см) был диагностирован у 47/131 (35,9%) пациентов; длинный сегмент (М более 3 см) – у 58/131 (44,3%) пациентов.

Результаты эндоскопического исследования пациентов в режиме виртуальной (NBI, оценка по BING) и реальной (2,5% этановая кислота, оценка по PREDICT) хромоэндоскопии приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты эндоскопической оценки ЖМ пищевода по классификациям BING и PREDICT, в зависимости от длины сегмента ЖМ

Характеристика	Длина сегмента			Все пациенты n=131
	Ультракороткий n=26	Короткий n=47	Длинный n=58	
Регулярная микроструктура по BING	24 (92,3%)	36 (76,6%)	38 (65,5%)	98 (74,8%)
Нерегулярная микроструктура по BING	2 (7,7%)	11 (23,4%)	20 (34,5%)	33 (25,2%)
Регулярный ямочный рисунок по PREDICT	21 (80,8%)	38 (80,8%)	36 (62%)	95 (72,5%)
Нерегулярный ямочный рисунок по PREDICT	5 (19,2%)	9 (19,2%)	22 (38%)	36 (27,5%)
Равномерная утрата ацетобеления	22 (84,6%)	38 (80,8%)	35 (60,3%)	95 (72,5%)
Ускоренная локальная утрата ацетобеления	4 (15,4%)	9 (19,2%)	23 (39,7%)	36 (27,5%)

На Рисунке 2 представлены выявленные изменения слизистой оболочки пищевода с применением уточняющих методик.



Рисунок 2 – Пищевод Барретта C11M11 по Пражским критериям. Аденома пищевода Па+Пс типа с тяжелой дисплазией: А) нерегулярная микроструктура образования в режиме узкого спектра света по BING; Б) ацетобеление сегмента ЖМ этановой кислотой; В) ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием; по PREDICT характерно для неоплазии

Неравномерный характер ямочного и микрососудистого рисунка в зоне ЖМ по BING статистически значимо чаще определялся у пациентов с длинным сегментом ЖМ ($p=0,0118$ и $p=0,007$). Аналогичные отличия в характере ямочного рисунка определялись и по PREDICT ($p=0,0116$). Ускоренная локальная утрата ацетобеления была выявлена у 23 (39,7%) пациентов с длинным сегментом; реже она выявлялась у пациентов с коротким – 9 (19,2%) и ультракоротким сегментом – 4 (15,4%) ЖМ ($p=0,005$).

В соответствии с Сиэтлским протоколом, у 131 пациента было взято 716 фрагментов метаплазированной слизистой оболочки; в среднем $6,0 \pm 3,0$ фрагментов у одного пациента. Количество биоптатов, отобранных в результате выполнения Сиэтлского протокола, было статистически значимо больше ($p=0,0036$), чем количество биоптатов, взятых прицельно, по результатам оценки сегментов ЖМ по классификациям BING ($p=0,0063$) и PREDICT ($p=0,0011$).

Морфологический тип ЖМ у пациентов с различной длиной сегмента метаплазии приведен в Таблице 3.

Таблица 3 – Характер железистой метаплазии в зависимости от длины ее сегмента по результатам эндоскопического и морфологического исследования

Характеристика	Длина сегмента железистой метаплазии			Всего n (%)
	УК (<1 см)	Короткий (1-3 см)	Длинный (>3 см)	
Желудочный тип	10 (38,5%)	23 (49,0%)	19 (32,7%)	52 (39,7%)
Кишечный тип	16 (61,5%)	24 (51,0%)	39 (67,3%)	79 (60,3%)
Всего больных	n = 26 (19,8%)	n = 47 (35,9%)	n = 58 (44,3%)	131 (100%)

Желудочный тип метаплазии значимо чаще наблюдался у пациентов с УК и коротким сегментом ($p=0,0005$), в то время как кишечный тип метаплазии чаще выявлялся у пациентов с длинным сегментом ($p=0,0008$). В эндоморфологическом исследовании сравнивали распространенность разных типов метаплазии и распределение плотности бокаловидных клеток при кишечной метаплазии у пациентов с разной длиной сегмента железистой метаплазии. Доказана эффективность эндоскопических методик высокого разрешения в диагностике метаплазии кишечного типа. С увеличением длины сегмента нарастало относительное число диагностированных случаев с наличием кишечной метаплазии: с 61,5% и 51,0% в УК и коротком сегменте до 67,3% в длинном сегменте железистой метаплазии (точный критерий Фишера, $p<0,0001$), отношение шансов (длинный/короткий сегмент) составило (95% ДИ: 0,86-3,73; $p>0,05$). Результаты нашей работы согласуются с данными, получаемым от наших зарубежных коллег [Que J. et al., 2019].

При использовании эндоскопических методик высокого разрешения в определении типа железистой метаплазии, в том числе в зависимости от длины метаплазированного сегмента, чувствительность составила 86,5%, специфичность - 88,6% и точность - 87,8%. Подобные результаты методик представлены и в отечественных и зарубежных литературных данных [Никонов Е.Л., 2017; Sharma P. et al., 2022; Malferttheiner P., et al., 2022].

Информативность эндоскопических методик приведена в Таблице 4.

Таблица 4 – Информативность эндоскопических методик в определении типа железистой метаплазии пищевода в зависимости от длины

	Длина сегмента			Все пациенты
	УК	Короткий	Длинный	
Чувствительность	87,5%	76,9%	91,3%	86,5%
Специфичность	100,0%	82,4%	91,4%	88,6%
Точность	92,3%	80,9%	91,4%	87,8%

Неоплазия в сегменте железистой метаплазии пищевода была выявлена по результатам морфологического исследования у 36/131 (27,5%) пациентов, в том числе аденокарцинома пищевода у 4 из них. Дисплазия у пациентов с УК и коротким сегментом ЖМ выявлялась реже по сравнению с пациентами с длинным сегментом ($p=0,0001$). Тем не менее у 1 пациента с УК сегментом ЖМ на фоне метаплазии кардиального типа была диагностирована аденокарцинома, чтошний раз подчеркивает разнообразие морфологического пейзажа и необходимость комплексного эндоморфологического обследования пациентов и с УК сегментом ЖМ. Наблюдение подобных крайне редких случаев указано и зарубежными коллегами, отмечающими высокую ценность в диагностике ЖМ пищевода по кардиальному типу, которая обнаруживалась вокруг участков аденокарциномы [Takubo K. et al., 2009; Sugano K. et al., 2022]

Результаты морфологической диагностики приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты морфологической диагностики характера неоплазии (дисплазии) в зависимости от длины сегмента железистой метаплазии

Характеристика дисплазий	Длина сегмента железистой метаплазии			Все пациенты n = 36
	Ультракороткий n=5	Короткий n=4	Длинный n=27	
Легкая дисплазия	4 (11,1%)	3 (8,3%)	20 (55,6%)	27 (75,0%)
Тяжелая дисплазия	–	1 (2,8%)	4 (11,1%)	5 (13,9%)
Аденокарцинома	1 (2,8%)	–	2 (5,6%)	3 (8,3%)
Низкодифференцированная аденокарцинома	–	–	1 (2,8%)	1 (2,8%)

Взятие биопсии с использованием Сиэтлского протокола было выполнено у всех обследованных пациентов, но только у 9/131 (6,9%) из них были выявлены

диспластические изменения дистального отдела пищевода: легкая степень дисплазии была выявлена у 8/9 пациентов, тяжелая степень - только у 1/9 пациента. Сравнительные характеристики изучаемых классификаций и методик взятия биопсии в диагностике дисплазии представлены на Рисунке 3.

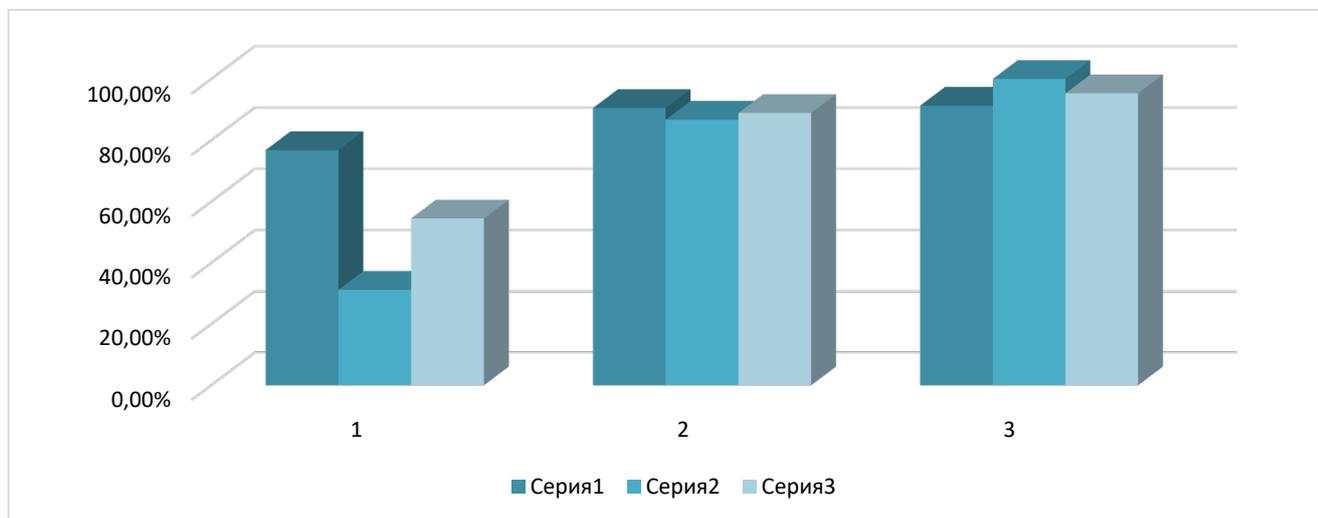


Рисунок 3 – Характеристика информативности методов эндоскопической диагностики дисплазии

Наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали методики PREDICT и BING, существенно превосходящие аналогичные показатели при использовании Сиэтлского протокола. В целом, при применении Сиэтлского протокола наблюдался низкий уровень специфичности, точности и чувствительности.

Использование классификаций BING и PREDICT, обеспечивая маркировку компрометированных участков, позволяет осуществлять забор биопсийного материала из участков слизистой оболочки, специфичных по наличию дисплазии. При сочетанном использовании BING и PREDICT специфичность остается максимальной (100%), чувствительность возрастает до 92,0%, а точность - до 96,0%. Результаты нашей работы согласуются с результатами наших зарубежных коллег, в применении классификаций BING и PREDICT, [Goda K., et al., 2016; Bhandari P., et al., 2017], данные уточняющие методики показатели высокую эффективность в диагностике дисплазии. Немаловажно и то, что использование BING и PREDICT позволяет резко ограничить количество биоптатов по сравнению с их необоснованно большим количеством по протоколу Сиэтла, тем самым снижая

травматизацию слизистой и подслизистой оболочки пищевода и риск развития искусственных осложнений.

Лечебно-диагностическая тактика была определена по результатам проведенного обследования у всех пациентов с железистой метаплазией пищевода.

Эндоскопическая резекция была предпринята у 8/131 (6,1%) больных, в том числе у 3/131 (2,3%) пациентов с ранней формой аденокарциномы пищевода и у 5/131 (3,8%) с аденомой пищевода с тяжелой дисплазией. У 5 больных опухоли были удалены методом диссекции подслизистого слоя, у 3 – методом колпачковой резекции слизистой оболочки единым блоком в пределах здоровых тканей (Рисунок 4). По всем патологоанатомическим критериям эндоскопическая резекция была признана радикальной. Авторы представляют аналогичные результаты по отношению к методикам эндоскопической резекции и диссекции [Hourigan L.F., et al., 2010; Shiba M., et al., 2018]

Этапы эндоскопической резекции представлены на Рисунке 4.

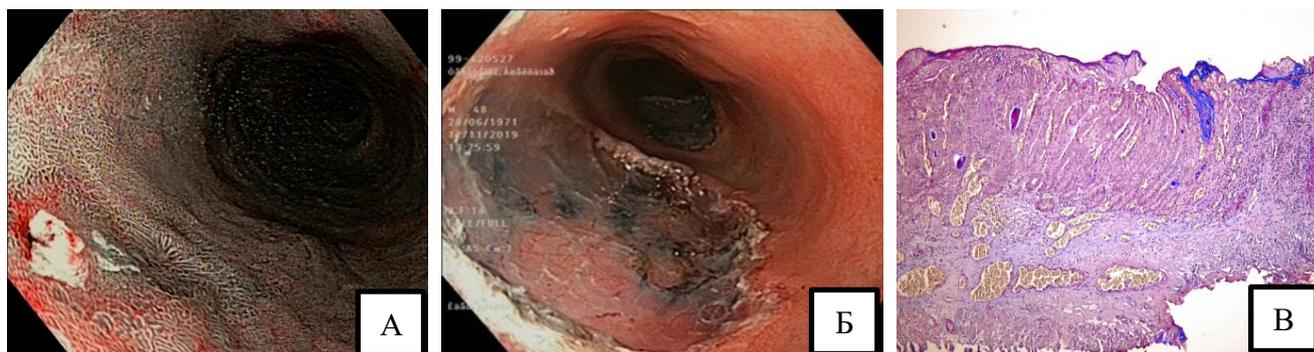


Рисунок 4 – Эндоскопическая резекция аденомы пищевода методом диссекции подслизистого слоя: А) аденома в узкоспектральном режиме; Б) ложе удаленной аденомы; В) аденома с тяжелой дисплазией: ШИК-реакция + альциановый синий, x100

В последующем, через 6 месяцев, всем 8 пациентам была проведена одноэтапная радиочастотная абляция (РЧА) оставшейся части метаплазированной слизистой оболочки. Дальнейшие этапы ликвидации всего сегмента ЖМ представлены на Рисунке 5.

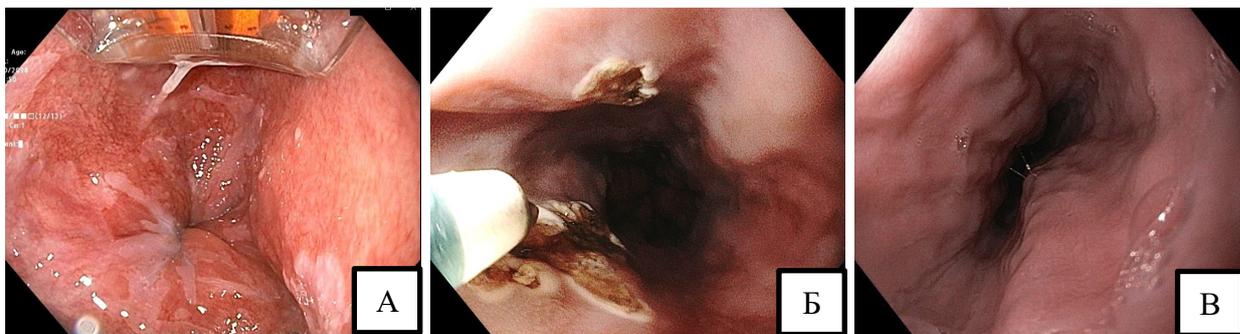


Рисунок 5 – Абляция сегмента железистой метаплазии: А) абляция методом РЧА; Б) абляция методом АПК; В) полное замещение железистого эпителия плоскоклеточным через 6 месяцев после абляции

У 6 из 8 пациентов при эндоскопическом контроле была отмечена полная реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием. У 2/8 пациентов небольшие сохранившиеся островки ЖМ были устранены путем АПК.

Абляция всего сегмента железистой метаплазии (как самостоятельный метод лечения, без предварительной резекции слизистой оболочки) была выполнена у 16/131 (12,2%) больных с дважды подтвержденной в биоптатах дисплазией легкой степени. Исходно участки дисплазии без явного новообразования были обнаружены в биоптатах у 25/131 (19,1%) пациентов. Всем им была назначена консервативная терапия двойной дозой ИПП и проведена контрольная экспертная ЭГДС через 3–6 месяцев. У 14/25 (56,0%) больных была вновь подтверждена дисплазия легкой степени. Также дисплазия легкой степени тяжести была выявлена у 2/131 (1,5%) пациентов с длинным сегментом ЖМ в ходе динамического наблюдения на фоне консервативной терапии через 3 года от первичной диагностики. Эндоскопическая абляция сегмента метаплазии была одноэтапно проведена методом РЧА у 9/16 (56,25%) больных и методом АПК у 7/16 (43,75%) больных в два этапа с перерывом в 1–1,5 месяца между вмешательствами. При контрольных ЭГДС, проведенных через 6 и 12 месяцев после вмешательства, у всех 16 пациентов отмечена эпителизация слизистой оболочки пищевода в зоне вмешательства плоским типом эпителия. Только у 1/14 (7,2%) из них после выполнения АПК развились рубцовые изменения пищевода, без сужения его просвета.

Радикальное хирургическое лечение (робот-ассистированная операция Льюиса с формированием эзофагогастроанастомоза и пластикой желудочным стеблем) было выполнено у 1 из 131 (0,8%) пациента с инвазивной низкодифференцированной аденокарциномой пищевода. Послеоперационный период прошел без осложнений. При контрольном осмотре через 1 год после операции признаков рецидива заболевания не выявлено.

Консервативную терапию получали 108/131 (82,4%) пациентов с ЖМ без диспластических изменений, проходивших своевременный эндоскопический и морфологический контроль в течение 2-х лет. Терапия была эффективной у 106/108 (98,1%) пациентов, и они продолжают наблюдаться у гастроэнтеролога. У 2/108 (1,8%) пациентов с длинным сегментом ЖМ в процессе динамического наблюдения появилась/была выявлена дисплазия легкой степени. Этим пациентам была выполнена абляция сегмента ЖМ методом АПК. Случаев обратного развития участков метаплазии в пищеводе под влиянием медикаментозного лечения мы не наблюдали.

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведения данной научной работы и подтвержденные статистическим анализом, демонстрируют высокую точность, чувствительность и безопасность применения классификаций BING и PREDICT у пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

В результате проведенной работы нам удалось усовершенствовать эндоморфологическую диагностику цилиндроклеточной метаплазией дистального отдела пищевода, которые позволяют рационально подойти к выбору дальнейшей тактики ведения и лечения этих пациентов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенные нами методы диагностики цилиндроклеточной метаплазии позволяют в дальнейшем усовершенствовать лечебную тактику пациентов с осложненным течением ГЭРБ, расширяя спектр эффективных малоинвазивных методов коррекции данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света с увеличением и хромоэндоскопией позволяет не только гарантированно диагностировать наличие и протяженность сегмента метаплазии, но и с точностью 87,8% определить тип железистой метаплазии у больных с осложненным течением ГЭРБ, а также предсказать наличие дисплазии у этих пациентов с чувствительностью 91,3% и специфичностью 100%.

2. Прицельная щипцовая биопсия, детерминированная цифровой оптикой высокого разрешения с увеличением, хромоэндоскопией и применением классификационных систем BING и PREDICT, в сочетании с морфологическим иммуногистохимическим исследованием демонстрирует более высокую степень достоверности: точность – 96%, чувствительность – 92% и специфичность – 98%. Это позволяет диагностировать разновидности железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода и дисплазию легкой и высокой степени по сравнению с Сиэтлским протоколом скрининговой поэтажной биопсии, общая диагностическая точность которого не превысила 54,5%, чувствительность – 76,8%, специфичность – 31,2%.

3. Желудочный тип эпителия значительно чаще встречается у пациентов с коротким и ультракоротким сегментом железистой метаплазии, в то время как кишечная метаплазия статистически достоверно чаще ($p=0,0005$) обнаруживается в длинном сегменте. Дисплазия эпителия легкой и тяжелой степени достоверно чаще ($p=0,0001$) выявляется у пациентов с длинным сегментом по сравнению с пациентами с коротким сегментом цилиндроклеточной метаплазии. Однако эти различия не исключают возможности развития аденокарциномы в коротком и ультракоротком сегментах железистой метаплазии на фоне эпителия желудочного типа.

4. Достоверная эндоморфологическая диагностика протяженности и типа железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода, а также раннее выявление неопластических изменений обеспечивают своевременный выбор адекватной лечебной тактики у различных групп пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

Пациенты, у которых выявлена неоплазия/дисплазия эпителия (20,6% от общего числа пациентов с железистой метаплазией), нуждаются в инвазивных, резецирующих и абляционных методах лечения с последующим регулярным клиническим и эндоскопическим наблюдением. Остальные 79,4% пациентов без неопластических изменений подлежат консервативному ведению с эндоскопическим мониторингом, кратность которого максимальна у пациентов с длинным сегментом кишечной метаплазии пищевода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ЖМ пищевода рекомендуется проведение эндоскопического исследования экспертного уровня с обязательным использованием видеосистем высокого разрешения, в белом и модифицированном спектре света, с хромоэндоскопией 1,5% этановой кислотой и увеличением «близкого фокуса».

2. Прицельная биопсия из участков ЖМ эпителия с нарушенным ямочным и/или микрососудистым рисунком, а также участков, быстро лишшающихся ацетобеления, является неотъемлемой частью экспертной ЭГДС, призванной верифицировать кишечную метаплазию и различные формы дисплазии эпителия.

3. Если выполнить весь комплекс экспертного эндоскопического исследования невозможно, а также нет вариантов для обследования пациента в экспертном центре, включая средства телемедицины, пациенту с осложненным течением ГЭРБ рекомендуется проводить ЭГДС с рандомной биопсией и использованием классификационной системы PREDICT.

4. В зависимости от полученных эндоморфологических результатов пациентам рекомендуется один из возможных методов лечения – резекция новообразований, абляция эпителия всего метаплазированного сегмента пищевода и наблюдение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шидий-Закруа, А.В. Цилиндроклеточная метаплазия и пищевод Барретта: морфологическая неоднородность и иммуногистохимический фенотип / Л.М.

- Михалева, К.С. Войтковская, Е.Д. Федоров, М.Ю. Гуцин, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, А.В. Шидий-Закруа // **ВЕСТНИК РГМУ.** – 2019. – Т. 6. – С. 83-89.
2. **Shidii-Zakrua, A.V.** Columnar-lined oesophagus less than 1 cm above gastro-oesophageal junction and Barrett's oesophagus: morphological features / Mikhaleva L.M., Voytkovskaya K.S., Fedorov E.D., Shidii-Zakrua A.V // **Virchows Arch.** – 2019. – 475 (Suppl 1): 1. – P. 273.
 3. **Шидий-Закруа, А.В.** Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии / Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Щеголева Н.Н., Чиграй Л.В. // **Альманах клинической медицины.** – 2020 – 48(2) – С. 94-101.
 4. Патент на изобретение РФ 2741207 С1. Способ диагностики степени дисплазии при пищеводе Барретта / Л.М. Михалева, К.С. Войтковская, Е.Д. Федоров, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, **А.В. Шидий-Закруа**; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт морфологии человека" (ФГБНУ НИИМЧ). – заявл. 23.01.2020; опубл. 22.01.2021.
 5. **Shidiy-Zakrua A.** Columnar-lined oesophagus less than 1 cm above gastro-oesophageal junction and Barrett's oesophagus: comparative morphological analysis. /Mikhaleva L., Voytkovskaya K., Fedorov E. // *Endoscopy* – 2020 –; 52: S98. DOI 10.1055/s-0040-1704298
 6. **Shidiy-Zakrua A.** Dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. / Mikchaleva L., Voytkovskaya K., Fedorov E., Voytkovskaya K. (Maslyonkina K.) // *Virchows Arch.* – 2020 – 477 (Suppl 1): 1.– P. 190.
 7. **Шидий-Закруа, А.В.** Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением ГЭРБ / Шидий-Закруа А.В., Федоров Е. Д., Михалева Л.М., Маслénкина К.С., Линденберг А.А., Селезнёв Д.Е., Кайбышева В.О., Партенадзе Т.А. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2024. – № 34(1). – С. 15 –30.