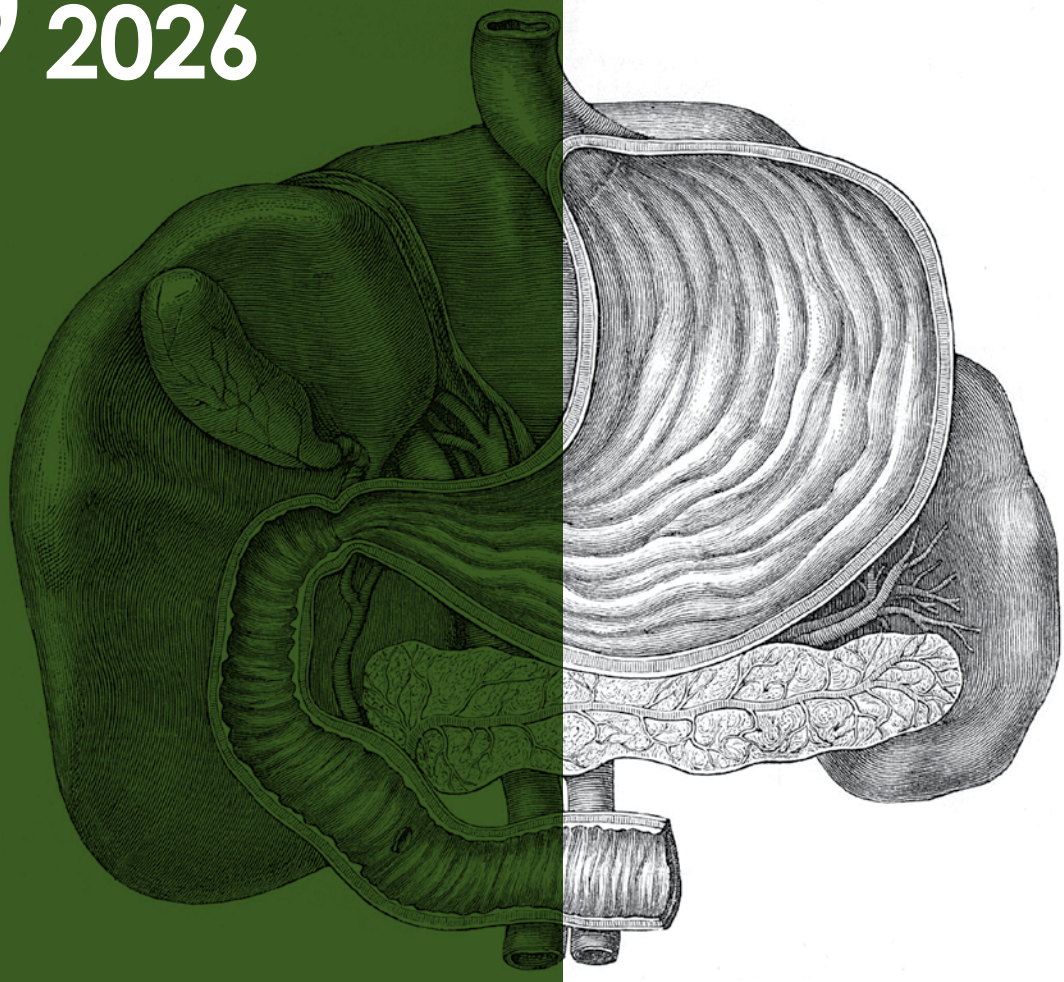
ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 28
ТОМ 22
2026



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 3

Диагностическая эффективность методов выявления *H. pylori* 6

Язвенный колит: предикторы ответа на терапию 42

Оценка микробиома кишечника 84

Umedp

umedp.ru

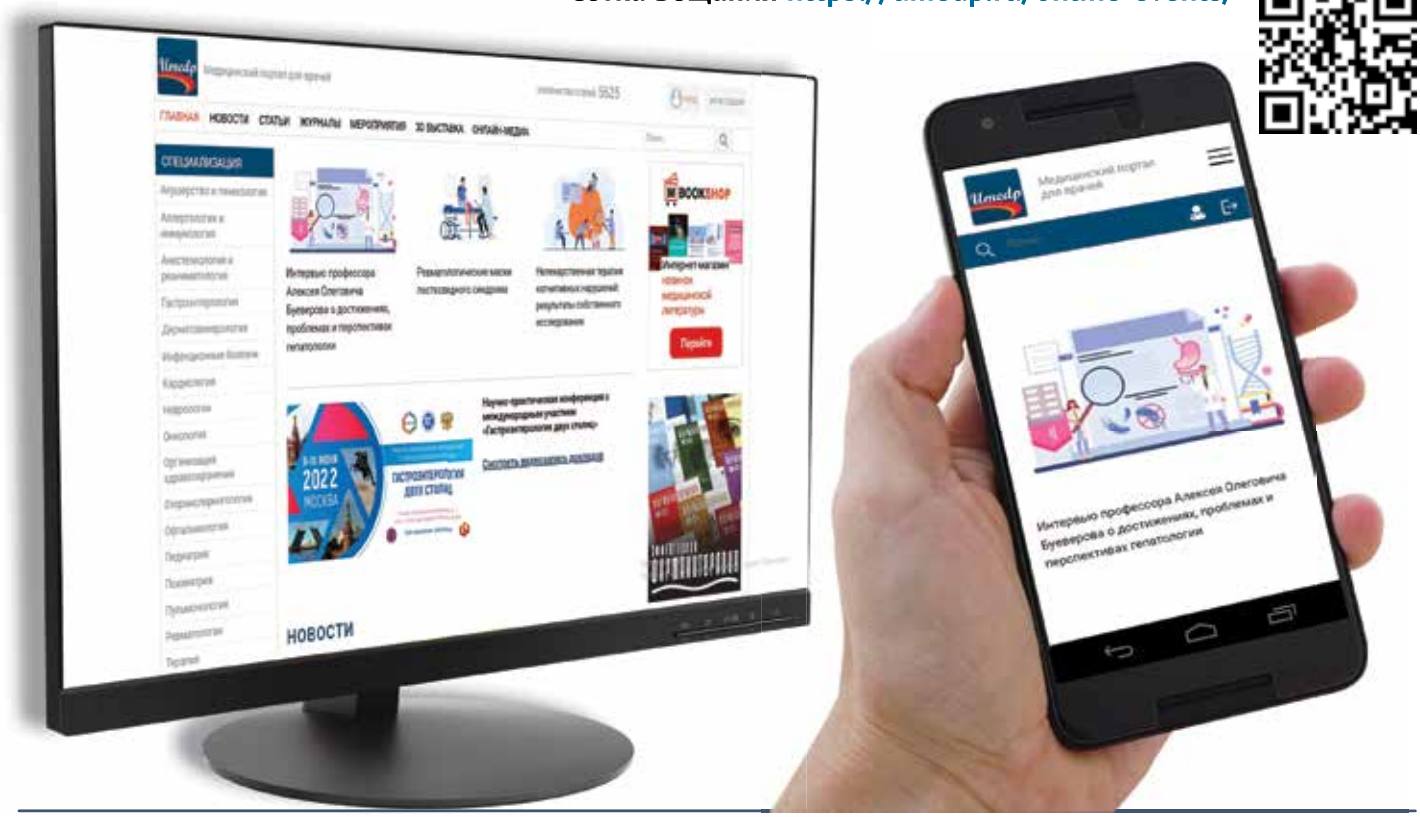
Свежие выпуски и архив журнала

Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru

Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания https://umedp.ru/online-events/



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.youtube.com/umedpportal
https://ok.ru/group/68846800994349

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 28. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел.: (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Главный редактор направления «Гастроэнтерология»
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

Научный редактор направления «Гастроэнтерология»
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта «Гастроэнтерология»
А. ДОНСКИХ
(a.donskih@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ *(главный редактор), член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
И.С. БАЗИН *(ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Л. БАРБАРАШ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. ВАСЮК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.Н. МАМЕДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 28. Gastroenterology

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

Scientific Editor for 'Gastroenterology'
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

Advertising Manager 'Gastroenterology'
A. DONSKIKH
(a.donskih@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV *(Editor-in-Chief), Prof., MD, PhD (Moscow)*
Igor S. BAZIN *(Executive Editor), MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga L. BARBARASH, *Prof., MD, PhD (Kemerovo)*
Irina B. BELYAEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitriy S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. VASYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBEVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAITSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy E. KARATEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Elena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaliy V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Grigoriy G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy Yu. MAICHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mekhman N. MAMEDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.А. ПУСТОТИНА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.И. РУДЕНКО, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.В. РЯЗАНЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
С.В. СААКЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.С. САВЕНКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. СМИРНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.С. СНАРСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ТАТАРОВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.Ф. УЧАЙКИН, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.И. ШМЕЛЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР, И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология
А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА, Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА, А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА, А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология
М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, Г.Г. АРАБИДЗЕ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ, М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ, М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР, Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК, В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК, О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия

Неврология
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА, В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА, Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ, С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН, А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ, И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ, В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО, В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ, Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera N. PRILEPSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga A. PUSTOTINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vadim I. RUDENKO, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey V. RYAZANTSEV, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Svetlana V. SAAKYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Elena A. SABELNIKOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Marina S. SAVENKOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. SMIRNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Elena S. SNARSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. TATAROVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Natalya *S.* TATAURSHCHIKOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vasiliy F. UCHAIKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Evgeniy I. SHMELEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV, V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.V. UVAROVA

Allergology and Immunology
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology
M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR, I.A. BORISOV, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA, E.A. KORNIENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY, M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA, N.G. KOCHERGIN, E.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA, A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV, I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA, A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology
M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, G.G. ARABIDZE, Yu.I. BUZIASHVILI, M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE, M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER, Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK, V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK, O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, A.S. RYAZANOV, T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKIY, E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry

Neurology
E.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA, V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.E. IVANOVA, N.E. IVANOVA, A.I. ISAIKIN, P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN, A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA, M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS, I.A. STROKOV, G.R. TABEEVA, N.A. SHAMALOV, V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry
A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO, V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV, Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология
Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ, Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия
И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА, О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология
А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия
Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА, Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН, А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА, Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология
А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО, К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ, Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология
М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН, В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА, В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ, М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции
Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающие редакторы
Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА
Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.
Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Oncology, Hematology and Radiology
B.Ya. ALEKSEEV, E.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophtalmology
D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA, N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics
I.V. BEREZHNAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIEVA, O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology
A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO, N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics
L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA, B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA, N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN, A.E. KARATEEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA, N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology
A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO, K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV, E.M. SHILOV

Endocrinology
M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN, V.S. ZADIONCHENKO, E.L. NASONOV, A.A. NELAEVA, V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV, M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections
N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, E.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Commissioning Editors
N. RAMOS, E. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA
Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFEVA
Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, E. MOROZOVA
Art Designers T. AFONKIN, A. VITALEVA, N. NIKASHIN

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorial's opinion may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Оригинальные статьи

Н.А. ГУЛИЕВА, И.Н. ВОЙНОВАН, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, С.Г. ХОМЕРИКИ, Л.А. ЦАПКОВА, Н.А. БОДУНОВА, А.С. ДОРОФЕЕВ, Е.В. ПАРФЕНЧИКОВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.С. БОРДИН
Сравнительная оценка диагностических тестов при инфекции *Helicobacter pylori*: гистология, полимеразная цепная реакция, ^{13}С-уреазный дыхательный тест и серология 6

М.В. ОРЛОВА, Е.В. ПАРФЕНЧИКОВА, В.А. КИМ, Д.Д. КОВАЛЕНКО, О.А. ГУСАРОВА
Алгоритм диагностики злокачественных новообразований большого сосочка двенадцатиперстной кишки 12

А.А. АЛЕКСЕЕВА, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА
Оценка активности язвенного колита и болезни Крона по показателям PRO-2 при индукционной терапии системными кортикостероидами 20

Клиническая эффективность

А.О. БУЕВЕРОВ, И.В. ТИХОНОВСКАЯ, П.Е. РЫМГАЙЛО
Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Дипана® при функциональном расстройстве желчного пузыря гипомоторного типа в реальной клинической практике 28

Обзор

С.В. ЛЯМИНА, М.К. ДЕВКОТА, А.В. ЗАБОРОВСКИЙ, И.В. МАЕВ
Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите: обзор систематических обзоров и метаанализов 42

И.Г. БАКУЛИН, Н.Л. ЛОЗОВСКАЯ
Предикторы рецидивов болезни Крона в послеоперационном периоде 52

С.В. ЛЯМИНА, М.К. ДЕВКОТА, А.В. ЗАБОРОВСКИЙ, И.В. МАЕВ
Метаболомные предикторы ответа на биологическую терапию при воспалительных заболеваниях кишечника: обзор систематических обзоров 60

Н.В. НОВОЖИЛОВ, А.А. АТАЕВА, А.В. КИСЕЛЕВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ
Дисахаридазная недостаточность у взрослых: патогенез, диагностика и перспективы коррекции 74

Лекции для врачей

М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС
Микробиом кишечника: что важно учитывать при проведении диагностических тестов 84

А.В. АНИСОНЯН, Ю.Г. САНДЛЕР, Е.В. ВИННИЦКАЯ
Первичный билиарный холангит – аутоиммунный гепатит: новая терминология и интегральный подход к диагностике и лечению. Ключевые положения международного Delphi-консенсуса 2026 года 94

Клиническая практика

Е.В. ВИННИЦКАЯ, Е.С. СБИКИНА, Ю.Г. САНДЛЕР, А.В. АНИСОНЯН, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, А.Э. ШЕТМАНЮК, С.Н. БАЦКИХ
Поражение печени при DRESS-синдроме, индуцированном карбамазепином: трудности своевременной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы) 102

И.А. ОГАНЕЗОВА, В.Ш. СТАМБОЛЦЯН, И.Г. БАКУЛИН
Панкреатит в исходе синдрома Уилки: обзор литературы, описание клинического случая 112

Contents

Original research

N.A. GULIEVA, I.N. VOINOVAN, K.A. NIKOLSKAYA, S.G. KHOMERIKI, L.A. TSAPKOVA, N.A. BODUNOVA, A.S. DOROFEEV, E.V. PARFENCHIKOVA, D.N. ANDREEV, D.S. BORDIN
Comparison of Four Tests for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: Histology, Polymerase Chain Reaction, ^{13}C-Urea Breath Test, and Serology

M.V. ORLOVA, E.V. PARFENCHIKOVA, V.A. KIM, D.D. KOVALENKO, O.A. GUSAROVA
A Diagnostic Algorithm for Malignant Neoplasms of the Papilla Major

A.A. ALEKSEEVA, D.I. ABDULGANIEVA
Assessment of the Activity of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease During Treatment with Systemic Corticosteroids Using the PRO-2 Indicators

Clinical Practice

A.O. BUEVEROV, I.V. TIKHONOVSKAYA, P.E. RYMGAILO
Results of an Observational Trial on the Efficacy and Safety of Dipana® Preparation in Patients with Hypomotor Gallbladder Dysfunction in the Real Clinical Practice

Review

S.V. LYAMINA, M.K. DEVKOTA, A.V. ZABOROVSKIY, I.V. MAEV
Prognostic Markers of First-Line Therapy Efficacy in Ulcerative Colitis: an Umbrella Review

I.G. BAKULIN, N.L. LOZOVSKAYA
Predictors of Postoperative Crohn's Disease Recurrence

S.V. LYAMINA, M.K. DEVKOTA, A.V. ZABOROVSKIY, I.V. MAEV
Metabolomic Predictors of Response to Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: an Umbrella Review

N.V. NOVOZHILOV, A.A. ATAEVA, A.V. KISELEVA, Yu.A. KUCHERYAVYY
Disaccharidase Deficiency in Adults: Pathogenesis, Diagnosis, and Prospects for Management

Clinical Lectures

M.A. LIVZAN, O.V. GAUS
The Gut Microbiome: What is Important While Running Diagnostic Tests

A.V. ANISONYAN, Yu.G. SANDLER, E.V. VINNITSKAYA
Primary Biliary Cholangitis – Autoimmune Hepatitis: New Terminology and an Integrated Approach to Diagnosis and Management. Key Statements from the 2026 Delphi Consensus

Clinical Practice

E.V. VINNITSKAYA, E.S. SBIKINA, Yu.G. SANDLER, A.V. ANISONYAN, T.Yu. KHAIMENOVA, A.E. SHETMAYUK, S.N. BATSKIKH
Liver Injury in Carbamazepine-Induced DRESS Syndrome: Challenges in Early Diagnosis (a Case Report and Literature Review)

I.A. OGANEZOVA, V.Sh. STAMBOLTSYAN, I.G. BAKULIN
Pancreatitis Associated with Wilkie's Syndrome: a Literature Review and Case Report

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU

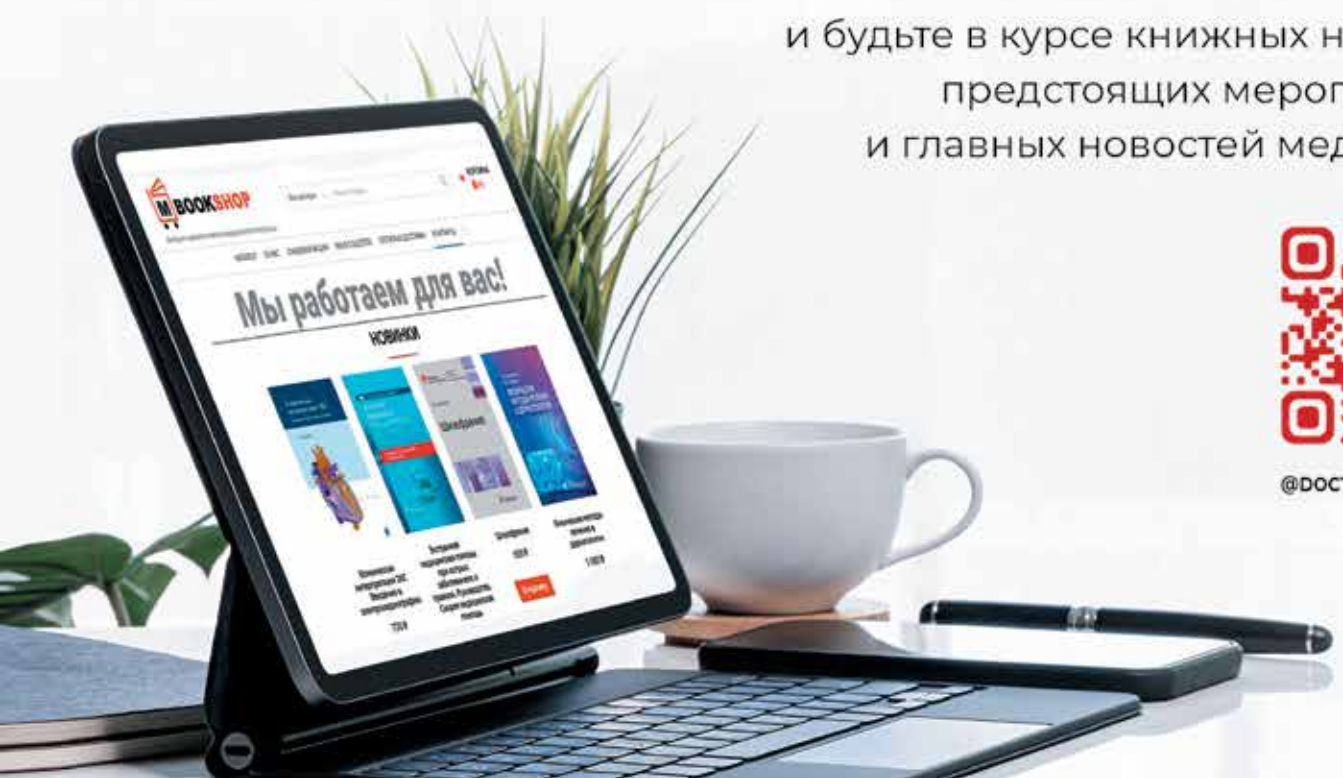
Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей

НАВИГАТОР ВРАЧА
MBOOKSHOP

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!

@DOCTOR_NAVIGATOR



Реклама

[1] Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

[2] Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва

[3] Российский университет медицины, Москва

[4] Тверской государственный медицинский университет

Сравнительная оценка диагностических тестов при инфекции *Helicobacter pylori*: гистология, полимеразная цепная реакция, ^{13}C-уреазный дыхательный тест и серология

Н.А. Гулиева[1], И.Н. Войнован, к.м.н.[1], К.А. Никольская, к.м.н.[1, 2], С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.[1], Л.А. Цапкова, к.б.н.[1], Н.А. Бодунова, к.м.н.[1], А.С. Дорофеев, к.м.н.[1], Е.В. Парфенчикова, д.м.н.[1], Д.Н. Андреев, к.м.н.[3], Д.С. Бордин, д.м.н., проф.[1, 3, 4]

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Войнован, irinavmgd2@mail.ru

Для цитирования: Гулиева Н.А., Войнован И.Н., Никольская К.А. и др. Сравнительная оценка диагностических тестов при инфекции *Helicobacter pylori*: гистология, полимеразная цепная реакция, ^{13}C-уреазный дыхательный тест и серология. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-6-11

Цель *– оценить и сравнить диагностическую эффективность четырех методов выявления Helicobacter pylori (H. pylori): гистологического исследования, полимеразной цепной реакции (ПЦР) биоптатов слизистой оболочки желудка, ^{13}C-уреазного дыхательного теста (^{13}C-УДТ) и серологического (определения антител к H. pylori класса IgG).*

Материал и методы. *В исследование включено 466 пациентов, проходивших обследование на базе Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова в период с 2022 по 2025 г., которым были проведены ^{13}C-УДТ, определение антител к H. pylori класса IgG, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биоптатов для гистологической верификации H. pylori и ПЦР-диагностики. Участники считались инфицированными H. pylori, если хотя бы один из двух инвазивных методов – гистологическое исследование или ПЦР – дал положительный результат. Отсутствие инфекции H. pylori устанавливали при одновременном получении отрицательных результатов гистологического исследования и ПЦР.*

Результаты. *Наивысшую чувствительность и специфичность продемонстрировал ПЦР-метод (94,7 и 100% соответственно), гистология показала чувствительность 81,9% и специфичность 100%. ^{13}C-УДТ имел чувствительность 94,7%, но относительно низкую специфичность (71%). Серологический метод показал наименьшую чувствительность – 30,9% при специфичности 85,4%. Наивысшая диагностическая точность была продемонстрирована ПЦР (95,9%) и ^{13}C-УДТ (89,3%).*

Заключение. *ПЦР и гистология являются наиболее надежными методами диагностики инфекции H. pylori, особенно при их совместном применении. ^{13}C-УДТ – чувствительный неинвазивный метод, пригодный для первичного скрининга, но уступающий по специфичности. Серология имеет ограниченную ценность для выявления активной инфекции и требует осторожной интерпретации.*

Ключевые слова: *Helicobacter pylori, диагностика, гистология, ПЦР, ^{13}C-уреазный дыхательный тест, серология, чувствительность, специфичность*

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) присутствует более чем у половины населения планеты, представляя собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему глобального масштаба. Уникальная способность этой бактерии выживать в агрессивной кислой среде желудка и вызывать хроническое воспаление лежит в основе развития широкого спектра заболеваний, включая хронический гастрит, язвенную болезнь, аденокарциному желудка и MALT-лимфому. В связи с этим своевременная и максимально точная диагностика *H. pylori* является краеугольным камнем, как эффективной лечебной тактики, так и надежной профилактики возможных осложнений [1].

Современные методы диагностики *H. pylori* делятся на инвазивные (с необходимостью проведения эзофагогастродуоденоскопии с забором биоптатов) и неинвазивные. Обнаружение бактерии может осуществляться непосредственно – с помощью гистологического исследования, культурального метода, полимеразной цепной реакции (ПЦР) или косвенно – посредством быстрого уреазного теста (БУТ). К неинвазивным методам относятся серологическое определение антител к *H. pylori* иммуноглобулин (Ig) G в крови, выявление антигена в кале, а также ^{13}C-уреазный дыхательный тест (^{13}C-УДТ) [2, 3].

Выбор диагностического метода зависит от его доступности, экономических факторов, клинической ситуации, наличия предшествующей терапии антибиотиками или ингибиторами протонной помпы, а также от распространенности инфекции в популяции. На сегодняшний день ^{13}C-УДТ и гистологическое исследование считаются наиболее надежными в клинической диагностике *H. pylori* [4, 5].

В рутинной эндоскопической практике часто применяют БУТ и гистологию с окрашиванием гематоксилином и эозином или по методу Гимзе. Однако эти методы могут не выявлять малое количество бактерий или их кокковидные формы. ПЦР имеет ряд преимуществ перед традиционной гистологией, так как позволяет обнаруживать даже минимальные количества бактериальной ДНК, включая неактивные и кокковидные формы *H. pylori*. Метод отличается высокой чувствительностью и специфичностью [5, 6].

Тем не менее универсального метода диагностики *H. pylori* не существует. Например, серологические тесты не позволяют отличить активную инфекцию от перенесенной, а чувствительность БУТ и гистологического анализа может снижаться при низкой бактериальной нагрузке или при недостаточном числе биоптатов. У пациентов с атрофическим гастритом или после резекции желудка диагностическая точность отдельных тестов также значительно снижается [2, 3, 5, 7].

Разнообразие методов диагностики *H. pylori* обусловлено необходимостью получения достоверных результатов в различных клинических условиях. В связи с этим выбор диагностической стратегии должен осуществляться врачом на основе персонализированного подхода с обязательным учетом клинического профиля пациента и ресурсов медицинского учреждения.

Цель – сравнение диагностической эффективности гистологического, молекулярного (ПЦР), ^{13}C-уреазного дыхательного теста и серологического методов в выявлении инфекции *H. pylori*.

Материал и методы

Проанализированы данные участников эпидемиологического исследования по оценке распространенности инфекции *H. pylori*, проведенного на базе Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова с июня 2022 г. по май 2025 г. В исследование были включены 466 респондентов (191 мужчина и 275 женщин) в возрасте от 19 до 80 лет (средний возраст – 49,40 ± 11,48 года), ранее не проходивших эрадикационную терапию *H. pylori*. Диагностическое обследование включало ^{13}C-УДТ и серологическое определение антител к *H. pylori* класса IgG, а также ЭГДС с забором до семи биоптатов для гистологической верификации *H. pylori* и ПЦР-диагностики.

Критериями невключения являлись: прием антибиотиков, препаратов висмута в течение последнего месяца или ИПП последние 14 дней; наличие операций на желудке в анамнезе; активные злокачественные новообразования; тяжелые системные заболевания. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все участники подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур и участие в исследовании.

Согласно принятому определению случая, участники считались инфицированными *H. pylori*, если хотя бы один из двух инвазивных методов – гистологическое исследование или ПЦР – дал положительный результат. Отсутствие инфекции *H. pylori* устанавливали при одновременном получении отрицательных результатов гистологического исследования и ПЦР. К категории сомнительных (неопределенных) были отнесены случаи, при которых положительный результат был получен лишь одним из неинвазивных методов (^{13}C-УДТ или серология) при отсутствии подтверждения с помощью гистологического исследования или ПЦР.

^{13}C-УДТ проводили с использованием 50 мг мочевины, обогащенной стабильным изотопом углерода ^{13}C (до 99%), растворенной в 150 мл воды с добавлением 2 г лимонной кислоты. Первый образец воздуха собирали в герметичный пакет, затем пациент выпивал тестовый раствор. Повторный образец выдыхаемого воздуха собирали через 30 минут после приема раствора.

Изменение содержания $^{13}CO_2$ в выдыхаемом воздухе количественно определяли с использованием инфракрасного изотопного анализатора IR-Force 200. В соответствии со спецификацией производителя, результат, превышающий 4,0‰ DOB (delta-over-baseline, ΔDOB), интерпретировали как положительный, свидетельствующий о наличии *H. pylori*.

Таблица 1. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов, а также точность диагностических тестов при выявлении H. pylori, % (95% ДИ)

Метод диагностики	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	Ac
Гистологический	81,9 (77,6–85,5)	100 (96,5–100,0)	100 (98,7–100)	62,2 (54,8–69,1)	86,1 (82,6–88,9)
ПЦР биоптатов	94,7 (91,9–96,6)	100 (96,5–100,0)	100 (98,9–100)	84,9 (77,6–90,1)	95,9 (93,7–97,4)
^{13}C-УДТ	94,7 (91,9–96,6)	71 (61,8–78,8)	91,6 (88,4–94,1)	80 (70,9–86,8)	89,3 (86,1–91,8)
Серологический	30,9 (26,3–36)	85,4 (77,4–91)	87,8 (80,9–92,5)	26,7 (22,3–31,8)	43,4 (38,9–48)

Примечание. PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; Ac – диагностическая точность.

Для гистопатологического исследования использовали пять из семи биоптатов, полученных при ЭГДС (в соответствии с обновленной Сиднейской системой): две биопсии из антрального отдела желудка, одна – из угла желудка и две – из тела желудка. Образцы фиксировали в 10%-ном формалиновом растворе с последующей заливкой в парафин. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином, а также дополнительным методом – толуидиновым синим. Морфологическую оценку проводили для выявления *H. pylori* и сопутствующих гистологических изменений слизистой оболочки желудка.

Оставшиеся два биоптата, взятые из антрального отдела и тела желудка, помещали в пробирки с физиологическим раствором и направляли в лабораторию для молекулярно-генетического анализа.

Выделение ДНК осуществлялось с использованием комплекта реагентов для выделения нуклеиновых кислот, согласно инструкции производителя. Проверка наличия ДНК бактерии *H. pylori* проводилась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РВ-ПЦР) с использованием тест-системы Real-time PCR kit *Helicobacter pylori* & resistance (ООО «ГастАрт», Россия) и с использованием амплификатора CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Результаты оценивали по наличию кривых флуоресценции, отражающих амплификацию целевого продукта, согласно инструкции производителя. При постановке РВ-ПЦР использовали положительные и отрицательные контрольные образцы.

Определение антител IgG к *H. pylori* в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили на автоматическом анализаторе Lazurite (DYNEX Technologies, США) с использованием коммерческого набора реагентов GastroPanel *Helicobacter pylori* (Biohit, Финляндия). Кровь из локтевой вены в количестве 2,6 мл собирали в вакуумную пробирку с добавлением К^{2}ЭДТА. Пробирку с кровью центрифугировали 10 минут при 1500 g. После центрифугирования плазму крови аликвотировали по 0,3 мл в микропробирки типа «Эппендорф». Все образцы исследуемого биологического материала хранили при -80 °C до проведения исследования.

Верхний предел референсных интервалов измерения GastroPanel *Helicobacter pylori* при тестировании образцов методом ИФА составлял ≤ 30,0 Ед/мл, согласно инструкции производителя.

Статистический анализ данных выполняли в среде R (версия 4.6.1) с использованием пакетов readxl, dplyr, officer и flextable. Для оценки диагностической эффективности методов диагностики *H. pylori* относительно золотого стандарта строили четырехпольные таблицы сопряженности 2 × 2. Рассчитывали показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV, NPV). 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ) для долей рассчитывали по методу Уилсона, для отношений правдоподобия — по лог-дельта-методу. Для анализа различий между группами применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В анализ включены результаты обследования 466 пациентов. Чувствительность и специфичность всех четырех тестов рассчитывали с учетом результатов гистологического метода и/или ПЦР как золотого стандарта (табл. 1). По данному критерию инфекция выявлена у 359 (77,0%) пациентов. У остальных 107 (23,0%) оба исследования дали отрицательный результат.

Гистологическим методом *H. pylori* обнаружена у 294 (63,1%) пациентов. Чувствительность исследования составила 81,9% (95% ДИ 77,6–85,5%), специфичность – 100,0% (95% ДИ 96,5–100,0%), диагностическая точность – 86,1% (95% ДИ 82,6–88,9%). Прогностическая ценность положительного результата составила 100,0%, отрицательного – 62,2%.

ПЦР дала положительный результат у 340 (73,0%) пациентов. Чувствительность метода составила 94,7% (95% ДИ 91,9–96,6%), специфичность – 100,0% (95% ДИ 96,5–100,0%), диагностическая точность – 95,9% (95% ДИ 93,7–97,4%). Прогностическая ценность положительного результата составила 100,0%, отрицательного – 84,9%.

Положительный результат ^{13}C-уреазного дыхательного теста получен у 371 (79,6%) пациента. Чувствительность теста составила 94,7% (95% ДИ 91,9–96,6%), специфичность – 71,0% (95% ДИ 61,8–78,8%), диагностическая точность – 89,3% (95% ДИ 86,1–91,8%). Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 91,6 и 80,0% соответственно.

Антитела класса IgG к *H. pylori* выявлены у 123 (26,3%) пациентов. Чувствительность серологического исследования составила 30,9% (95% ДИ 26,3–36,0%), специфичность – 85,4% (95% ДИ 77,4–91,0%), диагностическая точность – 43,4% (95% ДИ 38,9–48,0%).

Таблица 2. Сопоставление результатов диагностических методов с истинным статусом H. pylori относительно принятого стандарта, абс. (%)

Метод	Количество пациентов	Результат теста	*H. pylori* истинно «–»	*H. pylori* истинно «+»	χ^2 Пирсона	p
Гистологический	466	Отрицательный	107 (62,2)	65 (37,8)	237,407	< 0,001
		Положительный	0	294 (100)		
ПЦР биоптатов	466	Отрицательный	107 (84,9)	19 (15,1)	374,786	< 0,001
		Положительный	0	340 (100)		
^{13}С-УДТ	466	Отрицательный	76 (80)	19 (20)	219,466	< 0,001
		Положительный	31 (8,4)	340 (91,6)		
АТ IgG к *H. pylori* (> 30,0)	466	Отрицательный	88 (26,7)	241 (73,3)	10,776	0,01
		Положительный	15 (12,2)	108 (87,8)		

Прогностическая ценность положительного результата составила 87,8%, отрицательного – 26,7%.

В таблице 2 приведены результаты диагностических методов с истинным статусом *H. pylori* относительно принятого золотого стандарта.

Обсуждение

В настоящее время не существует единого общепринятого метода, который во всех клинических ситуациях можно использовать в качестве золотого стандарта диагностики инфекции *H. pylori*. Выбор исследования зависит от клинических показаний, доступности и стоимости диагностических методов, а также предпочтений пациента [2, 6]. В настоящем исследовании инфекцию считали подтвержденной при положительном результате гистологического исследования и/или ПЦР биоптатов слизистой оболочки желудка. Использование данного комбинированного диагностического подхода позволило оценить диагностическую эффективность ^{13}С-УДТ, серологического определения антител класса IgG в условиях, приближенных к реальной клинической практике в Российской Федерации.

В нашем исследовании гистологический метод продемонстрировал высокую специфичность (100%) и хорошую чувствительность (81,9%), что соответствует результатам ряда отечественных и международных работ, где чувствительность варьирует от 69 до 100%, а специфичность – от 77,8 до 100% [8–13]. Например, в работе Н.Н. Дехнич и соавт. метод оказался менее чувствительным (69,5%), что авторы связали с влиянием ИПП и выраженной атрофией слизистой оболочки желудка [14]. Полученные нами результаты подтверждают высокую диагностическую эффективность гистологического исследования, особенно при соблюдении протокола множественной биопсии и использовании дополнительных методов окраски. Однако они также демонстрируют, что чувствительность метода может снижаться при низкой бактериальной нагрузке и наличии тяжелой атрофии слизистой желудка.

Метод ПЦР показал наилучшее сочетание чувствительности, специфичности и общей точности. По сравнению с гистологическим исследованием ПЦР позволяла выявить больше случаев инфекции. Следует отметить, что специфичность обоих методов определяли с использованием результатов гистологического исследования и ПЦР в качестве стандарта сравнения, что ограничивает возможность независимой оценки данного показателя. В исследуемой выборке чувствительность ПЦР составила 94,7%, специфичность – 100%, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности метода при выявлении инфекции *H. pylori*. Полученные нами данные соответствуют результатам ряда исследований, в частности K. Priadko и соавт. (чувствительность – 96,9%, специфичность – 100%) и Н.Н. Дехнич и соавт. (чувствительность – 99,4%) [12, 13]. По данным S. Kismat и соавт. (2022), ПЦР гена ureC показала также высокую специфичность (96,1%) и чувствительность (83%) [11].

Таким образом, молекулярный метод может дополнять гистологическое исследование, в частности при отрицательном результате микроскопии и наличии морфологических признаков атрофического гастрита, а также в случаях с кокковидными формами бактерий.

^{13}С-УДТ продемонстрировал наиболее высокую чувствительность среди изученных методов диагностики *H. pylori* – 94,7%, что подтверждает его высокую точность как неинвазивного метода выявления активной инфекции. Его отрицательный результат имеет высокую клиническую эффективность, поскольку вероятность пропустить инфекцию при отрицательном тесте относительно мала. Вместе с тем специфичность ^{13}С-УДТ в данной выборке составила 71%, что ниже значений, приводимых в ряде публикаций [15, 16]. Однако ряд исследований также демонстрирует невысокую специфичность теста [17, 18], что может быть обусловлено рядом факторов. Во-первых, дыхательный тест отражает суммарную уреазную активность в желудке, тогда как инвазивные методы зависят от локализации и качества биопсийного материала. При очаговом распределении *H. pylori*, низкой бактериальной нагрузке, атрофическом гастрите или предшествующем приеме ингибиторов протонной помпы возможна ситуация, когда при анализе исследований биоптатов получают отрицательный результат, а результат дыхательного теста остается положительным. В таком случае часть результатов, формально расцененных как ложноположительные, может отражать не ошибку ^{13}С-УДТ, а недостаточную чувствительность референсного подхода. Помимо этого, целесообразно учитывать подготовку пациента к тесту и качество выполнения исследований.

Наименьшую диагностическую эффективность среди четырех исследуемых методов показал серологический тест (определение антител IgG): чувствительность составила 30,9%, специфичность – 85,4%. Эти показатели значительно ниже, чем данные большинства авторов, где чувствительность серологических тестов варьирует от 60 до 100%, а специфичность – от 54 до 97%, в зависимости от тест-системы и популяции [9, 19]. В метаанализе R.J. Laheij и соавт., охватившем 36 коммерческих наборов, чувствительность составляла до 100%, однако при реальном применении в клинической практике показатели снижались [20]. Ограничения серологического метода, отмеченные в консенсусе Маастрихт VI, заключаются в разнообразии штаммов *H. pylori* и необходимости использования локально валидированных тестов [4]. При применении антигенных панелей импортных наборов может не учитываться штаммовая специфичность местных популяций *H. pylori*, что способствует снижению чувствительности и специфичности [19]. Поэтому серологический тест может использоваться как вспомогательный в отдельных клинических ситуациях, но не должен рассматриваться как самостоятельный инструмент диагностики активной инфекции *H. pylori* или контроля эрадикации.

Таким образом, полученные в представленном исследовании результаты подтверждают выводы других авторов о том, что наиболее высокую диагностическую точность обеспечивают ПЦР и гистологическое исследование, особенно при их комбинированном использовании. ^{13}С-УДТ остается надежным скрининговым методом с высокой чувствительностью, но требует осторожной интерпретации при наличии факторов, влияющих на специфичность. Серологические тесты следует рассматривать как вспомогательные и ограниченно пригодные для диагностики активной инфекции *H. pylori*, особенно в условиях низкой бактериальной нагрузки и после эрадикационной терапии. Полученные результаты представляют несомненную клиническую значимость для оптимизации практики диагностики инфекции *H. pylori* в России, где, несмотря на тенденцию к снижению, до сих пор наблюдается относительно высокий уровень инфицированности взрослого населения [21, 22].

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что ни один из существующих методов диагностики *H. pylori* не является универсальным и полностью самодостаточным. Наиболее высокую чувствительность и специфичность показал метод ПЦР, а гистологическое исследование остается надежным и широко применимым стандартом при условии правильной биопсийной техники и использовании дополнительных методов окраски. Несмотря на высокую чувствительность ^{13}С-уреазного дыхательного теста, необходима осторожная интерпретация его результатов из-за снижения специфичности в отдельных клинических ситуациях. Серологический метод, ввиду низкой чувствительности и неспособности дифференцировать активную и перенесенную инфекцию, может применяться лишь как вспомогательный. Комбинированное использование инвазивных и неинвазивных методов с учетом клинического контекста пациента позволяет достичь наиболее точной диагностики и обеспечить персонализированный подход к лечению и наблюдению пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией.

Литература

1. Sun Q., Yuan C., Zhou S., et al. *Helicobacter pylori* infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2023; 13: 1257817.
2. Costa L.C.M.C., das Graças Carvalho M., La Guárdia Custódio Pereira A.C., et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori*. Med. Princ. Pract. 2024; 33 (3): 173–184.
3. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. Diagnostics (Basel). 2021; 11 (8): 1458.
4. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 71 (9): 1724–1762.
5. Войнован И.Н., Гулиева Н.А., Полякова В.В. и др. Диагностическая точность методов выявления инфекции *H. pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (31): 116–125.
6. Pohl D., Keller P.M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. World J. Gastroenterol. 2019; 25 (32): 4629–4660.
7. Elnosh M., Altayb H., Hamedelnil Y., et al. Comparison of invasive histological and molecular methods in the diagnosis of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies of Sudanese patients: a cross-sectional study. F1000Res. 2022; 11: 113.
8. Urgessa N.A., Geethakumari P., Kampa P., et al. A comparison between histology and rapid urease test in the diagnosis of *Helicobacter Pylori* in gastric biopsies: a systematic review. Cureus. 2023; 15 (5): e39360.
9. Shin C.M., Kim N., Lee H.S., et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. Helicobacter. 2009; 14 (6): 512–519.
10. Тряпицын А.В., Мальков В.А. Роль и диагностическая ценность наиболее распространенных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori.* Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019; 11 (4): 59–66.
11. Kismat S., Tanni N.N., Akhtar R., et al. Diagnosis and comparison of three invasive detection methods for *helicobacter pylori* infection. Microbiol. Insights. 2022; 15: 11786361221133947.

12. Priadko K., Gibaud S.A., Druet A., et al. Real-Time PCR *Helicobacter pylori* test in comparison with culture and histology for *Helicobacter pylori* detection and identification of resistance to clarithromycin: a single-center real-life study. Helicobacter. 2025; 30 (2): e70031.
13. Прядко Е.И., Матисяк-Будник Т., Бордин Д.С. и др. Сравнительная оценка полимеразной цепной реакции, гистологического и бактериологического методов в выявлении инфекции *Helicobacter pylori* и ее резистентности к кларитромицину. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (7): 28–33.
14. Дехнич Н.Н., Эйдельштейн И.А., Евдокимов А.Н. и др. Возможности диагностики *H. pylori* гистологическим методом и полимеразной цепной реакцией в реальном времени в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019; 18 (1): 127–132.
15. Nocon M., Kuhlmann A., Leodolter A., et al. Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. GMS Health Technol. Assess. 2009; 5: Doc14.
16. Alsulaimany F.A.S., Awan Z.A., Almohamady A.M., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and diagnostic methods in the Middle East and North Africa Region. Medicina (Kaunas). 2020; 56 (4): 169.
17. Alzoubi H., Al-Mnayyis A., Al Rfoa I., et al. The use of 13C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in comparison to endoscopy and stool antigen test. Diagnostics (Basel). 2020; 10 (7): 448.
18. Kazemi S., Tavakkoli H., Habizadeh M.R., Emami M.H. Diagnostic values of *Helicobacter pylori* diagnostic tests: stool antigen test, urea breath test, rapid urease test, serology and histology. J. Res. Med. Sci. 2011; 16 (9): 1097–1104.
19. Miftahussurur M., Yamaoka Y. Diagnostic methods of *helicobacter pylori* infection for epidemiological studies: critical importance of indirect test validation. Biomed. Res. Int. 2016; 2016: 4819423.
20. Laheij R.J., Straatman H., Jansen J.B., Verbeek A.L. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. J. Clin. Microbiol. 1998; 36 (10): 2803–2809.
21. Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Maev I.V., et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the adult population of Russia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiologia. 2025; 6 (3): 47.
22. Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Маев И.В. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. Терапевтический архив. 2025; 97 (5): 463–470.

Comparison of Four Tests for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: Histology, Polymerase Chain Reaction, ^{13}C-Urea Breath Test, and Serology

N.A. Gulieva[1], I.N. Voinovan, PhD[1], K.A. Nikolskaya, PhD[1, 2], S.G. Khomeriki, PhD, Prof.[1], L.A. Tsapkova, PhD[1], N.A. Bodunova, PhD[1], A.S. Dorofeev, PhD[1], E.V. Parfenchikova, PhD[1], D.N. Andreev, PhD[3], D.S. Bordin, PhD, Prof. [1, 3, 4]

[1] *A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center*
[2] *Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow*
[3] *Russian University of Medicine, Moscow*
[4] *Tver State Medical University*

Contact person: Irina N. Voinovan, irinavmgd2@mail.ru

Aim *– to evaluate and compare the diagnostic accuracy of four different methods in detecting Helicobacter pylori infection: histology, polymerase chain reaction (PCR) of biopsies, ^{13}C-urea breath test, and serological.*
Material and methods. *The study included 466 patients who underwent examination at the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center between 2022 and 2025. They underwent a ^{13}C-urea breath test, testing for anti-H. pylori IgG antibodies, and esophagogastroduodenoscopy with biopsy sampling for histological verification of H. pylori and PCR-based diagnostics. Participants were considered infected with H. pylori if at least one of the two invasive methods – histological examination or PCR – yielded a positive result. The absence of H. pylori infection was established when both histological examination and PCR yielded negative results.*
Results. *PCR demonstrated the highest sensitivity and specificity (94.7% and 100%, respectively), while histology demonstrated a sensitivity of 81.9% and a specificity of 100%. The ^{13}C-urea breath test had a sensitivity of 94.7% but relatively low specificity (71%). Serology demonstrated the lowest sensitivity – 30.9% – with a specificity of 85.4%. Overall diagnostic accuracy was highest for PCR (95.9%) and the ^{13}C-urea breath test (89.3%).*
Conclusion. *PCR and histology are the most reliable methods for diagnosing H. pylori, especially when used in combination. The ^{13}C-urea breath test is a sensitive noninvasive method suitable for primary screening, but its specificity is inferior. Serology has limited value for detecting active infection and requires careful interpretation.*

Keywords: *Helicobacter pylori, diagnostics, histology, PCR, ^{13}C-urea breath test, serology, sensitivity, specificity*

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

Алгоритм диагностики злокачественных новообразований большого сосочка двенадцатиперстной кишки

М.В. Орлова, д.м.н., Е.В. Парфенчикова, к.м.н., В.А. Ким, Д.Д. Коваленко, О.А. Гусарова

Адрес для переписки: Мария Викторовна Орлова, marryzhkova@ya.ru

Для цитирования: Орлова М.В., Парфенчикова Е.В., Ким В.А. и др. Алгоритм диагностики злокачественных новообразований большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-12-18

***Цель** – разработать и валидировать системный диагностический алгоритм на основе прогнозирования, интегрирующего клинические, лабораторные и инструментальные данные, для совершенствования диагностики заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК).*

***Материал и методы.** Исследованы 176 пациентов с морфологически верифицированными опухолями БСДК, оперированных в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова в период с 2018 по 2025 г. В зависимости от распространенности и типа опухоли выполняли эндоскопическую папиллэктомию или панкреатодуоденальную резекцию. Ретроспективно проанализированы результаты комплексной диагностики, включающей 39 критериев, разделенных на три этапа.*

***Результаты.** Данные анамнеза, оценка биохимических показателей крови и результатов трансабдоминального ультразвукового исследования панкреатобилиарной зоны с чувствительностью 53,9% позволяют верно предположить злокачественный характер опухоли БСДК среди пациентов, у которых она действительно присутствует по результатам морфологического исследования. При этом модель со специфичностью 86% определяет доброкачественность новообразований у пациентов с доброкачественными опухолями, что указывает на надежность модели в исключении рака БСДК. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием и дуоденоскопия с биопсией позволяют верно идентифицировать (чувствительность) 63,2% случаев злокачественной опухоли среди пациентов, у которых она действительно присутствует. При этом модель верно подтверждает (специфичность) доброкачественность новообразований в 80,0% случаев. Чувствительность показателей для третьего этапа диагностики, который включает в себя эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирационной биопсией, достигает 89,5%, а специфичность – 97,0%.*

***Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует возможность построения статистических моделей прогнозирования злокачественности новообразований БСДК на основе логистической регрессии. Ключевым достижением является разработка трехэтапной системы, адаптированной к реальным условиям оказания медицинской помощи: поликлиническому звену, центру амбулаторной онкологической помощи и экспертному центру.*

***Ключевые слова:** большой сосочек двенадцатиперстной кишки, опухоль БСДК, эндоскопическая ультрасонография, таргетная биопсия, тонкоигольная пункция*

Введение

Заболеваемость раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) составляет от 0,5 до 0,9 случая на 100 тысяч человек [1]. Анализ базы данных Национального института рака США, включающий 5625 случаев ампулярной опухоли, показал, что основным морфологическим диагнозом является аденокарцинома. Прогноз при таком заболевании относительно благоприятный по сравнению с другими злокачественными опухолями панкреатобилиарной зоны. Однако на более поздних стадиях прогноз резко ухудшается из-за возможной лимфоваскулярной инвазии и метастазирования [2–4].

Ключевой проблемой остается поздняя выявляемость новообразований БСДК. Отсутствие специфичной клинической симптоматики на ранних стадиях приводит к диагностике опухоли БСДК лишь на стадии распространенного процесса при возникновении механической желтухи, панкреатической гипертензии, инвазии в магистральные сосуды, что существенно снижает шансы на благоприятный прогноз для пациента [5, 6].

Выбор тактики хирургического лечения при новообразованиях БСДК напрямую зависит от характера поражения: при доброкачественных опухолях операцией выбора является эндоскопическая папиллэктомия (ЭП), при злокачественных – панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – сложное хирургическое вмешательство с высоким риском послеоперационных осложнений [1, 7]. Однако даже при успешном хирургическом лечении медиана выживаемости составляет от 52 до 113 месяцев, 5-летняя выживаемость – 30–78,8% в зависимости от гистологического типа опухоли [8–11]. Это подчеркивает критическую необходимость своевременной диагностики новообразований БСДК.

По данным мировой литературы, щипцовая биопсия ампулярных аденокарцином имеет высокий уровень ложноотрицательных результатов, диапазон информативности – 25–50% [12]. Высокий процент ложноотрицательных результатов обусловлен гетерогенностью опухоли и поверхностным получением биоптата, в результате чего щипцовая биопсия не может быть единственным методом получения материала для морфологической верификации. В настоящее время при объемных опухолях в клинической практике все чаще дополнительно используется тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ-ТАБ) [13].

На основании опыта диагностики и лечения пациентов с опухолями БСДК, накопленного в Московском клиническом научно-практическом центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова за последние десять лет, была разработана статистическая модель прогнозирования злокачественности новообразований БСДК, интегрирующая клинические, лабораторные и инструментальные данные. Модель адаптирована к трем ключевым диагностическим этапам: первичный включает оценку клинических, лабораторных критериев, результатов трансабдоминальной ультразвуковой сонографии (ТУС) панкреатобилиарной зоны (ПБЗ); вторичный – результаты дуоденоскопии с щипцовой биопсией, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастным усилением; экспертный этап предполагает выполнение эндоУЗИ с оценкой распространения опухоли и эндоУЗИ-ТАБ с учетом подозрения на злокачественность новообразования при отсутствии морфологического подтверждения в биоптате, полученном при щипцовой биопсии.

Расчеты по данным моделям обеспечивают оптимизацию диагностического алгоритма заболевания и выбора тактики хирургического лечения пациента.

Цель исследования – разработка статистической модели прогнозирования злокачественности новообразований БСДК на основе логистической регрессии.

Материал и методы

Для разработки статистической модели прогнозирования злокачественности новообразований БСДК на основе логистической регрессии определены чувствительность (Se) и специфичность (Sp) критериев каждого диагностического этапа, а также их совокупности. На основании оценки качества диагностического теста рассчитано пороговое значение вероятности злокачественного новообразования БСДК на каждом из диагностических этапов.

Группу исследования составили 176 пациентов с морфологически верифицированными опухолями БСДК, оперированных в МКНЦ им. А.С. Логинова в период с 2018 по 2025 г. В зависимости от распространенности и типа опухоли выполняли ЭП или ПДР.

Ретроспективно проанализированы результаты комплексной диагностики, состоящей из трех этапов и включающей 39 критериев.

Для определения значений чувствительности и специфичности каждого из критериев в качестве золотого стандарта установлен результат гистологического исследования операционного материала, что гарантирует высокую достоверность результата.

С целью статистического выявления значимых факторов при качественных признаках (номинальных переменных) применяли метод построения таблиц сопряженности и непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Для оценки числовых признаков использовали дисперсионный анализ с критерием распределения Фишера. Уровень значимости принят за $p = 0,05$.

Для выбора оптимального порогового значения вероятности злокачественности новообразований БСДК для каждого из этапов, а также адекватности построенной модели применяли кривую ROC (Receiver Operating Characteristic), демонстрирующую соотношение между чувствительностью и специфичностью.

Расчет вероятности (p) злокачественности опухоли у пациента с заболеванием БСДК производили с использованием цифровой модели логистической регрессии по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где p – искомая вероятность злокачественности (значение от 0 до 1);

e – математическая константа (экспонента), приблизительно равная 2,71828 (2,72);

Z – линейная комбинация значимых факторов, вычисляемая как $Z = \beta0 + \beta1X1 + \beta2X2 + \ldots + \beta nXn$, в которой: β0 – константа модели; β1, β2, …, βn – коэффициенты при предикторах; X1, X2, …, Xn – значения значимых факторов.

Показатели, имеющие значения выше порогового, увеличивали вероятность суждения о злокачественности опухолевого процесса в случае отсутствия или неоднозначности результатов верификации.

Первичный этап диагностики включал: анализ пациентов по полу и возрасту, изучение жалоб (диспепсия, боль в верхних отделах живота, снижение массы тела, желтушность кожных покровов), биохимических показателей крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)), а также результатов ТУС ПБЗ (расширение главного панкреатического протока (ГПП) более 4 мм и/или общего желчного протока (ОЖП) более 8 мм).

С применением метода построения таблиц сопряженности установлено, что пол и возраст пациентов оказались статистически незначимыми факторами для прогноза исхода заболевания ($\chi^2 = 0{,}333 < 3{,}84146$, $\chi^2 = 0{,}252 < 7{,}81473$; $p = 0{,}564 > 0{,}05$), и эти критерии в дальнейшем были исключены из расчетов.

Выявлена статистически значимая связь между характером жалоб и морфологическим типом поражения БСДК ($\chi^2 = 20{,}602$, $p < 0{,}001$). На основании анализа жалоб выделены четыре клинических варианта манифестации заболевания: желтушный, диспепсический, болевой и бессимптомный.

Желтушный синдром встречался у 40 из 76 пациентов с морфологически подтвержденной аденокарциномой БСДК (чувствительность – 52,6%), при наличии желтухи вероятность аденокарциномы составила 64,5% (положительная прогностическая ценность, PPV). Специфичность желтухи как признака аденокарциномы БСДК – 35,5%, то есть в 22 случаях желтуха связана с доброкачественными изменениями – аденомами БСДК, однако в 6 (27,3%) из них аденома была с фокусами дисплазии высокой степени.

Диспепсический клинический вариант был наиболее частым симптомом при заболеваниях БСДК (специфичность – 65%), однако положительная прогностическая ценность диспепсического варианта была низкой и составила 36,4%.

Болевой вариант отмечался в 57% при злокачественном поражении и в 42,9% при доброкачественных изменениях. Болевой вариант течения заболевания обладает наибольшей специфичностью (92%), что делает его относительно значимым признаком у пациентов с заболеваниями БСДК. Однако его низкая положительная прогностическая ценность (42,9%) ограничивает практическую ценность в отношении злокачественных новообразований.

Положительная прогностическая ценность бессимптомного варианта составила лишь 22,2%, специфичность – 65%, что подчеркивает необходимость дообследования пациентов с подозрением на новообразования БСДК даже при отсутствии жалоб.

Статистически значимая связь выявлена между изменениями лабораторных результатов крови и заболеваниями БСДК.

У пациентов с аденокарциномой БСДК отмечается статистически значимое повышение уровней следующих биохимических показателей крови: общего билирубина (средний показатель 28,32 мкмоль/л – полторы нормы), ЩФ (средний уровень 200,18 ед/л – две нормы) и ГГТП (средний уровень 229,28 ед/л – четыре нормы).

При доброкачественных изменениях средние уровни показателей достигли следующих значений: общий билирубин 16,2 мкмоль/л, ЩФ 100 ед/л и ГГТП 92 ед/л. Это связано с менее выраженной степенью билиарной обструкции и обратимостью изменений при воспалительных процессах.

Изолированное повышение ЩФ, ГГТП и общего билирубина не является патогномоничным признаком аденокарциномы БСДК, поскольку может наблюдаться помимо патологии гепатобилиарной системы при иных заболеваниях, но всегда вызывает настороженность [11–13].

Достоверность статистических различий оценивали с помощью F-критерия Фишера (F). Статистически значимая связь с наличием злокачественного новообразования БСДК отсутствует как изолированно, так и в комбинации для уровней показателей АЛТ ($F = 3{,}422 < 3{,}89$) и АСТ ($F = 2{,}539 < 3{,}89$), что может свидетельствовать о меньшей диагностической ценности этих показателей при данной патологии.

ТУС ПБЗ является статистически значимым методом ($\chi^2 = 12{,}784 > 9{,}48773$). По результатам ТУС расширение диаметра ОЖП и/или ГПП более 8 мм и 4 мм соответственно указывает на вероятное наличие патологии БСДК и требует дальнейшего обследования. Чувствительность метода составила 61,8%, специфичность 58%. Положительная прогностическая ценность метода в диагностике аденокарцином БСДК, по результатам нашего исследования, составила 52,8%. Наиболее значимым признаком является расширение ГПП и гепатикохоледоха (34,2% – для злокачественных новообразований и 15% – для доброкачественных новообразований БСДК).

Таким образом, оценка диаметра гепатикохоледоха и ГПП при ТУС ПБЗ – важный скрининговый метод для исключения патологических изменений БСДК.

На основании изложенного можно сделать вывод, что из 12 анализируемых на первичном диагностическом этапе критериев восемь определены как значимые. Произведены расчеты чувствительности и специфичности комбинации всех вышеизложенных методов обследования с использованием следующих значений: TP (True Positive) – верно диагностированные злокачественные случаи (41 пациент); FN (False Negative) – пропущенные злокачественные случаи (35 пациентов); TN (True Negative) – верно диагностированные доброкачественные случаи (86 пациентов); FP (False Positive) – ошибочно диагностированные как злокачественные доброкачественные случаи (14 пациентов):

$$\text{Se} = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{41}{41+35} = \frac{41}{76} = 0{,}539\ (53{,}9\%);$$

$$\text{Sp} = \frac{TN}{TN+FP} = \frac{86}{86+14} = \frac{86}{100} = 0{,}86\ (86\%);$$

$$\text{PPV} = \frac{TP}{FP+TP} = \frac{41}{14+41} = \frac{86}{100} = 0{,}74\ (74\%).$$

Положительная прогностическая ценность первичного диагностического этапа составила 74%.

В результате проведенного исследования установлено, что данные анамнеза, оценка биохимических показателей крови и результатов ТУС ПБЗ с чувствительностью 53,9%

позволяют верно предположить злокачественный характер опухоли БСДК среди пациентов, у которых она действительно присутствует по результатам морфологического исследования. Данную группу составили пациенты с жалобами на желтушность кожных покровов или диспепсию, с явлениями холестаза по биохимическим показателям крови, с расширением ГПП и/или ОЖП по результатам трансабдоминального УЗИ.

В 35 случаях злокачественных новообразований БСДК из 176 обследованных пациентов вышеизложенных изменений по данным сбора анамнеза и данным обследования обнаружено не было. При этом модель со специфичностью 86% определяет доброкачественность новообразований у пациентов с доброкачественными опухолями, что указывает на надежность модели в исключении рака БСДК.

Далее был проанализирован вторичный диагностический этап. Модель предназначена для уточнения диагноза у пациентов с подозрением на опухоль БСДК. Мультимодальная интеграция диагностических критериев предполагает комбинирование проанализированных на первичном этапе клинических симптомов, биохимических маркеров, ТУС ПБЗ с результатами МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Добавление МСКТ в диагностический алгоритм позволяет значительно повысить точность выявления злокачественных опухолей БСДК, оценить степень инвазии, вовлечение регионарных лимфатических узлов, а также отдаленные метастазы, что критически важно для выбора оптимального плана лечения пациента.

МСКТ с контрастированием также продемонстрировала высокую статистическую значимость ($\chi^2 = 58{,}498 > 16{,}62$). Комплексная оценка диагностических данных по результатам МСКТ позволила с высокой точностью предположить характер новообразования и определить тактику дальнейшего обследования и лечения. Чувствительность метода составила 61,8%, специфичность – 78%. Статистически значимая связь размера новообразования с наличием злокачественного процесса подтверждена ($F = 21{,}426 > 3{,}89$). МСКТ-картина опухоли БСДК представлена на рис. 1.

Минимальный размер новообразования БСДК составлял 5 мм, максимальный – 40 мм. Размеры опухоли более 21 мм ассоциировались с морфологическими признаками злокачественности. Чувствительность показателя в виде размера новообразования составила 53,9%, специфичность – 77%.

Изменение диаметра протоковой системы является статистически значимым ($\chi^2 = 53{,}027 > 31{,}41$). Чувствительность показателя в виде расширения ГПП более 4 мм при злокачественных новообразованиях и менее 3 мм при доброкачественных новообразованиях составила 42,1%, специфичность – 83%. Факт наличия стента в гепатикохоледохе оказался статистически значимым ($\chi^2 = 6{,}562 > 3{,}84146$) и был выявлен у пациентов со злокачественными новообразованиями, что, в свою очередь, отражает предшествующие попытки коррекции билиарной гипертензии. Увеличение диаметра гепатикохоледоха более 8 мм при злокачественных новообразованиях БСДК имеет чувствительность 85,5%, специфичность 51%. Критерий по определению вовлечения протоков в новообразование по данным МСКТ имеет чувствительность 51,3%, специфичность – 81%. МСКТ достоверно не позволяет подтвердить вовлечение опухолевого процесса в протоковую систему.

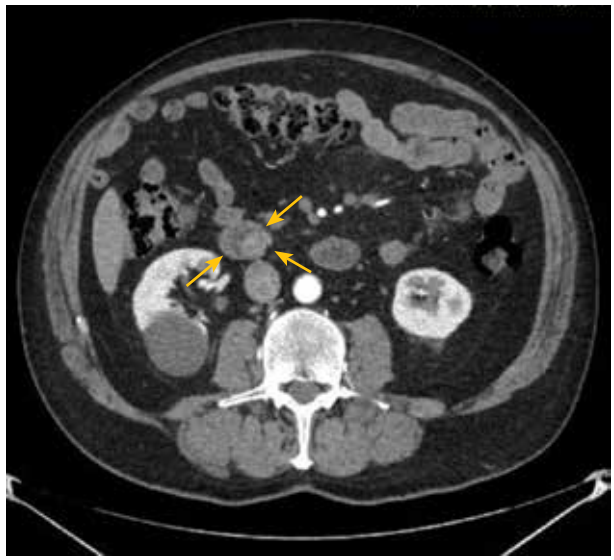


Рис. 1. МСКТ-картина опухоли БСДК

Инвазия опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки также статистически значима ($\chi^2 = 22{,}154 > 3{,}84146$). Чувствительность показателя составила 38,1%, специфичность – 95%. Таким образом, МСКТ является высокоинформативным методом для верификации инвазии опухоли в мышечный слой. Тем не менее отсутствие признаков прорастания на томограммах не исключает инвазивный процесс, особенно при новообразованиях малых размеров, что диктует необходимость применения уточняющих методов диагностики.

Наличие лимфатических узлов показывает значимую связь ($\chi^2 = 17{,}206 > 3{,}84146$). Чувствительность критерия составила 72,6%, специфичность – 60%. Выявление увеличенных лимфоузлов чаще отмечалось у пациентов со злокачественными опухолями. Лимфатические узлы размером ≥ 19 мм чаще выявлялись при злокачественных новообразованиях ($\chi^2 = 7{,}731 > 3{,}84146$), что может указывать на метастатическое поражение.

Несмотря на высокую диагностическую ценность метода МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием, только комплексная диагностика с выполнением инвазивных методов диагностики, таких как дуоденоскопия со взятием биопсии, позволяет судить о характере процесса. Эндоскопическая картина опухоли БСДК представлена на рис. 2.

Щипцовая таргетная биопсия является статистически значимым критерием ($\chi^2 = 130{,}876 > 3{,}84146$). Чувствительность метода составляет 84,2%, специфичность – 80%. Эффективность данного метода обеспечивается соблюдением протокола выполнения процедуры: прицельным забором биопсийного материала (3–5 фрагментов) из патологического очага и высокой компетенцией эндоскописта и врача-патоморфолога.

В результате проанализированных диагностических критериев вторичного звена и их комбинации выявлена следующая чувствительность модели:

$$\mathrm{Se} = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{48}{48+28} = \frac{86}{76} = 0{,}632\ (63{,}2\%).$$

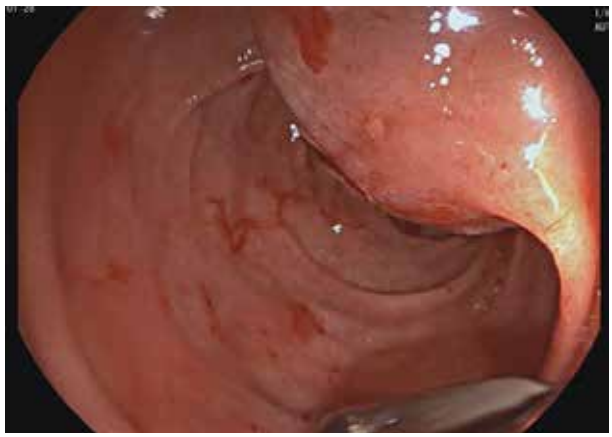


Рис. 2. Эндоскопическая картина интраампулярной опухоли БСДК

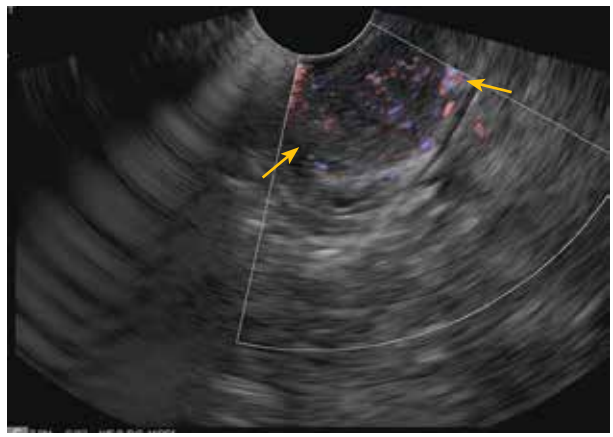


Рис. 3. Эндосонографическая картина опухоли БСДК

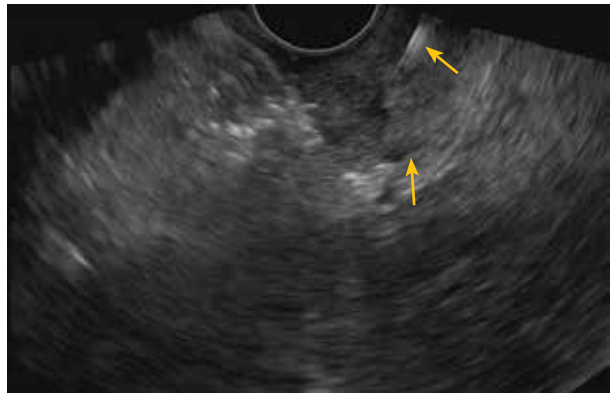


Рис. 4. Эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли БСДК

Модель верно идентифицирует (Se) 63,2% случаев злокачественной опухоли среди пациентов, у которых она действительно присутствует. Специфичность модели:

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} = \frac{80}{80+20} = \frac{80}{90} = 0{,}800\ (80\%).$$

При этом модель верно подтверждает (Sp) доброкачественность новообразований в 80,0% случаев.

Для преодоления ограничений по выявлению злокачественных новообразований БСДК методами, представленными во вторичной модели, необходимо дополнительно обследовать пациентов в условиях специализированного экспертного центра с обязательным выполнением эндоУЗИ и проведением прицельной (таргетной) биопсии, что отражено в третьей модели.

ЭндоУЗИ обладает высокой разрешающей способностью для визуализации малых размеров новообразований (< 2 см), не всегда доступных для МСКТ, а также возможностью оценки инвазии в мышечную стенку двенадцатиперстной кишки, ГПП и ОЖП. Эндосонографическая картина интраампулярной опухоли БСДК представлена на рис. 3.

В случае наличия подозрений в отношении злокачественного новообразования (или фокуса неоплазии в аденоме) по данным инструментальных методов обследования, однако отсутствия верификации по результатам щипцовой биопсии возможно выполнение дополнительных методов верификации новообразования, таких как ТАБ во время проведения эндоУЗИ. Критерии для данной модели формируются с использованием всех доступных в арсенале вариантов неинвазивной и инвазивной диагностики: клиническая симптоматика, биохимические маркеры, данные УЗИ, МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением, дуоденоскопия с биопсией, эндоУЗИ, эндоУЗИ-ТАБ. Картина эндоскопической ультрасонографии с ТАБ опухоли БСДК представлена на рис. 4.

ЭндоУЗИ продемонстрировало высокую диагностическую ценность. Чувствительность метода составила 80,4%, специфичность – 87,3%.

Высокий показатель специфичности свидетельствует о надежности эндосонографических критериев злокачественности, при выявлении соответствующих критериев вероятность истинного диагноза очень высока. Тем не менее чувствительность метода на уровне 80,4% указывает на его ограниченность как единственного инструмента диагностики. Именно поэтому в алгоритме предусмотрены дополнительные методы диагностики – проведение тонкоигольной пункции опухоли.

Изменение диаметра ГПП статистически значимо для диагностики злокачественности новообразований БСДК. Тенденция к увеличению диаметра ГПП более 4 мм прослеживается у пациентов со злокачественными новообразованиями. Чувствительность критерия составила 53,9%, специфичность – 67%. При диаметре ГПП ≥ 6 мм на эндоУЗИ следует проявлять повышенную онкологическую настороженность и активно использовать дополнительные методы верификации (щипцовая биопсия + ТАБ). Если диаметр ГПП составляет 3–5 мм ($\chi^2 = 7{,}776 > 3{,}84146$), необходимо учитывать совокупность признаков (форму, контуры, структура новообразования по эндоУЗИ), так как соотношение доброкачественных и злокачественных новообразований при таком диаметре протока близко к равному, при этом диаметр ГПП не может служить самостоятельным диагностическим критерием для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований БСДК.

Диаметр гепатикохоледоха также статистически значим ($\chi^2 = 33{,}493 > 31{,}41$): при увеличении диаметра более 8 мм риск обнаружения злокачественного новообразования БСДК повышался. Чувствительность критерия составила 75%, специфичность – 50%.

Выявлено, что у пациентов из группы со злокачественными новообразованиями их размеры превышали 20 мм (Se = 60%, Sp = 56,5%), контур сохранялся неровным (Se = 94%, Sp = 57,4%), структура новообразований определялась как неоднородная (Se = 80%, Sp = 34,2%) с пониженной эхогенностью (Se = 46%, Sp = 27,6%), деформацией мышечного слоя двенадцатиперстной кишки (Se = 83%, Sp = 56,5%), вовлечением протоковой системы в процесс (Se = 71%, Sp = 60%) и с единичными сигналами в проекции новообразования при доплеровском картировании. Визуализация измененных лимфатических узлов при проведении эндоУЗИ была статистически значима (χ^2 = 12,877 > 3,84146) при принятии решения о типе заболевания (Se = 80%, Sp = 36,8%). При этом размеры лимфатических узлов (χ^2 = 18,992 < 26,30) не были статистически значимы.

В период наблюдения от 28 до 49 месяцев приблизительно у половины оперированных больных раком БСДК развивается рецидив заболевания, что является причиной смерти не менее 55% оперированных пациентов. В структуре рецидива преобладают отдаленные метастазы (75%) как с локорегионарным рецидивом, так и без него. Органы, поражаемые отдаленными метастазами, представлены в порядке убывания частоты их поражения следующим образом: печень, брюшина, легкие. Согласно данным литературы, к концу пятого года наблюдения после хирургического лечения частота локорегионарного рецидива составляет 28%, частота отдаленных метастазов – 51% [14]. Результаты ТАБ (χ^2 = 16,337 > 9,48773) продемонстрировали статистически значимую связь, что подтверждает ее важную роль в диагностике злокачественных новообразований БСДК.

Чувствительность показателей для третьей линии диагностики достигала 89,5%, а специфичность – 97,0%:

$$Se = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{68}{68+8} = \frac{68}{76} = 0{,}895\ (89{,}5\%);$$

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} = \frac{97}{97+3} = \frac{97}{100} = 0{,}970\ (97\%).$$

Одной из важнейших задач работы являлась разработка алгоритма диагностики заболеваний БСДК и цифровой модели для принятия решения о целесообразности использования методов исследования на каждом из этапов диагностики. Для ее реализации нами была построена модель логистической регрессии от выявленных выше статистически значимых факторов.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует возможность построения статистических моделей прогнозирования злокачественности новообразований БСДК на основе логистической регрессии. Ключевым достижением является разработка трехэтапной системы, адаптированной к реальным условиям оказания медицинской помощи: поликлиническому звену, центру амбулаторной онкологической помощи и экспертному центру.

Модели служат «цифровыми ассистентами», переводящими субъективную оценку медицинского персонала в количественный показатель при решении вопроса о дополнительном обследовании пациента. Это особенно важно для диагностики новообразований БСДК с неспецифической симптоматикой, где ошибки диагностики на ранних этапах ведут к усугублению заболевания. Модели интегрируют доступные в рутинной практике данные (биохимические анализы крови, УЗИ, МСКТ и т.д.) без применения дорогостоящих исследований на ранних этапах, что обеспечивает их высокую масштабируемость и позволяет применять их без дополнительных материально-технических затрат в существующей системе здравоохранения.

Возможность экспертной настройки вероятности (p) является принципиальным преимуществом предложенных моделей логистической регрессии совместно с ROC-анализом, так как выбранное значение возможно корректировать, и этот механизм позволяет адаптировать алгоритм к специфике любого медицинского учреждения вне зависимости от региона расположения, уровня оснащенности, кадровых ресурсов и локальной эпидемиологической ситуации.

Алгоритм возможно автоматизировать с помощью специализированного программного обеспечения и внедрить встроенные алгоритмы в функционал единых электронных медицинских систем, платформ телемедицины или мобильных приложений.

В дальнейшем планируется проведение валидации моделей на данных различных медицинских учреждений для подтверждения их универсальности, а также совместное использование представленных в данной статье моделей логистической регрессии с уже созданными авторами работы моделями прогнозирования с использованием искусственных нейронных сетей.

Заключение

Внедрение моделей в клиническую практику позволит снизить количество диагностических ошибок, оптимизировать отбор пациентов для дальнейшего дообследования уже в специализированных звеньях здравоохранения, а также в последующем определить объем хирургического лечения. Таким образом, предложенная система прогнозирования открывает новые возможности для повышения качества диагностики и лечения пациентов с новообразованиями БСДК, соответствуя современным требованиям прецизионной медицины. Представленные модели могут служить вспомогательным инструментом для врача, указывая на вероятность у пациента опухолевого процесса БСДК в первую очередь злокачественного генеза. Однако окончательный диагноз должен основываться на комплексном анализе, включая гистологическое исследование.

Созданная математическая модель исходов обладает высокой диагностической значимостью, позволяет анализировать ключевые диагностические характеристики пациентов с заболеваниями БСДК и количественно оценивать индивидуальный риск пациентов с подозрением на заболевания БСДК, обеспечивая таким образом прецизионный подход к ведению пациентов. Модель оценки исходов легко и удобно использовать в клинической практике с помощью дополнительного создания калькуляторов.

Авторы выражают благодарность за помощь в статистической обработке материала с.н.с., доценту, техническому директору ООО «ФИТ», профессору НИУ ВШЭ, к.т.н. В.Э. Новикову

Литература

1. Bohnacker S., Seitz U., Nguyen D., et al. Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth. Gastrointest. Endosc. 2005; 62: 551–560.
2. Ardengh J.C., Kemp R., Lima-Filho E.R., et al. Endoscopic papillectomy: the limits of the indication, technique and results. World J. Gastrointest. Endosc. 2015; 7 (10): 987–994.
3. Mendonca E.Q., Bernardo W.M., Moura E.G., et al. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2016; 71 (1): 28–35.
4. Hyun J.J., Lee T.H., Park J.S., et al. A prospective multicenter study of submucosal injection to improve endoscopic snare papill-ectomy for ampullary adenoma. Gastrointest. Endosc. 2017; 85 (4): 746–755.
5. Кубышкин В.А. Периампулярные опухоли. Тихоокеанский медицинский журнал. 2009; 2 (36): 53–56.
6. Старков Ю.Г., Джантуханова С.В., Замолодчиков Р.Д., Вагапов А.И. Эндоскопическая классификация новообразований большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Поволжский онкологический вестник. 2022; 4 (52). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/endoskopicheskaya-klassifikatsiya-novoobrazovaniy-bolshogo-sosochka-dvenadtsatiperstnoy-kishki.
7. Walter D., Schnitzbauer A.A., Schulze F., Trojan J. The diagnosis and treatment of ampullary carcinoma. Dtsch. Arztebl. Int. 2023; 120 (43): 729–735.
8. Albores-Saavedra J., Schwartz A.M., Batich K., Henson D.E. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. J. Surg. Oncol. 2009; 100 (7): 598–605.
9. Назарова Д.В., Расулов Р.И., Зубринский К.Г., Сонголов Г.И. Эволюция лечения рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20 (1): 141–148.
10. De Palma G.D., Luglio G., Maione F., et al. Endoscopic snare papillectomy: a single institutional experience of a standardized technique. A retrospective cohort study. Int. J. Surg. 2015; 13: 180–183.
11. Pavlovic-Markovic A., Dragasevic S., Krstic M., et al. Assessment of duodenal adenomas and strategies for curative therapy. Dig. Dis. 2019; 37 (5): 374–380.
12. Sahar N., Krishnamoorthi R., Kozarek R.A., et al. Long-term outcomes of endoscopic papillectomy for ampullary adenomas. Dig. Dis. Sci. 2020; 65 (1): 260–268.
13. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020; 76 (2): 182–188.
14. Patel M., Uboha N.V. Treatment approach to adenocarcinoma of the ampulla of Vater. Curr. Treat. Options. Oncol. 2021; 22 (11): 103.

A Diagnostic Algorithm for Malignant Neoplasms of the Papilla Major

M.V. Orlova, PhD, E.V. Parfenchikova, PhD, V.A. Kim, D.D. Kovalenko, O.A. Gusarova

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Maria V. Orlova, marryzhkova@ya.ru

Objective. *To develop and validate a systemic diagnostic algorithm based on forecasting, integrating clinical, laboratory, and instrumental findings, so as to improve the diagnostics of major duodenal papilla (MDP) neoplasms.* ***Material and methods.*** *176 patients with morphologically verified MDP tumors, who were operated on at A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center between 2018 and 2025, were enrolled in the trial. Endoscopic papillectomy or pancreatoduodenal resection were performed depending on the tumor type and extension. The authors have retrospectively analyzed findings of comprehensive diagnostics which was divided into three stages and included 39 criteria.* ***Results.*** *Medical history data, blood biochemical parameters and findings of transabdominal ultrasound examination of the pancreatobiliary zone allow to correctly define (with sensitivity (Se) 53.9%) the malignant nature of MDP tumor in patients in whom such tumor was actually diagnosed after morphological examination. At the same time, the discussed diagnostic model with specificity (Sp) equal to 86% determines benign neoplasms in patients with benign tumors, thus demonstrating the algorithm reliability in excluding MDP cancer. Multislice computed tomography of the abdominal organs with bolus contrast enhancement and duodenoscopy with biopsy correctly identify (Se) 63.2% cases with malignant tumor in patients who actually have them. At the same time, the discussed model correctly confirms (Sp) benign nature of neoplasms in 80.0% of cases. The indicator sensitivity at the third diagnostic stage, which includes endoscopic ultrasound examination and fine-needle aspiration biopsy, reaches 89.5%, while specificity 97.0%.* ***Conclusion.*** *The trial performed demonstrates good potentials of constructing statistical models based on the logistic regression for predicting MDP malignancy. The key achievement of the developed three-stage system is its adaptation to the real medical care system: outpatient unit, outpatient oncologic center, and an expert center.*

Keywords: *major duodenal papilla, major duodenal papilla tumor, endoscopic ultrasonography, targeted biopsy, fine-needle aspiration*

МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕГИОНОВ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ РОССИИ 2025-2030

Подробнее
на сайте moir.pro

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

реклама

[1] ООО «Клиника семейного врача +», Нижний Новгород

[2] Казанский государственный медицинский университет

Оценка активности язвенного колита и болезни Крона по показателям PRO-2 при индукционной терапии системными кортикостероидами

А.А. Алексеева[1], Д.И. Абдулганиева, д.м.н., проф.[2]

Адрес для переписки: Анастасия Алексеевна Алексеева, anastasyalekseeva1998@mail.ru

Для цитирования: Алексеева А.А., Абдулганиева Д.И. Оценка активности язвенного колита и болезни Крона по показателям PRO-2 при индукционной терапии системными кортикостероидами. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-20-26

В настоящее время показатель PRO-2 (Patient-Reported Outcomes) является практичным и неинвазивным инструментом для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника. Он может быть использован для оценки достижения таких важных этапов терапии, как клинический ответ и клиническая ремиссия.

***Цель** – оценить динамику активности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) при лечении системными кортикостероидами (КС) по показателям PRO-2 при проведении первого курса терапии.*

***Материал и методы.** Обследовано 102 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (70 – ЯК, 32 – БК) в возрасте от 18 до 65 лет. Динамическое наблюдение включало оценку клинического ответа через две недели и достижение клинико-лабораторной ремиссии через 12 недель лечения КС. Для количественной оценки тяжести атаки использовали показатели PRO-2, шкалы Мейо и Харви – Брэдшоу. Клиническим ответом считали снижение показателей PRO-2 на 50%, клинической ремиссией для пациентов с ЯК – значения частичного индекса Мейо 0–1, с БК – значение индекса Харви – Брэдшоу ≤ 4. Всем пациентам назначали преднизолон в качестве первого курса терапии в дозе от 30 до 60 мг.*

***Результаты.** Клинический ответ на лечение при ЯК был получен по показателям PRO-2: индекс частоты стула (ЧС) снизился на 47,8%, индекс ректального кровотечения (РК) на 64,5%; при БК ответ был меньше: индекс боли в животе (БЖ) снизился только на 28,4%, индекс ЧС – на 31,5%. Клинико-лабораторной ремиссии через 12 недель достигли 70,5% пациентов с ЯК и 80,0% пациентов с БК. При завершении лечения индекс РК у пациентов с ЯК снизился на 93,4%, индекс ЧС – на 80,5%, у лиц с БК снижение показателей было меньше: индекс БЖ снизился только на 50,0%, ЧС – на 45,4%.*

***Заключение.** Показатели PRO-2 (индекс ЧС, индекс РК) могут использоваться для оценки клинического ответа и клинической ремиссии у пациентов с ЯК, получивших первый индукционный курс КС. У пациентов с БК, получивших первый индукционный курс КС, для оценки клинической активности индексы ЧС и БЖ, по-видимому, должны сочетаться с дополнительными лабораторно-инструментальными показателями.*

***Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, системные кортикостероиды, клинический ответ, клиническая ремиссия, PRO-2*

Введение

Оценка активности атаки и течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) необходима для определения полноценного терапевтического подхода к пациентам и достижения целей лечения. В повседневной клинической практике оценка основывается на клинических симптомах, лабораторных анализах, данных эндоскопических и гистологических исследований. В последние годы в фокусе внимания научного сообщества и клинической практики находится анализ данных по сведениям от пациентов (patient-reported outcomes, PROs) как ключевой инструмент оценки ВЗК. PROs являются практичным и неинвазивным инструментом для оценки активности ВЗК. Кроме того, оценка динамики PRO является важной терапевтической целью ВЗК, в том числе используемой для мониторирования тяжести заболевания и сравнения результатов лечения [1–3].

У пациентов с ВЗК при оценке PRO-2 используются два показателя: при язвенном колите (ЯК) – индекс частоты стула (ЧС) и индекс ректального кровотечения (РК); при болезни Крона (БК) – индекс ЧС и индекс боли в животе (БЖ). Стратегия ведения пациентов с ВЗК, «лечение до достижения цели» STRIDE-II предлагает использовать клиническую оценку активности ВЗК, включая показатели PRO-2, так как эти показатели просты, валидизированы для оценки как клинического ответа, так и клинической ремиссии [1].

Системные кортикостероиды (КС) являются препаратами первой линии при лечении ЯК и БК среднетяжелой и тяжелой атаки, особенно в дебюте заболевания. Несмотря на кардинальные изменения консервативной терапии ВЗК с появлением генно-инженерных биологических препаратов и таргетных иммуносупрессоров, частота назначения системных КС остается высокой [4–7]. В литературе нами не были найдены исследования по оценке частоты достижения клинического ответа и клинической ремиссии у пациентов с ВЗК, получающих системные КС по данным PRO-2.

Цель – проспективно оценить динамику активности ЯК и БК при лечении системными КС по показателям PRO-2 при проведении первого курса терапии в течение 12 недель.

Таблица 1. Основные клинические особенности у пациентов с ЯК и БК, абс. (%)

Параметр	ЯК, n = 70	БК, n = 32
Пол М/Ж	38/32 (52,8/45,7)	16/16 (50/50)
Возраст, лет, M ± б	38,0 ± 10,3	36,8 ± 8,5
Кровь в стуле	70 (100,0)	8 (25,0)
Диарея	68 (97,1)	8 (25,0)
Тенезмы	47 (67,1)	1 (3,1)
Боль (дискомфорт) в животе	45 (64,3)	22 (68,8)
Метеоризм	23 (32,8)	13 (40,6)
Боль в суставах	17 (24,3)	7 (21,9)
Лихорадка (субфебрильная)	6 (8,6)	2 (6,3)
Запор	1 (1,4)	2 (6,3)
Характер течения заболевания:		
▪ острое (впервые выявленное)	26 (37,1)	23 (71,9)
▪ хроническое рецидивирующее	26(37,1)	6 (18,8)
▪ хроническое непрерывное	18 (25,7)	3 (9,4)
Локализация поражения:		
▪ проктит	0	–
▪ левосторонний колит	22 (31,4)	–
▪ тотальный колит	48 (68,6)	–
▪ терминальный илеит	–	14 (43,8)
▪ колит	–	11 (34,4)
▪ илеоколит	–	7 (21,9)

Материал и методы

В исследование было включено 102 пациента с ВЗК (из них 70 – с ЯК, 32 – с БК), проходивших лечение на базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Соотношение мужчин и женщин было одинаковым при БК – 50/50%, при ЯК преобладали мужчины – 54,3%.

Диагноз ЯК и БК был выставлен в соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями Минздрава России на момент включения пациентов в исследование [8–12]. В исследование не включали пациентов с ЯК, перенесших оперативное лечение, и пациентов с БК с осложненным течением болезни, невоспалительной формой БК (структурирующая, пенетрирующая).

Пациенты с ЯК и БК были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты с ЯК предъявляли жалобы на частый жидкий стул с кровью (97,1%), тенезмы (67,1%), умеренную боль в животе или дискомфорт (64,3%), реже – на метеоризм. Самой частой жалобой пациентов с БК была боль в животе – 68,8% (табл. 1).

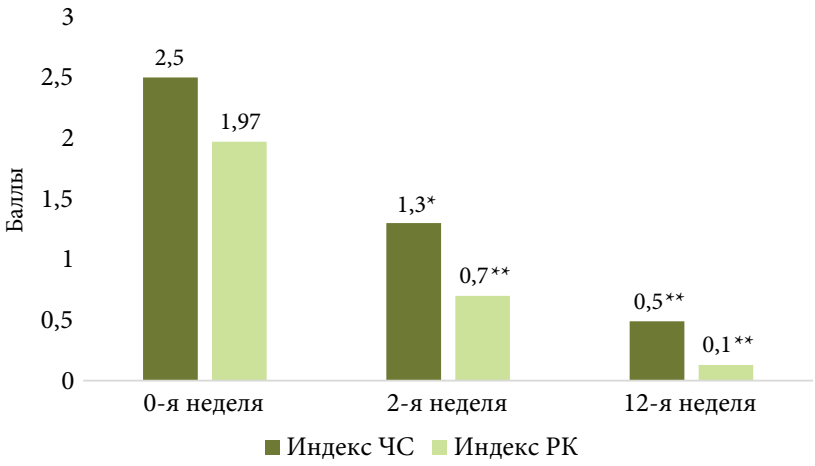
У тяжелых пациентов присутствовали системные проявления: лихорадка (субфебрильная) и артралгии. Из сопутствующих заболеваний при ЯК и БК наиболее частыми были: хронический гастрит, хронический холецистит, ГЭРБ, контролируемая артериальная гипертензия, анемия – у 16 больных ЯК (22,9%) и у 4 больных БК (12,5%).

Всем пациентам проводилась илеоколоноскопия с оценкой распространенности и тяжести поражения слизистой оболочки кишки с прицельной биопсией при помощи аппарата OLYMPUS-CF H185L (Япония). Тяжесть атаки ВЗК при включении в исследование у пациентов с ЯК оценивали по индексу активности Мейо (полная шкала), у пациентов с БК – с использованием индекса активности болезни Крона (ИАБК) и индекса Харви – Брэдшоу. Динамическое наблюдение включало оценку краткосрочного клинического ответа – через две недели и среднесрочного ответа – достижение клинико-лабораторной ремиссии через 12 недель лечения КС. Для количественной оценки использовали индексы: ЧС, РК, БЖ в баллах, в соответствии с выраженностью симптомов, указанных в шкалах Мейо и Харви – Брэдшоу соответственно.

Оценка PRO-2 для ЯК базировалась на индексах ЧС и РК. Индекс ЧС рассчитывали по сумме средних суточных величин ЧС и степени его нарушения по трехбалльной шкале (1 – на 1–2 раза в день больше, чем нормальное для пациента число дефекаций; 2 – на 3–4 раза в день больше, чем нормальное для пациента число дефекаций; 3 – на 5 и более раз в день больше, чем нормальное для пациента число дефекаций). Индекс РК рассчитывали по трехбалльной шкале (1 – прожилки крови в стуле, 2 – явная кровь, 3 – преимущественно кровь). Оценку средних значений осуществляли по результатам дневников пациентов в течение предшествующих трех дней. Клиническим ответом при ЯК считали снижение показателей PRO-2 на 50% и более; клиническая ремиссия для пациентов с ЯК была определена как значения индекса ЧС 0–1, индекса РК – 0, значения частичного индекса Мейо – 0–1 [1, 8, 9].

У пациентов с БК PRO-2 оценивали по индексам БЖ и ЧС. Индекс БЖ рассчитывали по четырехбалльной шкале от 0 до 3 (0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная). Индекс ЧС оценивали в баллах, как при ЯК. Клинический ответ определяли при БК как снижение показателя PRO-2 на 50% и более. Клиническая ремиссия определялась у пациентов с БК при значении индекса БЖ ≤ 1 и индекса ЧС 0–1 (что соответствует ЧС ≤ 3), по индексу Харви – Брэдшоу ≤ 4 [1].

Всем пациентам с учетом тяжести атаки назначали преднизолон в качестве первого курса терапии в начальной дозе от 30 до 60 мг/сутки *per os*. Снижение дозы предни-



* p < 0,05; **p < 0,01.

Рис. 1. Динамика показателя PRO-2: индексы ЧС и РК у пациентов с ЯК на 0, 2, 12-й неделях терапии системными КС

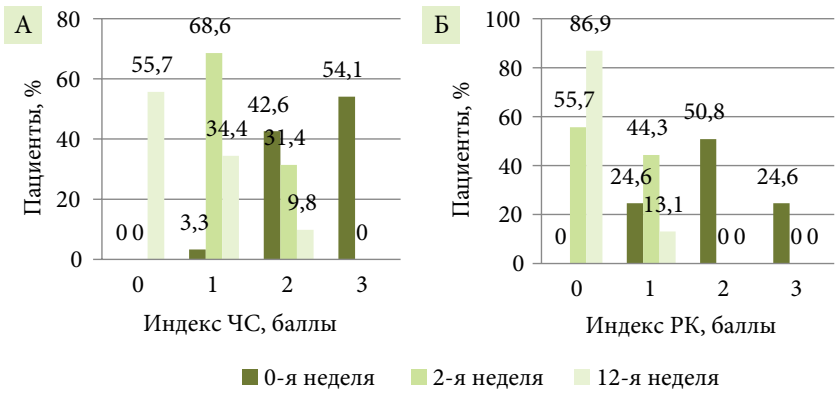


Рис. 2. Динамика показателей индексов ЧС (А) и РК (Б) у пациентов с ЯК на 0, 2, 12-й неделях терапии системными КС

золона проводили по стандартной общепринятой схеме: по 5 мг раз в семь дней до полной отмены [8, 9]. Лечение КС не превышало 12 недель. До начала проведения исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка показателей заключалась в вычислении относительных величин (в процентах), средних значений и доверительных интервалов средних (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ)) с оценкой достоверности различий для связанных выборок по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении или непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты

Среди 70 пациентов с ЯК, включенных в исследование, у 48 (68,6%) была тяжелая атака, 22 (31,4%) пациента имели среднюю степень течения болезни, легкая степень атаки не была диагностирована ни у одного пациента. Среднее значение полного индекса Мейо в момент включения в исследование (до проведения лечения) составило 10,1 (95% ДИ 9,7–10,5), частичного индекса Мейо – 7,5 ± 0,2 (95% ДИ 7,2–7,8), что свидетельствовало о преобладании тяжелых пациентов. С активностью ЯК были связаны такие внекишечные проявления, как артропатии – у 16 (22,9%) пациентов с ЯК, значительно реже встречались узловатая эритема – 2 (2,9%) пациента, афтозный стоматит – 1 (1,4%) пациент. Повышение уровней С-реактивного белка и тромбоцитов в крови выше референсных значений отмечалось у 9 (12,9%) и 12 (19,7%) пациентов соответственно.

Оценка клинической эффективности терапии через две недели была проведена у 70 пациентов с ЯК. Конечной точки через 12 недель терапии системными КС достиг 61 пациент с ЯК, девять пациентов отозвали информационное согласие между второй и 12-й неделями терапии по разным причинам.

Клинический ответ через две недели терапии системными КС у пациентов с ЯК был следующим: индекс ЧС снизился с 2,50 ± 0,07 (2,4–2,7) до 1,30 ± 0,06 (1,2–1,4) (p < 0,05), что соответствует 47,8% урежения от начальных значений показателя. Через две недели индекс ЧС 3 балла не был выявлен ни у одного пациента, 31,4% пациентов имели индекс ЧС 2 балла, 68,6% пациентов имели индекс ЧС 1 балл. К 12-й неделе у 34 (55,7%) пациентов индекс ЧС находился в пределах нормальных значений, у 21 (34,4%) пациента это показатель составил 1 балл, у 6 (9,8%) пациентов – 2 балла. Индекс РК снизился с 1,97 ± 0,08 (1,8–2,1) до 0,7 ± 0,1 (0,5–0,9 (p < 0,01), что соответствует снижению показателя на 64,5% (рис. 1). Через две недели лечения у большинства пациентов (55,7%) индекс РК составил 0 баллов, у 44,3% пациентов – 1 балл, что соответствовало легкой степени. К 12-й неделе терапии у 8 (13,1%) пациентов индекс РК составил 1 балл, у остальных 86,9% пациентов он был равен 0 баллов.

Через 12 недель терапии КС оценка PRO-2 показала, что индекс ЧС снизился с 2,5 ± 0,07 (95% ДИ 2,4–2,7) до 0,5 ± 0,08 (95% ДИ 0,3–0,7) p < 0,05, что составило 80,5% от исходного (рис. 1). До начала терапии КС у 33 (54,1%) пациентов индекс ЧС был равен 3 баллам, у 26 (42,6%) – 2 баллам, только у 2 (3,3%) пациентов – 1 баллу (рис. 2А). Индекс РК снизился более выраженно: с 1,9 ± 0,09 (1,78–2,15) до 0,1 ± 0,04 (0,05–0,2), что составило 93,4% от исходного показателя. До лечения у 31 (50,8%) пациента индекс РК составлял 2 балла, у 15 (24,6%) – 3 балла и столько же пациентов имели 1 балл (рис. 2Б). Сочетание значений РК = 0 и ЧС ≤ 1 было достигнуто у 47 (77,0%) пациентов.

К 12-й неделе терапии частичный индекс Мейо снизился с 7,5 ± 0,2 до 1,4 ± 0,2 (p < 0,01) балла или на 81,6% от исходных значений. При этом 43 (70,5%) пациента достигли клинической ремиссии – частичный индекс Мейо 0–1. Из 18 пациентов легкая тяжесть атаки ЯК была выявлена у 4 (6,6%) человек и средняя – у 14 (29,5%) человек. Следует отметить, что при включении в исследование 48 (78,3%) пациентов имели тяжелую степень атаки ЯК (индекс Мейо ≥ 6 баллов), 13 (21,3%) пациентов – среднюю (табл. 2).

Таким образом, достижение среднесрочного ответа (клинической ремиссии) на 12-й неделе терапии системными КС было оценено по показателям PRO-2 (индекс ЧС ≤ 1 в сочетании с индексом РК = 0) и достигнуто у 47 (77.0%) пациентов с ЯК, по показателю частичного индекса Мейо 0–1 – у 43 (70,5%) пациентов.

Далее нами аналогично было проанализировано достижение краткосрочных и среднесрочных целей терапии у пациентов с БК.

При включении в исследование у 32 пациентов с БК среднее значение ИАБК составило 324,4 ± 11,2 (95% ДИ 302,10–346,6) балла, среднее значение индекса Харви – Брэдшоу – 10,6 ± 0,5 (95% ДИ 9,6–11,7) балла. Преобладали пациенты средней тяжести – 28 (87,5%), 4 (12,5%) пациента были тяжелыми. Из внекишечных проявлений зарегистрированы: у 5 (15,6%) пациентов с БК – артропатии, у 4 (12,5%) – афтозный стоматит, у 2 (6,3%) – узловатая эритема, у 1 (3,1%) – увеит, у 4 (12,5%) пациентов с БК выявлена анемия.

Показатели PRO-2 перед началом терапии КС составили: индекс БЖ – 2,2 ± 0,07 (2,0–2,3); индекс ЧС – 2,2 ± 0,08 (2,0–2,4). Расчет индекса БЖ и индекса ЧС показал преобладание 2 баллов у 27 (84,4%) пациентов и у 25 (78,1%) пациентов соответственно. У 5 (15,6%) пациентов значения индекса БЖ и у 6 (18,8%) пациентов индекс ЧС составил 3 балла.

Оценка клинической эффективности терапии системными КС через две недели была проведена у 32 пациентов с БК. Конечной точки терапии через 12 недель достигли 25 пациентов с БК, 7 пациентов отозвали информационное согласие между второй и 12-й неделями терапии по разным причинам.

Клинический ответ через две недели терапии по показателям PRO-2 показал, что индекс БЖ снизился с 2,2 ± 0,07 (2,0–2,3) до 1,6 ± 0,09 (1,4–1,7) ($p < 0,05$), что составило 28,4% от исходного значения показателя. Через две недели терапии системными КС тяжелой боли в животе у пациентов не было, 56% лиц имели среднюю степень индекса БЖ, 44% – легкую. Индекс ЧС снизился с 2,2 ± 0,08 (2,0–2,1) до 1,5 ± 0,09 (1,3–1,7) ($p < 0,05$), что составило 31,5% от исходного значения показателя (рис. 3). Через две недели терапии пациентов с тяжелым нарушением ЧС не было зафиксировано, у 50% лиц была легкая и средняя степени индекса ЧС. Следует отметить, что клинический ответ в группе пациентов с БК был ниже, чем в группе пациентов с ЯК.

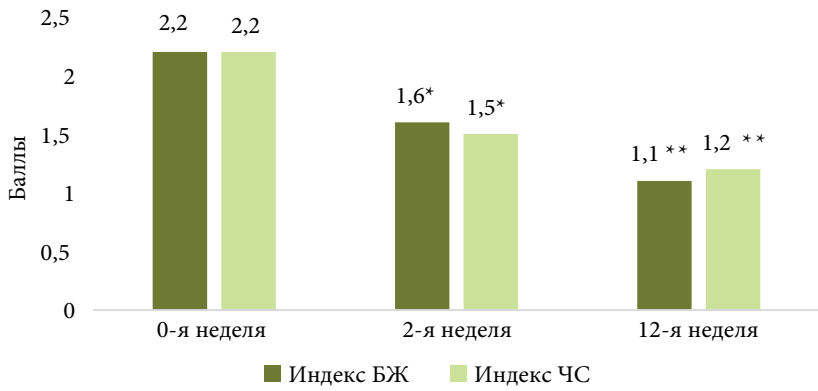
Через 12 недель терапии КС оценка PRO-2 показала, что индекс БЖ снизился с 2,2 ± 0,09 до 1,1 ± 1,1 балла ($p < 0,05$), что составило 50,0% от исходного значения показателя. К 12-й неделе у 3 (12%) пациентов индекс БЖ находился в пределах нормальных значений, у 16 (64%) человек этот показатель составил 1 балл, у 6 (24%) пациентов – 2 балла (рис. 4А). Индекс ЧС также снизился с 4,4 ± 0,3 до 2,4 ± 0,2 балла ($p < 0,05$), то есть на 45,4% по сравнению с 0-й неделей. К 12-й неделе терапии у 5 (20%) пациентов показатель индекса ЧС был равен 2 баллам, у остальных 20 (80%) человек – 1 баллу (рис. 4Б).

Среднее значение ИАБК снизилось до 159,3 ± 7,9 ($p < 0,01$), или на 50,9%. Среднее значение индекса Харви – Брэдшоу после 12 недель лечения снизилось с 10,6 ± 0,5 до 3,1 ± 0,3 балла, или на 69,8% от исходных значений (табл. 3). К 12-й неделе терапии показателя ИАБК ≤ 150 баллов достигли 20 (80%) пациентов, они находились в клинической ремиссии, 5 (20%) пациентов имели легкую степень БК (ИАБК 151–300 баллов). Клинической ремиссии в соответствии с индексом Харви – Брэдшоу ≤ 4 также достигли 20 (80,0%) пациентов.

Таблица 2. Показатели активности ЯК на 0-й и 12-й неделях первого индукционного курса системными кортикостероидами, абс. (%)

Параметр	0-я неделя	12-я неделя
Индекс Мейо частичный, M ± m, баллы (95% ДИ)	7,5 ± 0,2 (7,2–7,8)	1,4 ± 0,2* (0,9–1,8)
0–1 (ремиссия)	–	43 (70,5)
1–2 (легкая)	–	4 (6,6)
3–5 (средняя)	13 (21,3)	14 (22,9)
≥ 6 (тяжелая)	48 (78,7)	–

* $p < 0,01$



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Рис. 3. Динамика показателя PRO-2: индексов БЖ и ЧС у пациентов с БК на 0, 2, 12-й неделях лечения системными КС

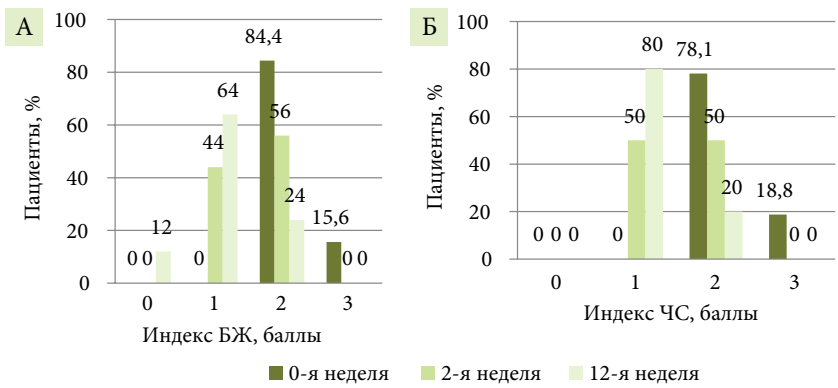


Рис. 4. Динамика показателей индексов БЖ (А) и ЧС (Б) у пациентов с БК на 0, 2, 12-й неделях терапии системными КС

Таким образом, у пациентов с БК достижение среднесрочного ответа (клинической ремиссии) на 12-й неделе терапии системными КС было оценено по показателям PRO-2: значение показателя БЖ < 1 в комбинации с индексом ЧС < 1 было зафиксировано у 20 (76,0%) пациентов с БК, показателя ИБАК ≤ 150 и индекса Харви – Брэдшоу ≤ 4 – у 20 (80,0%) пациентов с БК.

Дальнейшее сопоставление эффективности терапии впервые назначенного преднизолона у пациентов с ЯК и БК в разных контрольных точках позволило выявить, что краткосрочный клинический ответ (через две недели терапии) был лучше у пациентов с ЯК: по показателям PRO-2 индекс ЧС у них снизился на 47,80%, индекс РК – на 64,5% (рис. 5А). У пациентов с БК индекс БЖ снизился

Таблица 3. Показатели активности БК на 0, 2, 12-й неделях первого индукционного курса системными КС

Параметр	0-я неделя	12-я неделя
ИАБК, M ± m, баллы (95% ДИ) Ремиссия ≤ 150, баллы Легкая степень атаки (151–300), баллы Средняя степень атаки (301–450), баллы Тяжелая степень атаки (> 450), баллы	324,4 ± 11,2 (302,2–346,6) – – 21 (84,0) 4 (16,0)	159,3 ± 7,9* (142,9–179,7) 20 (80,0) 5 (20,0) – –
Индекс Харви – Брэдшоу, баллы, M ± m (95% ДИ)	10,6 ± 0,5 (9,6–11,7)	3,1 ± 0,3* (2,6–3,6)

* p < 0,01;

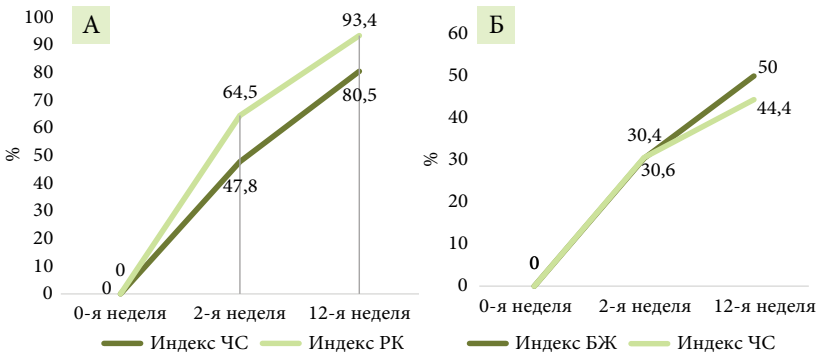


Рис. 5. Динамика показателей PRO-2: индекса ЧС и индекса РК на 0, 2 и 12-й неделях лечения системными КС пациентов с ЯК (А) и БК (Б)

на 28,4%, индекс ЧС – на 31,5%. Эта же тенденция сохранялась к 12-й неделе терапии: при ЯК индекс ЧС снизился на 80,5% от исходного, индекс РК – на 93,4% от исходного (рис. 5Б). У половины пациентов с БК индекс БЖ снизился на 50,0%, индекс ЧС – на 45,4% от исходных значений показателей.

После завершения курса терапии (12 недель лечения) 43 (70,4%) пациента с ЯК достигли конечной точки – клинико-лабораторной ремиссии (частичный ИМ 0–1). PGA (индекс оценки состояния врачом) снизился с 2,8 ± 0,06 до 0,6 ± 0,05 балла, что составило 91% от исходного значения показателя. Зарегистрировано достоверное снижение после лечения содержания в крови СРБ – с 8,6 ± 0,4 до 2,4 ± 0,3 мг/л и тромбоцитов – с 316,4 ± 3,9 × 10^9/л до 214,2 ± 2,8 × 10^9/л.

В группе пациентов с БК на 12-й неделе лечения 20 (80%) пациентов достигли главной конечной точки – ИАБК ≤ 150 баллов, индекс Харви – Брэдшоу ≤ 4 баллов – и находились в ремиссии. Биохимическая ремиссия была достигнута у всех пациентов.

Обсуждение

Результаты, о которых сообщают пациенты (PROs), все чаще используются для мониторинга активности ВЗК в клинической практике как доступные и информативные показатели. Клинические симптомы могут служить показателем реакции на лечение, пациенты идентифицируют симптомы заболевания как наиболее важные для них параметры.

Чаще всего используются два показателя PRO-2, выраженные в баллах: частота стула и ректальное кровотечение для пациентов с ЯК, частота стула и боль в животе для пациентов с БК.

Показатели PRO-2 были изучены во многих исследованиях, в том числе для определения клинической ремиссии и для оценки заживления слизистой оболочки. Так, в работе R. Khanna и соавт. [14] определили, что оптимальными показателями для достижения ремиссии при БК и значением ИАБК < 150 были среднесуточная частота стула ≤ 1,5 и боль в животе ≤ 1. L. Biroulet и соавт. [15] также считают, что корреляция между различными оценками, основанными на симптомах, является приемлемой, и шкалы на основе симптомов могут быть использованы в клинических исследованиях. При ЯК такие инструменты, как шестибалльная шкала клиники Мейо и простой индекс активности колита (Simple Clinical Colitis Activity Index, SCCAI), продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность при прогнозировании клинической ремиссии. Систематический обзор M.J. De Jong и соавт. [16] оценки активности ВЗК с применением показателей PRO-2 показал, что шестибалльная оценка Майо по ЧС и РК может использоваться в качестве оценочного инструмента маркеров активности ЯК и быть эталонным стандартом. Похожие результаты были получены в более поздней работе J.D. Lewis и соавт [17] при анализе объединенных данных VIVID-1 (рандомизированного плацебо- и активно-контролируемого исследования III фазы у взрослых с БК средней и тяжелой степеней активности, n = 1065). Ремиссию оценивали с помощью психометрических показателей – глобального рейтинга тяжести состояния пациента (Patient Global Rating of Severity, PGRS) и глобального впечатления пациента об изменениях (Patient Global Impression of Change, PGIC). Анализ показал, что оценка ЧС ≤ 3 и оценка БЖ ≤ 1 в совокупности могут свидетельствовать о клинической ремиссии БК. Коэффициенты корреляции были умеренными (0,30–0,70) для ЧС и от умеренных до больших (0,30–0,90) для БЖ. Авторы сделали вывод, что эти результаты подтверждают надежность, конструктивную обоснованность и быстроту реакции обоих показателей PRO-2 при БК средней и тяжелой степеней для оценки клинической ремиссии.

Большинство исследований было посвящено изучению корреляции между показателями PRO-2 и достижением эндоскопической ремиссии при ЯК и БК [2, 16, 18–20]. Результаты были противоречивыми. Наиболее полный систематический обзор опубликован в 2025 г. X. Calvet и соавт. [21]. В 19 исследованиях, соответствующих критериям включения, оценивали корреляцию между PROs и клиническими, эндоскопическими и лабораторными показателями активности заболевания при ВЗК. При болезни Крона была зарегистрирована слабая или умеренная положительная корреляция с коэффициентом Спирмена – от 0,29 до 0,36 между PRO-2 и простым эндоскопическим индексом (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD); чувствительность варьировала от 23 до 68%, специфичность – от 81 до 98%. При ЯК в шести исследованиях были представлены данные о корреляции между показателями PRO-2 и эндоскопическим индексом Мейо: коэффициент корреляции был положительным и варьировал от умеренного до сильного – 0,34– 0,84; чувствительность – от 45 до 98%, специфичность – от 45 до 99%. Показатели PROs пригодны для динамической оценки активности как ЯК, так и БК, лучшие результаты отмечены при ЯК. Анализ работ,

включенных в систематический обзор, позволил авторам сделать заключение, что показатели PRO-2 продемонстрировали ограниченную согласованность с лабораторными показателями, такими как фекальный кальпротектин и С-реактивный белок, как при БК, так и при ЯК.

Системные КС сохраняют свою актуальность как препараты первой линии в индукционном лечении ВЗК в связи с их высокой противовоспалительной активностью, быстротой действия, доступностью и невысокой стоимостью. Показатели PROs подходят для этой цели и рекомендованы стратегией ведения пациентов с ВЗК STRIDE-II для оценки реакции на лечение – клинического ответа и клинической ремиссии. В доступной литературе нами не были найдены исследования, оценивающие частоту достижения этих конечных точек у пациентов с ВЗК, получающих системные КС, по данным PRO-2.

Нами на 102 пациентах с ВЗК был изучен клинический ответ на терапию системными КС через две недели и частота достижения клинической ремиссии на 12-й неделе – после завершения курса терапии преднизолоном. Клинический ответ был получен как при ЯК, так и при БК, но при ЯК он составил более 50% по РК, и чуть меньше 50% – по ЧС, при БК оба показателя были ниже – около 30%. Более медленная динамика клинического ответа у лиц с БК, по-видимому, связана с более глубоким воспалением кишечной стенки. Клинической ремиссии по показателям шкалы Мейо, ИАБК, индексу Харви – Брэдшоу достигли 70% пациентов с ЯК и 80% пациентов с БК. Выявлено несоответствие между высоким достижением клинической ремиссии при БК по общепринятым шкалам (80%) и недостаточным снижением показателей ЧС и БЖ. На 12-й неделе лечения снижение индекса БЖ составило 50%, ЧС – только 44,4%. При ЯК индексы РК и ЧС, входящие в шкалу Мейо, снизились больше – на 93,4 и 80,5%. Высокий процент достижения клинической ремиссии при БК может быть связан с менее строгой оценкой значений ЧС и БЖ, входящих в ИАБК и индекс Харви – Брэдшоу. На более медленное восстановление частоты стула у пациентов с ЯК и БК, даже при достижении эндоскопической ремиссии, указывают многие авторы, большинство исследователей связывают это с отсутствием гистологической ремиссии, а у пациентов с БК – с трансмуральным воспалением кишечной стенки [2, 14–16]. Оценка частоты стула может не являться чувствительным маркером активности заболевания. Проведенное нами исследование показывает возможность использования показателей PRO-2 для оценки краткосрочной цели терапии – клинического ответа, и среднесрочной цели – клинической ремиссии пациентов с ВЗК. Для более точной оценки необходим анализ сочетания показателей PRO-2 и лабораторно-инструментальных, таких как фекальный кальпротектин и ультразвуковое исследование кишечника [3, 21, 22].

Выводы:

1. Клинический ответ через две недели терапии системными КС получен при лечении как пациентов с ЯК, так и с БК. При ЯК ответ был значительно более выражен и составил 47,5% по индексу ЧС и 64,5% по индексу РК. При БК ответ составил 31,5% по индексу ЧС и 28,5% по индексу БЖ.
2. Клинической ремиссии через 12 недель лечения достигли 70% пациентов с ЯК в соответствии со значением шкалы Мейо 0–1 балл и 80% пациентов с БК в соответствии со значениями шкал ИАБК ≤ 150 баллов и Харви – Брэдшоу ≤ 4 баллов. Снижение индексов РК и ЧС у лиц с ЯК составило 93,4 и 80,0%; у пациентов БК снижение показателей было значительно менее выражено и составило для индекса БЖ 50,0%, для индекса ЧС – 45,4%.
3. Балльная оценка показателей PRO-2 (индекс ЧС, индекс РК) может использоваться для оценки клинического ответа и клинической ремиссии у пациентов с ЯК, получивших первый индукционный курс КС. У пациентов с БК, получивших первый индукционный курс, для оценки клинической активности индексы ЧС и БЖ, по-видимому, должны использоваться в сочетании с дополнительными показателями (лабораторными и инструментальными).

Литература

1. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021; 160 (5): 1570–1583.
2. Colombel J.-F., Keir M. E., Scherl A., et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. Gut. 2017; 66 (12): 2063–2068.
3. Calvet X., Ferrario M.G., Marfil V., et al. Patient-reported outcome measures poorly correlate with objective inflammatory bowel disease activity measures: a systematic review. J. Crohns Colitis. 2025; 19 (9): jjaf132.
4. Okayasu M., Ogata H., Yoshiyama Y. Use of corticosteroids for remission induction therapy in patients with new-onset ulcerative colitis in real-world settings. J. Mark. Access. Health Policy. 2019; 7 (1): 1565889.
5. Seow C.H., Coward S., Kroeker K.I., et al. Declining corticosteroid use for inflammatory bowel disease across alberta: a population-based cohort study. J. Can. Assoc. Gastroenterol. 2022; 5 (6): 276–286.
6. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. Колопроктология. 2023; 22 (1): 65–82.
7. Iiristo J., Karling P. Prescribed cumulative dosage of corticosteroids to patients with inflammatory bowel disease diagnosed between 2006 and 2020: a retrospective observational study. Therap. Adv. Gastroenterol. 2024; 17: 17562848241288851.
8. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 1 (25): 48–65.

9. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017; 2 (60): 7–30.
10. Ko C.W., Singh S., Feuerstein J.D., et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2019; 156 (3): 748–764.
11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020; 14 (1): 4–22.
12. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J. Crohn's Colitis. 2022; 16 (1): 2–17.
13. Food and Drug Administration Guidance for industry: Patient reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims. Draft Guidance. Health Qual Life Outcomes. 2006; 4: 79.
14. Khanna R., Zou G., D'Haens G., et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 41 (1): 77–86.
15. Biroulet L., Panes J., Sandborn W.J., et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 14: 348–-354.e17.
16. De Jong M.J., Huibregtse R., Masclee A.A.M., et al. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: a systematic review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16 (5): 648–663.e3.
17. Lewis J.D., Vadhariya A., Su S., et al. A patient-reported outcome measure comprising the stool frequency and abdominal pain items from the Crohn's Disease Activity Index: psychometric evaluation in adults with Crohn's disease. J. Patient. Rep. Outcomes. 2025; 9 (1): 19.
18. Jharap B., Sandborn W.J., Reinisch W., et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 42 (9): 1082–1092.
19. Ma C., Sandborn W.J., D'Haens G.R., et al. Discordance between patient-reported outcomes and mucosal inflammation in patients with mild to moderate ulcerative colitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 18 (8): 1760–1768.e1.
20. Narula N., Alshahrani A.-A., Yuan Y., et al. Patient-reported outcomes and endoscopic appearance of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 17 (3): 411–418.e3.
21. Lim K.Y., Raja Ali R.A., Wong Z., et al. Evaluation of intestinal ultrasound for disease activity assessment in patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study at a tertiary centre in Malaysia. Saudi J. Gastroenterol. 2023; 29 (5): 300–308.
22. Allocca M., D'Amico F., Fiorino G., et al. Systematic review on definitions of intestinal ultrasound treatment response and remission in inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis. 2025; 19 (2): jjaf011.

Assessment of the Activity of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease During Treatment with Systemic Corticosteroids Using the PRO-2 Indicators

A.A. Alekseeva[1], D.I. Abdulganieva, PhD, Prof.[2]

[1] "Family Doctor's Clinic +" LLC, Nizhny Novgorod
[2] Kazan State Medical University

Contact person: Anastasia A. Alekseeva, anastasyalekseeva1998@mail.ru

The PRO-2 score is a practical and non-invasive tool for assessing disease activity. It can be used to evaluate important endpoints such as clinical response and clinical remission.
***Aim** – to evaluate the dynamics of UC and CD activity during treatment with systemic corticosteroids (CS) according to PRO-2 indicators during the first course of therapy.*
***Material and methods.** 102 patients with IBD (70 – UC, 32 – CD) aged from 18 to 65 years were examined. Dynamic follow-up included assessment of clinical response after 2 weeks and achievement of clinical and laboratory remission after 12 weeks of CS treatment. The Mayo, Harvey – Bradshaw, and PRO-2 scales were used to quantify the severity of the attack. The clinical response was considered to be a 50% decrease in PRO-2 indices clinical remission for patients with UC was considered to be a partial Mayo index value of 0–1, and for CD the value of the Harvey–Bradshaw index < 4. All patients were prescribed prednisone as the first course of therapy at a dose of 30 to 60 mg.*
***Results.** Clinical response to treatment in UC was achieved for all PRO-2 indices: stool frequency index decreased by 47.8%, rectal bleeding index by 64.5%; in CD the response was less: abdominal pain index decreased only by 28.4%, stool frequency index by 31.5%. Clinical and laboratory remission after 12 weeks was achieved by 70.5% of patients with UC and 80.0% of CD. At the completion of treatment, rectal bleeding index in UC patients decreased by 93.4%, stool frequency index by 80.5%, in CD individuals the decrease in indices was less: abdominal pain index decreased only by 50.0%, stool frequency index by 45.4%.*
***Conclusions.** The PRO-2 scoring system, including the stool frequency and rectal bleeding indices, is suitable for assessing clinical response and clinical remission in patients with UC. In patients with CD, the stool frequency and abdominal pain indices should be combined with additional laboratory and instrumental parameters to assess clinical activity.*

***Keywords:** Ulcerative colitis, Crohn's disease, systemic corticosteroids, clinical response, clinical remission, PRO-2*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

umedp.ru/magazines elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Umedp
МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

Реклама

Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Дипана® при функциональном расстройстве желчного пузыря гипомоторного типа в реальной клинической практике

[1] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

[2] Отдел клинических исследований и пострегистрационного мониторинга Российской общественной организации инвалидов «Здоровье человека», Москва

[3] ООО «Сентисс Рус», Москва

А.О. Буеверов, д.м.н., проф.[1], И.В. Тихоновская, к.м.н.[2], П.Е. Рымгайло[3]

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, bcl72@yandex.ru

Для цитирования: Буеверов А.О., Тихоновская И.В., Рымгайло П.Е. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Дипана® при функциональном расстройстве желчного пузыря гипомоторного типа в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 28–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-28-40

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, применяемых при дисфункции желчного пузыря (ДЖП), возможности медикаментозной терапии нередко ограничены неудовлетворительной переносимостью отдельных препаратов, вариабельностью и неустойчивостью терапевтического ответа. Целью исследования явилась оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости растительного препарата Дипана® у пациентов с ДЖП гипомоторного типа. В исследование, проводившееся с февраля по июнь 2026 г., был включен 101 пациент мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с ДЖП гипомоторного типа. Препарат Дипана® назначали в дозе одна таблетка три раза в сутки в течение четырех недель перорально. В процессе лечения оценивали жалобы, выраженность билиарной боли по визуально-аналоговой шкале, психоэмоциональное состояние пациентов и биохимические показатели крови. Через 28 дней терапии (визит 2) все больные отметили улучшение самочувствия, из них 75,25% – значительное. Средний уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина статистически значимо снизился с 41,64 ± 9,60 до 38,90 ± 5,95 балла. На фоне терапии доля пациентов с нормальными значениями активности аланиновой трансаминазы увеличилась с 50,50 до 98,02%, аспарагиновой трансаминазы – с 61,39 до 99,01%, щелочной фосфатазы – с 67,33 до 98,02%, гамма-глутамилтранспептидазы – с 74,26 до 97,03%, общего билирубина – с 73,27 до 86,14% ($p < 0,01$). Наряду с этим отмечено снижение сывороточных уровней общего холестерина, триглицеридов и глюкозы ($p < 0,01$). Средний объем желчного пузыря (ЖП) после желчегонного завтрака статистически значимо уменьшился с 40,38 ± 19,58 до 30,10 ± 12,46 мл, а степень его максимального сокращения увеличилась с 29,35 ± 15,56 до 57,78 ± 18,24%. Одновременно констатировано уменьшение толщины стенки ЖП с 3,20 ± 1,00 до 2,61 ± 1,13 мм. Это сопровождалось значимым уменьшением частоты выявления билиарного сладжа (с 56,44 до 24,75%; $p < 0,01$). Нежелательные реакции легкой степени выраженности были зарегистрированы менее чем у 4% пациентов и не повлияли на ход терапии. Таким образом, на фоне лечения препаратом Дипана® отмечались уменьшение выраженности основных клинических проявлений заболевания, улучшение моторно-эвакуаторной функции ЖП, положительная динамика биохимических показателей функции печени, показателей холестаза, липидного и углеводного обмена, а также улучшение субъективной оценки состояния здоровья пациентами и положительная оценка результатов лечения врачами.

Ключевые слова: *дисфункция желчного пузыря, клинические проявления, ультразвуковое исследование, биохимические показатели, лечение*

Дисфункция желчного пузыря (ДЖП) – состояние, характеризующееся нарушением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (ЖП). С учетом возможности развития патологии с аналогичной клинической картиной также у лиц с удаленным ЖП целесообразно включение ее в рамки дисфункционального расстройства ЖП и желчевыводящих путей [1, 2].

Эксперты Римского консенсуса V констатируют, что точные данные о распространенности ДЖП остаются неизвестными. Так, в крупном итальянском когортном исследовании, проведенном в середине 1980 гг., показано, что 7,6% мужчин и 20,7% женщин испытывали билиарную боль без ультразвуковых признаков наличия билиарных конкрементов [3]. Следует также учитывать, что современные европейские и американские данные о распространенности билиарной дисфункции основаны преимущественно на количестве хирургических вмешательств на ЖП и желчевыводящих путях. В США отмечен существенный рост числа холецистэктомий по поводу ДЖП с 1991 по 2011 г. – с 43 до 89 случаев на 1 млн населения, что намного выше показателей, наблюдаемых в международных когортах (< 25 случаев на 1 млн населения) [4]. Наиболее часто заболевание выявляется у лиц трудоспособного возраста, что обусловливает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость данной патологии.

Факторы, предрасполагающие к развитию ДЖП, включают генетические особенности, ожирение, сахарный диабет, метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, голодание, беременность, целиакию, цирроз печени, прием ряда лекарственных препаратов, дисбиоз кишечника, мальабсорбцию желчных кислот, парентеральное питание, инфекции желчевыводящих путей. Наряду с нарушениями моторики билиарного тракта они обусловливают изменение состава и реологии желчи, что в дальнейшем может вести к формированию сладжа и желчных конкрементов [1]. В патогенезе важная роль принадлежит трем основным характеристикам ЖП: 1) реологии желчи; 2) состоянию эпителия; 3) моторной активности [2]. Эти факторы тесно взаимосвязаны, и, как правило, нарушение одного компонента влечет за собой включение в патологический процесс остальных. Конечным результатом этого дисбаланса выступают воспаление и прогрессирующие нарушения моторики ЖП, которые усиливают друг друга, образуя порочный круг. Так, в условиях гипокинезии ЖП наблюдается внутрипросветный застой желчи, ведущий к дисбиозу и ишемической гипоперфузии мышечного слоя. Это, в свою очередь, обусловливает снижение барьерной функции стенки ЖП и развитие хронического воспаления, усугубляющего моторные нарушения. В патогенезе ДЖП принимают участие такие молекулы, как простагландин Е2, рецептор 5, сопряженный с G-белком, и фактор роста фибробластов 15/19. Признается также важная роль психосоциальных факторов, влияние которых, однако, изучено недостаточно [1].

В Римском консенсусе V в сравнении с предыдущими версиями существенно возросла роль клинической диагностики функциональных расстройств билиарного тракта. Типичная билиарная боль локализуется в эпигастральной области и/или правом верхнем квадранте живота, при этом клиническая практика свидетельствует о наиболее частой ее эпигастральной локализации. Для гипокинетического варианта ДЖП, наблюдающегося значительно чаще, характерны снижение тонуса и сократительной активности органа, нарушение эвакуации желчи и ее застой. В результате нарушения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку развиваются характерные клинические проявления, включающие чувство тяжести и тупую боль в правом подреберье, горечь во рту и диспепсические явления (тошнота, особенно после употребления жирной пищи, склонность к запорам и метеоризму) [5].

Основными задачами лечения ДЖП являются восстановление сократительной функции ЖП, нормализация физико-химических свойств желчи, стимуляция желчеобразования и желчеотделения, а также устранение функциональных нарушений сфинктерного аппарата, препятствующих адекватному пассажу желчи. Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств, применяемых при данной патологии, возможности медикаментозной терапии нередко ограничены неудовлетворительной переносимостью отдельных препаратов, вариабельностью и неустойчивостью терапевтического ответа, вследствие чего у части пациентов не удается достичь оптимального клинического эффекта. В связи с этим особую клиническую значимость приобретают препараты с комплексным механизмом действия, благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий. Лекарственные средства растительного происхождения представляют практический интерес как потенциальный компонент комплексной терапии или возможная терапевтическая альтернатива у отдельных категорий пациентов с функциональными заболеваниями билиарного тракта.

Среди лекарственных препаратов растительного происхождения особый интерес представляет Дипана®. По данным открытого проспективного исследования, проведенного в 2008 г. с участием 30 пациентов с гипомоторным типом функционального расстройства ЖП, шестинедельный курс терапии препаратом Дипана® продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности. Купирование абдоминальной боли в различной степени было достигнуто у всех пациентов, сократительная способность ЖП увеличилась в среднем с 32,1 до 68,1%, при одновременном уменьшении его объема, а нормализация моторной функции отмечена у 70% больных. У 76,9% пациентов наблюдалось исчезновение билиарного сладжа, проявлявшего-

ся гиперэхогенными структурами в просвете ЖП, что свидетельствует об улучшении реологических свойств желчи и позволяет предположить потенциальное профилактическое значение препарата в отношении желчнокаменной болезни. После завершения курса терапии у 33,3% пациентов сохранялась ремиссия, у 36,7% отмечалось улучшение состояния, тогда как рецидив заболевания был зарегистрирован лишь у 6,7% больных. Препарат Дипана® характеризовался хорошей переносимостью и не оказывал неблагоприятного влияния на основные биохимические показатели крови [6].

Перспективность применения лекарственного препарата растительного происхождения Дипана® при заболеваниях гепатобилиарной системы подтверждается также современными литературными данными. В обзоре В.А. Приходько и С.В. Оковитого обобщены сведения о фармакологических свойствах и накопленных клинических данных по применению комбинированного растительного препарата Дипана®. Авторы отмечают, что входящие в его состав биологически активные вещества (иридоиды, флавоноиды, алкалоиды и другие соединения) обладают широким спектром фармакологических эффектов, включая антиоксидантное, противовоспалительное, антистеатозное, антифибротическое, антихолестатическое и гепатопротекторное действие. В обзоре проанализированы результаты 13 клинических исследований, проведенных в Российской Федерации, с участием 364 пациентов, в которых применение препарата ассоциировалось с уменьшением выраженности абдоминальной боли и астении, улучшением показателей липидного обмена и ультразвуковой картины печени и желчевыводящих путей при хорошей переносимости терапии и низкой частоте нежелательных реакций [7].

Эти данные согласуются с выводами, представленными в обзорной статье, в которой Дипана® характеризуется как хорошо изученный комплексный фитопрепарат, включающий десять экстрактов лекарственных растений с взаимодополняющими фармакологическими эффектами. По мнению авторов, терапевтический потенциал препарата обусловлен синергизмом антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих, холеретических и гепатопротекторных свойств входящих в его состав компонентов, что создает предпосылки для его применения в составе комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы, особенно при необходимости многофакторного воздействия на основные звенья патогенеза [8].

В настоящем исследовании применяли лекарственный препарат Дипана®, зарегистрированный в Российской Федерации и относящийся к группе гепатопротекторных средств растительного происхождения (владелец регистрационного удостоверения – Sentiss Pharma Pvt. Ltd., Индия; производитель – Surya Herbal Ltd., Индия). Препарат выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и содержит фиксированную комбинацию сухих экстрактов десяти лекарственных растений, обладающих взаимодополняющими механизмами действия и оказывающих синергическое влияние на основные патогенетические звенья заболеваний печени и желчевыводящих путей. Благодаря поликомпонентному составу он характеризуется фармакологически обоснованным комплексным механизмом действия [9].

Состав препарата и фармакологические свойства его растительных компонентов:

- Пикрориза курроа (*Picrorhiza kurroa*): иридоидные гликозиды (пикрозиды) и кукурбитацины обладают антиоксидантным, противовоспалительным, антифибротическим и антихолестатическим действием; модулируют FXR-рецептор.
- Андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*): дитерпеновые лактоны (андрографолид) и флавоноиды (апигенин) подавляют воспаление (NF-κB), уменьшают окислительный стресс и стеатоз, регулируя метаболизм липидов (через PPARα, SREBP1c).
- Эклипта белая (*Eclipta alba*): куместаны (веделолактон) и тритерпены оказывают антистеатозное, гиполипидемическое действие, активируя AMPK и PPARα.
- Филлантус нирури (*Phyllanthus niruri*): лигнаны и фенолы (корилагин, эллаговая кислота) обладают противовоспалительным, антифибротическим и антиоксидантным действием.
- Паслен черный (*Solanum nigrum*): стероидные сапонины (диосгенин) и алкалоиды регулируют липидный обмен, оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.
- Тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia*): алкалоиды (берберин, магнофлорин) и экдистероиды; берберин обладает желчегонным, спазмолитическим, гипогликемическим и антифибротическим действием.
- Бакопа Монье (*Bacopa monnieri*): сапонины (бакозиды) и тритерпены (бетулиновая кислота) уменьшают стеатоз, окислительный стресс и инсулинорезистентность.
- Берхавия раскидистая (*Boerhavia diffusa*): флавоны и алкалоиды (пунарнавин) проявляют противовоспалительную и антиоксидантную активность.
- Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale*): фенолы (гингерол, шогаол) активируют NRF2-путь, оказывая антиоксидантное и противовоспалительное действие, улучшают липидный профиль.
- Перец длинный (*Piper longum*): алкалоид пиперин и лигнан сезамин оказывают антистеатозное, гиполипидемическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Принципиально важно, что компоненты препарата Дипана® обладают также анксиолитическим, антидепрессивным и нейропротективным эффектами. Так, эклипта белая улучшает профиль окислительных биомаркеров в головном мозге (MDA, СОД, ферменты глутатиона) [10]. Тиноспора сердцелистная оказывает антидепрессивный эффект посред-

ством ингибирования моноаминооксидазы [11]. Иссоп водный повышает уровни серотонина, ГАМК и глутамата в головном мозге [12]. Наконец, имбирь оказывает комплексное нейротропное и психотропное действие, взаимодействуя с 5-HT_{2AC}, 5-HT_3 серотониновыми рецепторами и α-адренорецепторами, а также улучшая когнитивные функции за счет влияния на моноаминовую и холинергическую системы головного мозга [13, 14].

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата Дипана® у пациентов с ДЖП гипомоторного типа.

Задачи исследования:

- изучить динамику билиарной боли и диспепсии у пациентов с ДЖП гипомоторного типа в процессе лечения препаратом Дипана®;
- оценить устойчивость клинической ремиссии через четыре недели и после окончания курсового лечения препаратом Дипана®;
- исследовать влияние препарата Дипана® на моторно-эвакуаторную функцию ЖП у больных с ДЖП гипомоторного типа по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП);
- оценить динамику психоэмоционального состояния пациентов с ДЖП гипомоторного типа на фоне терапии;
- определить переносимость препарата Дипана®.

Материал и методы

Исследование проводили с 19 февраля по 30 июня 2026 г. с включением амбулаторных пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с ДЖП гипомоторного типа (код по МКБ-10 K82.8 «Другие уточненные болезни желчного пузыря. Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря»), подтвержденной ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (УЗИ ОБП). Всем пациентам по показаниям в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата был назначен препарат Дипана®. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных медицинских данных в научных целях.

Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол заседания № 3 от 13.02.2026 года).

Критерии включения:

- ✓ возраст от 18 до 60 лет включительно;
- ✓ наличие абдоминальной боли билиарного типа, обусловленной ДЖП, с интенсивностью более 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- ✓ установленный в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями диагноз ДЖП гипомоторного типа (МКБ-10: K82.8 «Другие уточненные болезни желчного пузыря»), при котором по показаниям назначался препарат Дипана® в дозе одна таблетка три раза в сутки в течение четырех недель;
- ✓ подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных медицинских данных.

Критерии невключения:

- возраст менее 18 или более 60 лет и/или отказ дать добровольное письменное согласие;
- наличие признаков билиарной гипертензии и другой патологии билиарной системы, требующей хирургического лечения;
- прием спазмолитиков или препаратов, влияющих на моторную функцию ЖКТ менее чем за 28 дней до включения в исследование;
- беременность и период грудного вскармливания (лактация);
- установленный диагноз «алкоголизм II–III стадии»;
- некомпенсированные психические заболевания;
- некомпенсированные или нестабильные соматические заболевания;
- какое-либо состояние, препятствующее применению Дипана®, в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, в том числе и о взаимодействии с другими лекарственными средствами, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

В соответствии с рутинной клинической практикой осуществлялся сбор жалоб, анамнестических и демографических данных, оценивались клинические проявления ДЖП, выполнялось УЗИ ОБП и проводилась оценка психоэмоционального состояния пациентов с использованием стандартизированного письменного опросника.

Динамическое наблюдение включало осмотр пациентов и сбор данных на двух визитах: визите 1 (день 0, исходная точка) после назначения терапии препаратом Дипана® и подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также визите 2 (28 ± 3 дня, конечная точка). Оценка влияния терапии препаратом Дипана® на динамику клинической симптоматики и моторно-эвакуаторной функции ЖП проводилась на основании анализа изменений следующих показателей:

- результатов биохимического исследования крови (аланиновая трансаминаза – АЛТ, аспарагиновая трансаминаза – АСТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТ, общий билирубин, общий холестерин, триглицериды, глюкоза), определяемых на визите 1 до начала терапии и повторно на визите 2;
- клинической симптоматики, включавшей жалобы на тяжесть и боль в правом подреберье и эпигастральной области, горечь во рту, тошноту, нарушения стула, метеоризм и астению, оцениваемые на визитах 1 и 2;
- субъективной оценки пациентами общего самочувствия на каждом визите и оценки врачом устойчивости клинической ремиссии на визите 2.

Для оценки интенсивности боли в правом подреберье и эпигастрии использовали визуальную анало-

говую шкалу (ВАШ). Интенсивность боли оценивали по 100-миллиметровой шкале (0 мм – отсутствие боли, 100 мм – максимально выраженная боль) с последующей градацией на слабую (1–30 мм), умеренную (31–60 мм) и сильную (61–100 мм) [15].

Влияние терапии препаратом Дипана® на ультразвуковые показатели структурного и функционального состояния ЖП оценивали по данным УЗИ ОБП. Анализировали изменения объема ЖП, степени его сокращения, толщины стенок и характера содержимого до и после желчегонного завтрака (два яичных желтка) [16] на визите 1 (до начала терапии) и повторно на визите 2.

Психоэмоциональное состояние пациентов оценивали до начала терапии и после ее завершения с использованием шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина [17]. Методика включает две самостоятельные шкалы, содержащие по 20 утверждений каждая, и позволяет раздельно оценить уровень реактивной (ситуативной) и личностной тревожности. Опрос проводился путем самостоятельного заполнения пациентами стандартизированных анкет во время визитов 1 и 2. По каждой из шкал рассчитывали суммарный показатель, который мог варьировать от 20 до 80 баллов. Интерпретацию результатов проводили следующим образом: до 30 баллов – низкий уровень тревожности, 31–44 балла – умеренный уровень тревожности, 45 баллов и более – высокий уровень тревожности, свыше 70 баллов – очень высокий уровень тревожности.

Оценку переносимости терапии препаратом Дипана® проводили на основании анализа зарегистрированных нежелательных реакций (НР), включая серьезные НР.

Объем выборки был определен на этапе планирования исследования на основании данных ранее опубликованных клинических исследований эффективности препарата Дипана® у пациентов с функциональными расстройствами билиарной системы, а также опубликованных данных по динамике психоэмоционального состояния пациентов, оцениваемого по шкале Спилбергера – Ханина. При расчете учитывали ожидаемые изменения основных клинических симптомов, ультразвуковых показателей функционального состояния желчного пузыря и уровня реактивной тревожности.

Расчет минимального объема выборки проводили на основании величины ожидаемого эффекта (показателя Коэна d) с использованием двустороннего критерия при уровне статистической значимости 0,01 и мощности исследования 95%. Расчеты выполняли с использованием программной среды Python версии 3.12.6 и библиотеки статистического анализа statsmodels версии 0.14.4.

При обработке данных, полученных в ходе исследования, применяли методы описательной и аналитической статистики. Для количественных показателей рассчитывали число наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) для среднего, медиану (Me), первый и третий квартили (Q1 и Q3), минимальное (min) и максимальное (max) значения. Результаты округляли до двух знаков после запятой. Для качественных признаков определяли абсолютное число наблюдений и относительную частоту (в процентах). Нормальность распределения количественных данных оценивали с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных показателей, полученных при повторных измерениях, применяли критерий Стьюдента для зависимых выборок или критерий Уилкоксона в зависимости от характера распределения данных. Для анализа различий частоты качественных признаков использовали критерий Макнемара с поправкой Йейтса. Поправка Бонферрони не применялась, поскольку сравнение проводили между двумя зависимыми выборками. Для оценки взаимосвязи порядковых переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Уровень статистической значимости для всех статистических критериев принимали равным 0,05. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics версии 26.0.

Результаты

Всего в исследовании было получено 108 анкет, заполненных в электронной индивидуальной регистрационной карте. После проведения валидации данных и согласования базы данных с заказчиком в статистический анализ была включена 101 анкета, что составило 100% анализируемой популяции.

Исходные характеристики популяции

Гендерная структура анализируемой популяции была практически равномерной. Среди включенных в анализ пациентов женщины составили 50,50% (n = 51), мужчины – 49,50% (n = 50). Согласно критериям включения, в исследовании участвовали пациенты в возрасте от 18 до 60 лет. Средний возраст составил 44,25 ± 10,86 года, медиана – 47,00 года (Q1–Q3 36,0–52,0 года), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) среднего значения – 42,10–46,39 года. По результатам проверки с использованием критерия Колмогорова – Смирнова распределение возраста не соответствовало нормальному распределению.

Анамнез заболевания у пациентов анализируемой популяции варьировал от 0 до 30 лет. Средняя длительность заболевания составила 6,65 ± 6,44 года, медиана – 5,00 года (Q1–Q3 2,0–7,0 года), 95% ДИ среднего значения – 5,38–7,92 года. Распределение показателя отличалось от нормального.

Средняя масса тела составила 84,39 ± 14,80 кг, медиана – 85,00 кг (Q1–Q3 76,0–95,0 кг), диапазон значений – от 45 до 120 кг. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 28,68 ± 4,52 кг/м², медиана – 28,41 кг/м² (Q1–Q3 25,71–36,60 кг/м²), диапазон значений – от 17,92 до 38,74 кг/м². Распределение показателей отличалось от нормального.

Динамика биохимических показателей крови

Поскольку не для всех пациентов были доступны результаты всех лабораторных исследований на каждом визите, количество наблюдений для отдельных биохимических показателей различалось и приведено на соответствующих графиках.

На момент визита 1 нормальные значения активности АЛТ были зарегистрированы у 51 (50,50%) пациента, повышение показателя относительно референсных значений – у 49 (48,51%), снижение – у 1 (0,99%) пациента. К визиту 2 доля пациентов с нормальными значениями АЛТ увеличилась до 99 (98,02%), тогда как повышение показателя сохранялось лишь у 2 (1,98%) пациентов, случаев снижения зарегистрировано не было. Выявленные изменения были статистически значимыми ($p < 0,01$) (рис. 1).

На момент визита 1 нормальные значения активности АСТ были зарегистрированы у 62 (61,39%) пациентов, повышение показателя относительно референсных значений – у 39 (38,61%), случаев снижения зарегистрировано не было. К визиту 2 доля пациентов с нормальными значениями АСТ увеличилась до 100 (99,01%), тогда как повышение показателя сохранялось лишь у 1 (0,99%) пациента, случаев снижения также не зарегистрировано ($p < 0,01$) (рис. 2).

На момент визита 1 нормальные значения активности ЩФ были зарегистрированы у 68 (67,33%) пациентов, повышение показателя относительно референсных значений – у 33 (32,67%), случаев снижения зарегистрировано не было. К визиту 2 доля пациентов с нормальными значениями активности ЩФ увеличилась до 99 (98,02%), тогда как повышение показателя сохранялось лишь у 2 (1,98%) пациентов, случаев снижения также не зарегистрировано ($p < 0,01$) (рис. 3).

На момент визита 1 нормальные значения активности ГГТ были зарегистрированы у 75 (74,26%) пациентов, повышение показателя относительно референсных значений – у 23 (22,77%), снижение – у 3 (2,97%) пациентов. К визиту 2 доля пациентов с нормальными значениями активности ГГТ увеличилась до 98 (97,03%), тогда как повышение показателя сохранялось лишь у 3 (2,97%) пациентов, случаев снижения зарегистрировано не было ($p < 0,01$) (рис. 4).

На визите 1 нормальный уровень общего билирубина был зарегистрирован у 74 (73,27%) пациентов, повышение показателя относительно референсных значений – у 26 (25,74%), снижение – у 1 (0,99%) пациента. К визиту 2 доля пациентов с нормальным уровнем общего билирубина увеличилась до 87 (86,14%), тогда как повышение показателя сохранялось у 14 (13,86%) пациентов, случаев снижения зарегистрировано не было ($p < 0,01$) (рис. 5).

На момент визита 1 нормальный уровень общего холестерина был зарегистрирован у 41 (40,59%) пациента, повышение показателя относительно референсных значений – у 60 (59,41%) пациентов, случаев снижения зарегистрировано не было. К визиту 2 доля пациентов с нормальным уровнем общего хо-

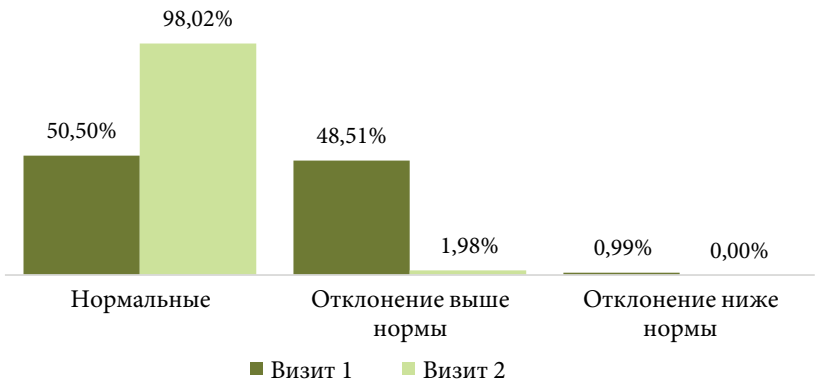


Рис. 1. Динамика активности АЛТ

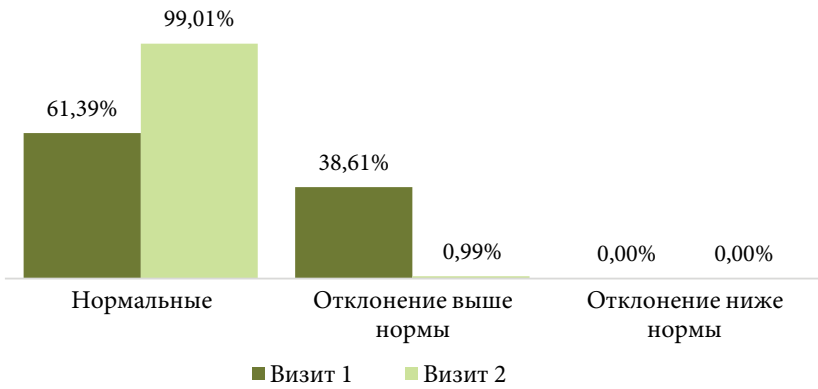


Рис. 2. Динамика активности АСТ

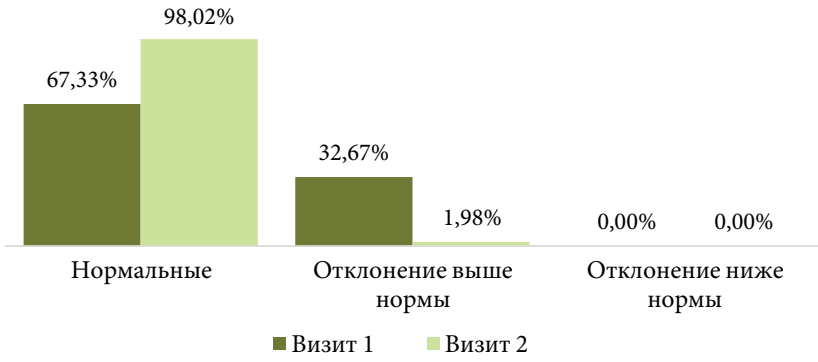


Рис. 3. Динамика активности ЩФ

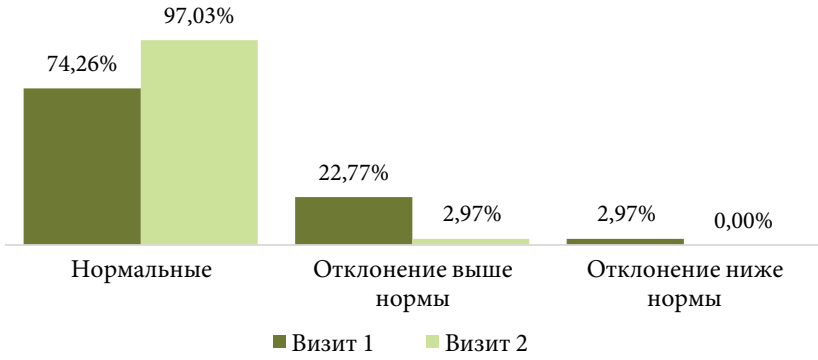


Рис. 4. Динамика активности ГГТ

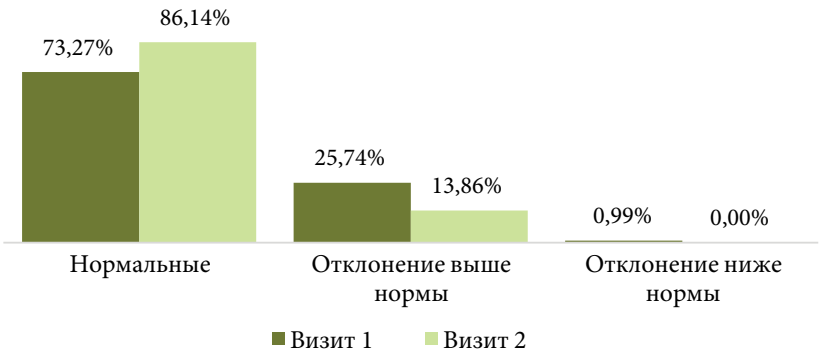


Рис. 5. Динамика уровня общего билирубина

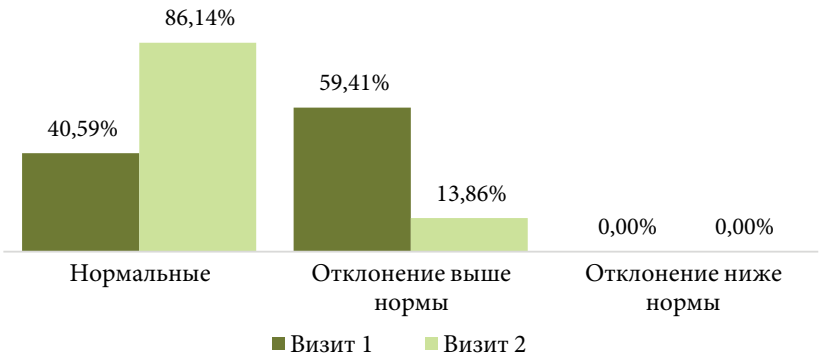


Рис. 6. Динамика уровня общего холестерина

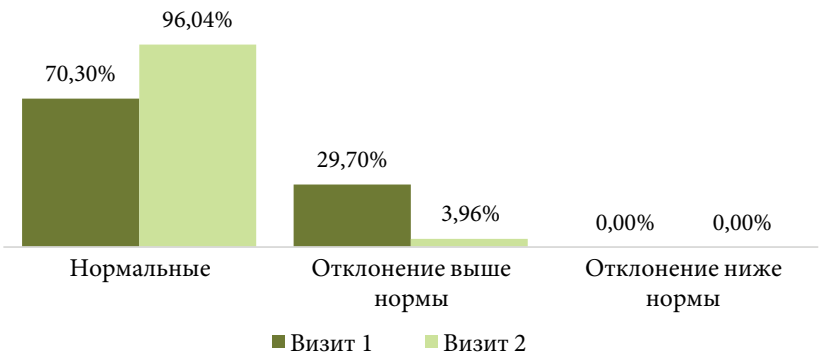


Рис. 7. Динамика уровня триглицеридов

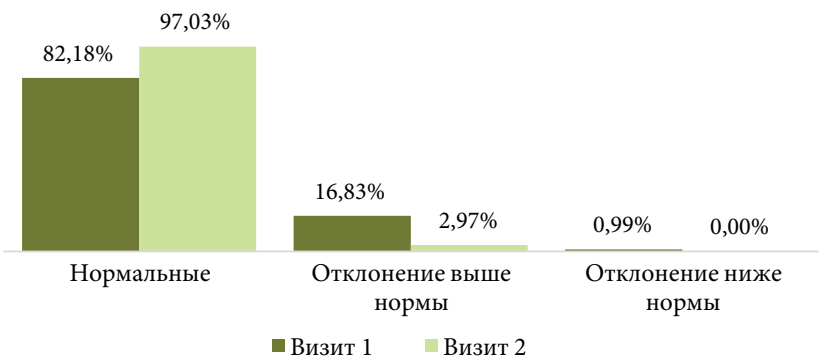


Рис. 8. Динамика уровня глюкозы

лестерина увеличилась до 87 (86,14%), тогда как повышение показателя сохранялось у 14 (13,86%) пациентов, случаев снижения также не зарегистрировано ($p < 0,01$) (рис. 6).

На момент визита 1 нормальный уровень триглицеридов был зарегистрирован у 71 (70,30%) пациента, повышение показателя относительно референсных значений – у 30 (29,70%) пациентов, случаев снижения зарегистрировано не было. К визиту 2 доля пациентов с нормальным уровнем триглицеридов увеличилась до 97 (96,04%), тогда как повышение показателя сохранялось лишь у 4 (3,96%) пациентов, случаев снижения также не зарегистрировано ($p < 0,01$) (рис. 7).

На момент визита 1 нормальный уровень глюкозы был зарегистрирован у 83 (82,18%) пациентов, повышение показателя относительно референсных значений – у 17 (16,83%), снижение – у 1 (0,99%) пациента. К визиту 2 доля пациентов с нормальным уровнем глюкозы увеличилась до 98 (97,03%), тогда как повышение показателя сохранялось лишь у 3 (2,97%) пациентов, случаев снижения зарегистрировано не было ($p < 0,01$) (рис. 8).

Динамика инструментальных показателей

Средний базальный объем желчного пузыря составил 56,23 ± 22,54 мл у 34 пациентов на визите 1 и 62,45 ± 22,48 мл у 50 пациентов на визите 2. Статистически значимых различий среднего базального объема желчного пузыря между визитами не выявлено ($p = 0,19$).

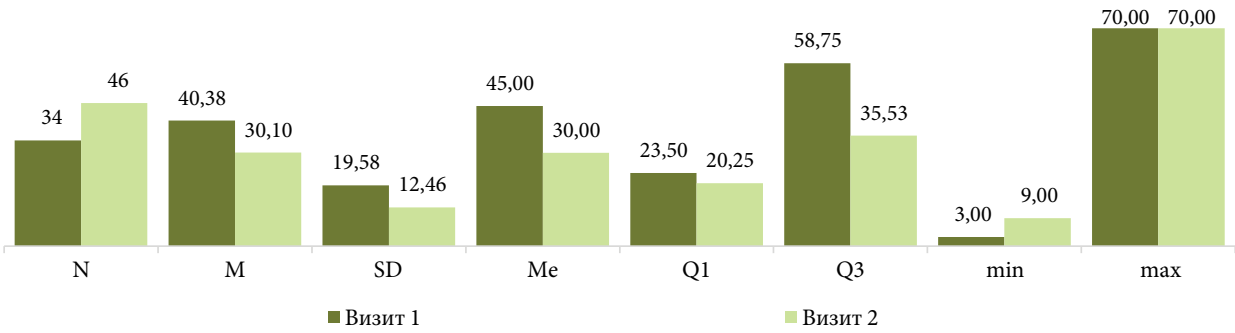
Средний объем ЖП после желчегонного завтрака составил 40,38 ± 19,58 мл у 34 пациентов на визите 1 и 30,10 ± 12,46 мл у 46 пациентов на визите 2. Различия между визитами были статистически значимыми ($p < 0,01$) (рис. 9).

Средняя степень максимального сокращения ЖП составила 29,35 ± 15,56% у 40 пациентов на визите 1 и 57,78 ± 18,24% у 40 пациентов на визите 2 ($p < 0,01$) (рис. 10).

Таким образом, по данным УЗИ ОБП, средний базальный объем ЖП увеличился с 56,23 ± 22,54 до 62,45 ± 22,48 мл, однако эти изменения не достигли статистической значимости ($p = 0,19$). В то же время средний объем ЖП после желчегонного завтрака статистически значимо уменьшился с 40,38 ± 19,58 до 30,10 ± 12,46 мл ($p < 0,01$), а степень максимального сокращения ЖП статистически значимо увеличилась с 29,35 ± 15,56 до 57,78 ± 18,24% ($p < 0,01$).

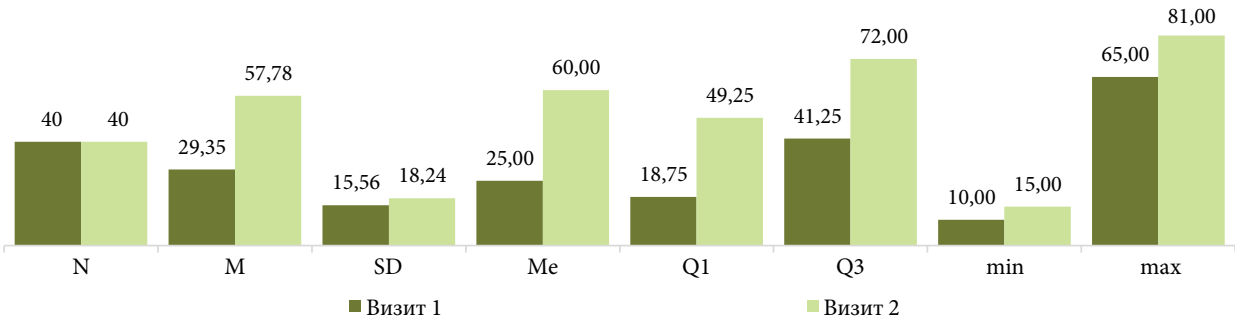
Средний диаметр холедоха составил 4,00 ± 1,54 мм у 50 пациентов на визите 1 и 3,65 ± 1,59 мм у 57 пациентов на визите 2. Несмотря на тенденцию к уменьшению среднего диаметра холедоха, различия между визитами не достигли статистической значимости ($p = 0,15$) (рис. 11).

Средняя толщина стенки ЖП составила 3,20 ± 1,00 мм у 59 пациентов на визите 1 и 2,61 ± 1,13 мм у 67 пациентов на визите 2. Выявлено статистически значимое уменьшение средней толщины стенки желчного пузыря между визитами ($p < 0,01$).



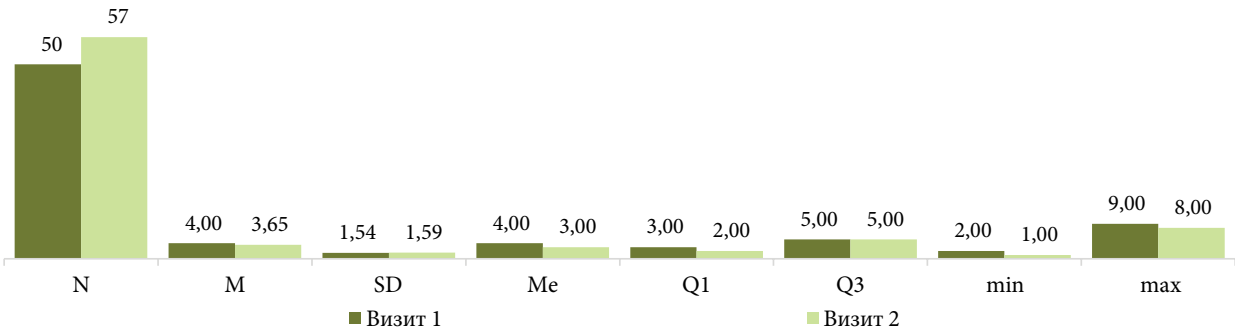
Примечание. N – количество наблюдений; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q3 – третий квартиль (75-й процентиль); Min/max – минимальное/максимальное значения.

Рис. 9. Динамика среднего объема ЖП (мл) после желчегонного завтрака по данным УЗИ ОБП



Примечание. N – количество наблюдений; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q3 – третий квартиль (75-й процентиль); Min/max – минимальное/максимальное значения.

Рис. 10. Динамика максимального сокращения ЖП (%) по данным УЗИ ОБП



Примечание. N – количество наблюдений; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q3 – третий квартиль (75-й процентиль); Min/max – минимальное/максимальное значения.

Рис. 11. Динамика изменения среднего диаметра холедоха по данным УЗИ ОБП

По данным УЗИ ОБП, гомогенность содержимого ЖП отмечалась у 31 (30,69%) пациента на визите 1 и у 51 (50,50%) пациента на визите 2. Частота выявления билиарного сладжа снизилась с 57 (56,44%) случаев на визите 1 до 25 (24,75%) на визите 2, микролитов – с 5 (4,95%) случаев на визите 1 до 0 на визите 2, тогда как частота выявления смешанного состава содержимого увеличилась с 8 (7,92%) случаев на визите 1 до 25 (24,75%) случаев на визите 2 ($p < 0,01$) (табл. 1).

Признаки стеатоза печени, по данным УЗИ ОБП, были выявлены у 67 (66,34%) пациентов на визите 1 и у 54 (53,47%) пациентов на визите 2. Частота выявления признаков стеатоза печени статистически значимо снизилась между визитами ($p < 0,01$).

Динамика жалоб пациентов представлена на рис. 12. Различия между визитами 1 и 2 были статистически значимыми ($p < 0,01$).

Структура жалоб и клинических проявлений представлена в табл. 2. Различия по всем параметрам были статистически значимыми ($p < 0,01$).

Оценку интенсивности билиарной боли по ВАШ проводили только у пациентов с персистирующей болью (табл. 3). В связи со значительным уменьшением числа пациентов, предъявлявших данную жалобу, на визите 2 оценка ВАШ была выполнена

Таблица 1. Выявление сладжа и микролитов при УЗИ ОБП, динамика по визитам

Гомогенность содержимого желчного пузыря	Нормальная (по данным УЗИ ОБП)		Патологическая						Всего	
			сладж		микролиты		смешанный состав			
На визите 1	31	30,69%	57	56,44%	5	4,95%	8	7,92%	101	100,0%
На визите 2	51	50,50%	25	24,75%	0	0,00%	25	24,75%	101	100,0%

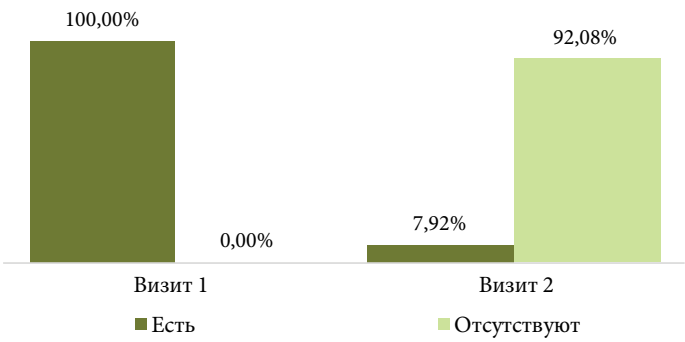


Рис. 12. Динамика клинических проявлений болезни (суммарно, баллы) по визитам

Таблица 2. Структура жалоб и клинических проявлений в динамике по визитам (суммарно)

Жалобы	Визит 1		Визит 2		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Билиарная боль	93	17,03	10	18,18	< 0,01
Вздутие живота	80	14,65	16	29,09	< 0,01
Горечь во рту	72	13,19	5	9,09	< 0,01
Пальпаторная болезненность в правом подреберье	67	12,27	2	3,64	< 0,01
Боль в эпигастрии	66	12,09	5	9,09	< 0,01
Тошнота	53	9,71	4	7,27	< 0,01
Запор	44	8,06	3	5,45	< 0,01
Пальпаторная болезненность по ходу кишечника	40	7,33	3	5,45	< 0,01
Диарея	31	5,68	7	12,73	< 0,01
Общий итог (суммарно)	546	**100,00**	55	**100,00**	

Примечание. Один пациент мог предъявлять несколько жалоб одновременно. Проценты рассчитаны от общего количества зарегистрированных жалоб на соответствующем визите.

Таблица 3. Интенсивность боли билиарного типа по визитам

Интенсивность	Не нарушена физическая и умственная активность, не требуется прием лекарств		Не нарушена существенно дневная активность больного, но требуется прием лекарств в порядке самопомощи		Требуется прекращение выполнения обычной деятельности, приема лекарств и обращение к врачу	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Визит 1	31	33,33	52	55,91	10	10,75
Визит 2	7	70,00	3	30,00	0	0,00

только у 10 пациентов (против 93 на визите 1), что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Средний балл по ВАШ при оценке билиарной боли составил 4,66 ± 1,59 у 93 пациентов на визите 1 и 2,90 ± 1,20 у 10 пациентов на визите 2. Несмотря на снижение средней интенсивности боли, различия между визитами не достигли статистической значимости (p = 0,08).

Оценку интенсивности боли в эпигастрии по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) проводили только у пациентов с сохраняющейся болью в эпигастрии. В связи со значительным уменьшением числа пациентов, предъявлявших данную жалобу, на визите 2 оценка ВАШ была выполнена только у пяти человек (против 66 на визите 1), что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Для оценки статистической значимости различий средних значений между визитами использовали t-критерий Стьюдента.

Средняя интенсивность боли в эпигастрии (средний балл по ВАШ) составила 4,45 ± 1,44 балла у 66 пациентов на визите 1 и 2,80 ± 0,84 балла у пяти пациентов на визите 2. По сравнению с визитом 1 отмечалось статистически значимое снижение средней интенсивности боли в эпигастрии (среднего балла по ВАШ) (p < 0,01).

На визите 1 у большинства пациентов горечь во рту возникала: часто, но не ежедневно – у 43 (59,72%), реже двух раз в неделю данный симптом отмечался у 24 (33,33%) пациентов, тогда как ежедневное возникновение горечи во рту зарегистрировано у 5 (6,94%) человек. На визите 2 у всех 5 (100,00%) пациентов, кто жаловался на горечь во рту, симптом возникал реже двух раз в неделю. Случаев частого и ежедневного возникновения симптома не зарегистрировано, при этом статистически значимых различий не выявлено (p = 0,25).

На визите 1 у большинства пациентов тошнота возникала: реже двух раз в неделю – у 35 (66,04%) пациентов, частое, но не ежедневное возникновение симптома отмечалось у 17 (32,08%) пациентов, тогда как ежедневно тошнота возникала у 1 (1,89%) пациента. На визите 2 у всех 4 (100,00%) пациентов тошнота возникала реже двух раз в неделю. Случаев частого (но не ежедневного) и ежедневного возникновения симптома зарегистрировано не было. Несмотря на различия в частоте возникновения тошноты между визитами, статистически значимых различий не выявлено (p = 0,50).

Сопутствующая терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта проводилась 58 (57,43%) пациентам и была представлена спазмолитиками – 47 (37,30%) пациентов, ферментными препаратами – 41 (32,54%) пациент, ингибиторами протонной помпы – 38 (30,16%) пациентов. Один пациент мог одновременно получать препараты нескольких фармакологических групп. Сопутствующая терапия других заболеваний была назначена 35 (34,65%) пациентам. Из них гипотензивные средства получали 32 (39,51%) пациента, диуретиче-

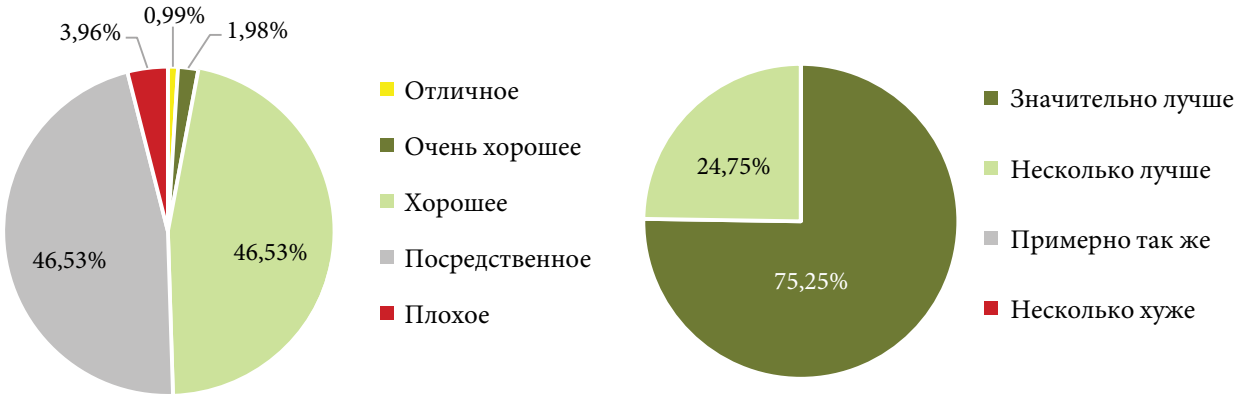


Рис. 13. Динамика самочувствия по оценке пациента

ки – 15 (18,51%), нестероидные противовоспалительные препараты – 15 (18,51%), кардиотропные препараты – 13 (16,05%), гормоны – 4 (4,94%), антибиотики – 2 (2,47%) пациента.

На визите 1 большинство пациентов оценивали состояние своего здоровья и самочувствие как хорошее – 47 (46,53%) человек, посредственное – 47 (46,53%) человек, считали свое состояние отличным – 1 (0,99%) пациент, очень хорошим – 2 (1,98%), плохим – 4 (3,96%) пациента.

На визите 2, по сравнению с состоянием 28 дней назад, 76 (75,25%) пациентов отметили значительное улучшение самочувствия, а 25 (24,75%) – некоторое улучшение. Пациентов, не отметивших изменений или указавших на ухудшение состояния, зарегистрировано не было. По результатам корреляционного анализа по Спирмену, между оценками самочувствия на визитах выявлена статистически значимая, однако очень слабая обратная связь (коэффициент корреляции составил -0,219; p = 0,03) (рис. 13).

На визите 2, по оценке лечащего врача, улучшение отмечалось у 81 (80,2%) пациента, ремиссия – у 20 (19,8%) пациентов. Случаев отсутствия эффекта терапии и рецидива зарегистрировано не было. По результатам корреляционного анализа по методу Спирмена между оценкой лечащим врачом клинического эффекта терапии и оценкой самочувствия пациентом на визите 2 выявлена статистически значимая слабая прямая связь (коэффициент корреляции составил 0,29; p < 0,01) (рис. 14).

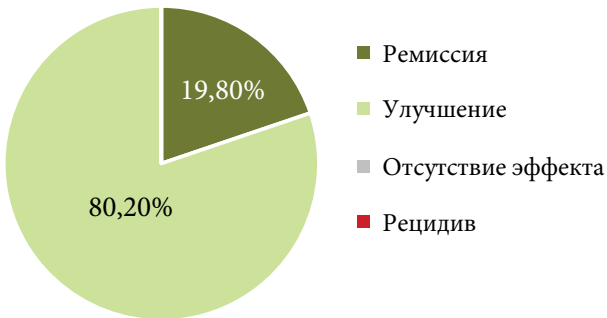
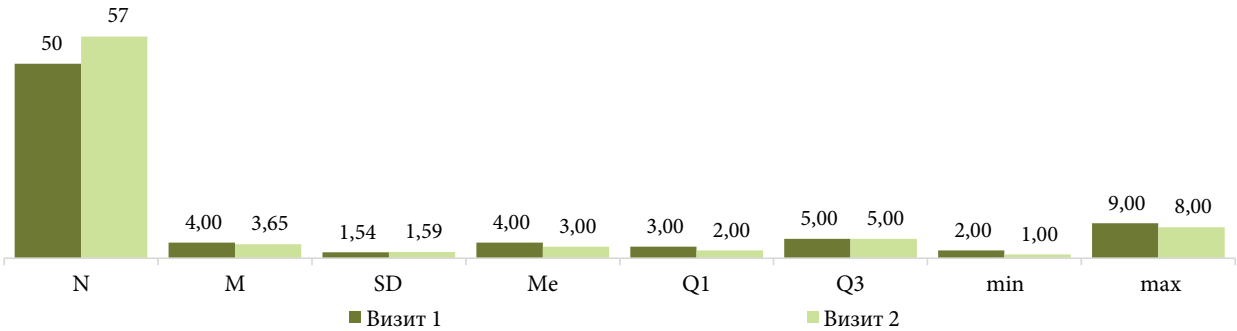


Рис. 14. Динамика оценки лечащим врачом клинического эффекта терапии

Средний балл ситуативной тревожности на визите 1 составил 37,80 ± 6,80 балла (95% ДИ 36,46–39,14), медиана – 37,00 балла (Q1–Q3 34,00–42,00), минимальное и максимальное значения – 22,00 и 60,00 балла соответственно. На визите 2 средний балл составил 38,30 ± 6,81 балла (95% ДИ 36,95–39,64), медиана – 39,00 балла (Q1–Q3 33,00–42,00), минимальное и максимальное значения – 20,00 и 53,00 балла соответственно. Статистически значимых различий



Примечание. N – количество наблюдений; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q3 – третий квартиль (75-й процентиль); Min/max – минимальное/максимальное значения.

Рис. 15. Динамика среднего балла оценки психоэмоционального состояния уровня тревожности (шкала личностной тревожности)

между показателями ситуативной тревожности на визитах 1 и 2 не выявлено (p = 0,54).
Средний балл личностной тревожности на визите 1 составил 41,64 ± 9,60 балла (95% ДИ 39,74–43,54), медиана – 40,00 балла (Q1–Q3 34,00–46,00), минимальное и максимальное значения – 21,00 и 74,00 балла соответственно. На визите 2 средний балл личностной тревожности снизился до 38,90 ± 5,95 балла (95% ДИ 37,73–40,07), медиана составила 38,00 балла (Q1–Q3 35,00–44,00), минимальное и максимальное значения – 20,00 и 52,00 балла соответственно. Снижение среднего уровня личностной тревожности между визитами было статистически значимым (p < 0,01) (рис. 15).

Безопасность препарата Дипана®

Нежелательные реакции на визите 2 были зарегистрированы у только у 4 (3,96%) пациентов: диарея – у двух, аллергическая реакция в форме крапивницы – у одного, тошнота – у одного больного. Причинно-следственная связь между приемом препарата и возникновением НР представляется сомнительной. Серьезные НР в ходе исследования не зарегистрированы.

Обсуждение

Оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата Дипана® была проведена у пациентов с полным объемом данных наблюдения (n = 101). Полученные результаты позволяют комплексно оценить клинические эффекты терапии, а также профиль безопасности и переносимости препарата Дипана® в условиях реальной клинической практики. В исследование были включены лица трудоспособного возраста – от 18 до 60 лет; полученная возрастная характеристика исследуемой популяции соответствует эпидемиологическим особенностям, свойственным ДЖП. Отклонение распределения возраста от нормального, вероятно, обусловлено преобладанием в исследуемой выборке пациентов среднего возраста.
В ходе терапии наблюдалась отчетливая положительная динамика основных биохимических показателей функции печени. К визиту 2 доля пациентов с нормальными значениями активности АЛТ увеличилась с 50,50 до 98,02%, АСТ – с 61,39 до 99,01%, ЩФ – с 67,33 до 98,02%, ГГТ – с 74,26 до 97,03%, общего билирубина – с 73,27 до 86,14%. Одновременно существенно сократилась доля пациентов с повышенными значениями указанных показателей. Выявленные изменения были статистически значимыми (p < 0,01). Можно предположить, что в большинстве случаев повышение активности печеночных ферментов было обусловлено метаболически ассоциированным стеатогепатитом. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии препарата Дипана® на процессы цитолиза и холестаза.
Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении показателей липидного и углеводного обменов, тесно связанными со стеатогепатитом. К визиту 2 доля пациентов с нормальным уровнем общего холестерина увеличилась с 40,59 до 86,14%, триглицеридов – с 70,30 до 96,04%, глюкозы – с 82,18 до 97,03%. Одновременно статистически значимо уменьшилось число пациентов с повышенными показателями.
Дополнительным свидетельством влияния препарата Дипана® на состояние печени может служить достоверная положительная динамика ультразвуковых признаков стеатоза печени – снижение частоты выявления с 66,34 до 53,47% (p < 0,01).
О восстановлении моторной функции ЖП свидетельствуют результаты УЗИ ОБП: средний объем ЖП после желчегонного завтрака статистически значимо уменьшился с 40,38 ± 19,58 до 30,10 ± 12,46 мл, а степень его максимального сокращения увеличилась с 29,35 ± 15,56 до 57,78 ± 18,24%. Одновременно констатировано уменьшение толщины стенки ЖП с 3,20 ± 1,00 до 2,61 ± 1,13 мм. Это сопровождалось значимым уменьшением частоты выявления билиарного сладжа (с 56,44 до 24,75%) и полным исчезновением микролитов к окончанию наблюдения, также зафиксировано увеличение доли пациентов с гомогенным содержимым ЖП с 30,69 до 50,50%.
У пациентов с сохраняющейся билиарной болью на визите 2 отмечена тенденция к уменьшению как интенсивности боли, так и частоты возникновения болевых эпизодов. При этом ежедневные эпизоды боли после курса терапии не регистрировались, а у 90% боль возникала реже двух раз в неделю. У большинства пациентов боль не нарушала физическую и умственную активность и не требовала приема лекарственных препаратов.
Клинический эффект проявлялся благоприятной субъективной оценкой пациентами динамики своего здоровья и самочувствия. Через 28 дней терапии (визит 2) все больные отметили улучшение самочувствия, из них 75,25% – значительное. Выявленная слабая отрицательная корреляция между показателями самочувствия, зарегистрированными на визитах 1 и 2, обусловлена различным направлением используемых шкал. На визите 1 более высокие значения соответствовали менее благоприятной субъективной оценке состояния здоровья, тогда как на визите 2 более высокие значения отражали большую степень улучшения самочувствия по сравнению с исходным уровнем.
По оценке лечащих врачей, терапия препаратом Дипана® сопровождалась выраженным клиническим эффектом. На визите 2 улучшение было зарегистрировано у 80,2%, ремиссия – у 19,8% пациентов. Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о том, что субъективная оценка результатов лечения лишь частично определяется клиническим эффектом терапии. Это объясняется тем, что лечащий врач оценивает эффективность лечения по динамике клинических, лабораторных и инструментальных проявлений болезни, тогда как субъективная оцен-

ка пациента зависит также от общего самочувствия, психоэмоционального состояния, индивидуальных ожиданий от лечения и влияния заболевания на повседневную активность. Таким образом, полученные результаты подтверждают целесообразность комплексной оценки терапии, включающей как врачебную оценку клинического эффекта, так и субъективную оценку состояния самим пациентом.

Изучение психоэмоционального состояния пациентов показало различную динамику ситуативной и личностной тревожности в процессе терапии. При количественной оценке по шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина средний уровень ситуативной тревожности в течение периода наблюдения статистически значимо не изменился. Это объясняется тем, что ситуативная тревожность отражает эмоциональную реакцию на текущие жизненные обстоятельства и в большей степени определяется внешними факторами, чем течением заболевания.

В отличие от ситуативной тревожности, средний уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина статистически значимо снизился с 41,64 ± 9,60 до 38,90 ± 5,95 балла. Полученные изменения могут свидетельствовать о снижении выраженности тревожных переживаний и более благоприятном восприятии пациентами собственного состояния в процессе лечения.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о патогенезе ДЖП, согласно которым психоэмоциональные факторы играют существенную роль в развитии и поддержании заболевания. Взаимосвязь между эмоциональным состоянием и клиническими проявлениями носит двусторонний характер: психоэмоциональное напряжение способно усиливать симптомы заболевания, тогда как уменьшение клинической симптоматики может сопровождаться улучшением психоэмоционального состояния пациентов. Вместе с тем отсутствие статистически значимых изменений уровня ситуативной тревожности свидетельствует о том, что эмоциональная реакция на текущую ситуацию определяется не только течением заболевания, но и воздействием внешних стрессовых факторов и индивидуальными психологическими особенностями пациентов. Это подтверждает целесообразность комплексной оценки эффективности терапии, включающей не только клинические показатели, но и психоэмоциональный статус.

Терапия препаратом Дипана® характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. НР легкой степени выраженности были зарегистрированы менее чем у 4% пациентов и не повлияли на ход терапии. Это подтверждает благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость препарата в условиях реальной клинической практики.

Заключение

Результаты наблюдательного исследования свидетельствуют о клинической эффективности, благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости препарата Дипана® у пациентов с ДЖП гипомоторного типа. На фоне терапии отмечались уменьшение выраженности основных клинических проявлений заболевания, улучшение моторно-эвакуаторной функции ЖП, положительная динамика биохимических показателей функции печени, показателей холестаза, липидного и углеводного обменов, а также улучшение субъективной оценки состояния здоровья пациентами и положительная врачебная оценка результатов лечения.

Дополнительно установлено статистически значимое снижение уровня личностной тревожности при отсутствии значимых изменений ситуативной тревожности, что соответствует современным представлениям о роли психоэмоциональных факторов в течении функциональных расстройств ЖП и подчеркивает целесообразность комплексной оценки эффективности лечения, включающей как клинические, так и психоэмоциональные показатели.

Литература

1. Elmunzer B.J., Winslow E., De Giorgio R., et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Gastroenterology. 2026; 170: 1303–1317.
2. Буеверов А.О. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Краткое руководство для практикующих врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. ООО «Прима Принт», 2025.
3. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). Hepatology. 1988; 8 (4): 904–906.
4. Preston J.F., Diggs B.S., Dolan J.P., et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. Am. J. Surg. 2015; 209: 799–803.
5. Лоранская И.Д., Панина Н.А., Кукушкин М.Л. Дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу: взаимосвязь клинической симптоматики и психовегетативного статуса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Клиническая медицина. 2011; 4: 16–20.
6. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С. и др. Эффективность препарата Дипана при функциональных заболеваниях билиарной системы. Фарматека. 2009; 2 (176): 76–79.
7. Приходько В.А., Оковитый С.В. Поликомпонентный растительный препарат Дипана® в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Consilium Medicum. 2024; 26 (5): 309–316.

8. Ших Е.В., Хайтович Е.Д., Цветков Д.Н. Экстракты лекарственных растений в гепатопротекции: антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты. Терапевтический архив. 2024; 96 (8): 836–845.
9. Общая характеристика лекарственного препарата Дипана® ЛП № (000393) РГ-RU от 01.10.2024.
10. Ramesh V., Hari R., Pandian S., Arumugam G. Antioxidant activity of combined ethanolic extract of Eclipta alba and Piper longum Linn. J. Complement Integr. Med. 2011; 8 (1): 1–13.
11. Dhingra D., Goyal P.K. Evidences for the involvement of monoaminergic and GABAergic systems in antidepressant-like activity of Tinospora cordifolia in mice. Indian J. Pharm. Sci. 2008; 70 (6): 761–767.
12. Fatahinezhad N., Lorigooini Z., Arabi M., et al. Effects of hyssopus officinalis hydroalcoholic extract on pentylenetetrazol-induced convulsive seizures in rat. Neurochemical Research. 2022; 47 (12): 3792–3804.
13. Takeda H., Sadakane C., Hattori T., et al. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. Gastroenterology. 2008; 134 (7): 2004–2013.
14. Abdel-Aziz H., Nahrstedt A., Petereit F., et al. 5-HT3 receptor blocking activity of arylalkanes isolated from the rhizome of Zingiber officinale. Planta Med. 2005; 71(7): 609–616.
15. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS), Numeric Rating Scale for Pain (NRS), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care & Research. 2011; 63 (11): S240–S252.
16. Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б., Сванадзе А.М., Крылова Н.С. Возможности ультразвукового метода исследования билиарного тракта в диагностике билиарной дисфункции. Леч. дело. 2019; 4: 82–87.
17. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте. Вопросы психологии. 1978; 6: 94–106.

Results of an Observational Trial on the Efficacy and Safety of Dipana® Preparation in Patients with Hypomotor Gallbladder Dysfunction in the Real Clinical Practice

A.O. Bueverov, PhD, Prof.[1], I.V. Tikhonovskaya, PhD[2], P.E. Rymgailo[3]

[1] *Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow*
[2] *Russian Public Organization of Disabled "Human Health" (Zdorovye Cheloveka), Department of Clinical Research and Post-Marketing Monitoring, Moscow*
[3] *"Sentiss Rus" LLC, Moscow*

Contact person: Alexey O. Bueverov, bcl72@yandex.ru

Despite the wide range of medical preparations available for gallbladder dysfunction (GBD), pharmacological treatment options are often limited by poor tolerability of certain drugs, as well as by variability and inconsistency of therapeutic response. The aim of this study was to evaluate therapeutic efficacy, safety, and tolerability of herbal preparation Dipana® in patients with hypomotor GBD. 101 male and female patients, aged 18–60, with hypomotor GBD were enrolled in the trial in February – June, 2026. One tablet of Dipana® preparation was taken orally three times a day for four weeks. During the treatment, patients' complaints, their psycho-emotional state, severity of biliary pain (assessed by VAS scale) and biochemical blood parameters were analyzed. In 28 days after therapy beginning (Visit 2), all patients reported an improved well-being, with 75.25% stating a significant improvement. The mean level of trait anxiety, measured by Spielberger – Hanin scale, decreased statistically significantly from 41.64 ± 9.60 to 38.90 ± 5.95 points. During the therapy, proportion of patients with normal levels of alanine aminotransferase increased from 50.50% to 98.02%; with normal aspartate aminotransferase – from 61.39% to 99.01%; with normal alkaline phosphatase – from 67.33% to 98.02%; with normal gamma-glutamyl transpeptidase – from 74.26% to 97.03%; and with normal total bilirubin from 73.27% to 86.14% ($p < 0.01$). Concurrently, decrease in serum levels of total cholesterol, triglycerides, and glucose was observed too ($p < 0.01$). Mean gallbladder (GB) volume following the choleretic breakfast decreased statistically significantly from 40.38 ± 19.58 to 30.10 ± 12.46 mL, while the degree of maximal contraction increased from 29.35 ± 15.56% to 57.78 ± 18.24%. At the same time, GB wall thickness reduced from 3.20 ± 1.00 to 2.61 ± 1.13 mm. There was also less frequent detection of biliary sludge (from 56.44% to 24.75%; $p < 0.01$). Mild adverse reactions were recorded in less than 4% of patients and did not affect the course of therapy. Thus, Dipana® therapy resulted in reduced severity of main clinical manifestations, improved gallbladder motor-evacuation function, and favorable changes in biochemical markers of liver function, cholestasis, lipid and carbohydrate metabolism. In addition, patients reported of improved subjective state; physicians also positively evaluated therapy outcomes.

Keywords: *gallbladder dysfunction, clinical manifestations, ultrasound examination, biochemical markers, treatment*

Дипана®

10 растительных компонентов
для здоровья и печени,
и желчного пузыря[1]



ДИПАНА® – ЖЕЛЧНЫЙ РАД, ПЕЧЕНЬ БЛАГОДАРНА!

- Гепатопротекторное и желчегонное действие[1]
- Улучшает пищеварение и моторику ЖКТ, уменьшая диспепсические расстройства[1]
- Способствует регенерации клеток печени[1]
- Обладает антиоксидантной активностью и улучшает общее самочувствие[1]
- Активизирует детоксикационную функцию печени[1]
- Обладает иммуномодулирующей активностью[1]

Реклама. ООО «Сентисс Рус», www.Sentiss.ru
1. Листок-вкладыш — информация для пациента Дипана®. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

05–26-RUS-004-GASTRO

Российский университет медицины, Москва

Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите: обзор систематических обзоров и метаанализов

С.В. Лямина, д.м.н., М.К. Девкота, А.В. Заборовский, д.м.н., проф., И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Лямина, svlvs@mail.ru

Для цитирования: Лямина С.В., Девкота М.К., Заборовский А.В., Маев И.В. Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите: обзор систематических обзоров и метаанализов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 42–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-42-51

Цель *– систематизировать и критически оценить совокупность доказательств из опубликованных систематических обзоров, метаанализов, проспективных когортных исследований и ключевых первичных работ о прогноз-определяющих маркерах эффективности базисной терапии первой линии (препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные глюкокортикостероиды (ГКС) и тиопурины) при язвенном колите (ЯК), включая метаболомные, микробиомные, фармакогенетические и клинико-лабораторно-эндоскопические предикторы ответа.*

Материал и методы. *Выполнен обзор систематических обзоров и метаанализов (umbrella review) согласно рекомендациям JBI и PRIOR; поиск проведен в базах данных PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CDSR, Web of Science, Scopus, PROSPERO за период 2015–2026 гг. Методологическое качество включенных обзоров оценивали по результатам анализа методологического качества включенных обзоров (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, AMSTAR-2), достоверность совокупных доказательств – с использованием системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE), рассчитывали также степень перекрывания первичных исследований.*

Результаты. *Синтез данных показывает, что наиболее доказательным предиктивным блоком при базисной терапии первой линии является фармакогенетика тиопуринов: варианты гена тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT) и нуклеозиддифосфат-связанной гидролазы 15 (NUDT15) устойчиво ассоциированы с риском тяжелой миелосупрессии (отношение шансов (ОШ) серьезных нежелательных явлений для NUDT15 – до 11,4), а генотип-ориентированное дозирование снижает гематологическую токсичность. Микробная инактивация 5-АСК кишечными бактериями является ключевым фактором, определяющим неэффективность данного фармакологического подхода; исходный микробиомный профиль слабо предсказывает ответ на терапию ГКС в общей когорте, но информативен у биологически наивных пациентов. Фекальный кальпротектин (ФК), С-реактивный белок (СРБ), альбумин и стандартизованный эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS) – наиболее изученные клинико-лабораторные предикторы рефрактерности к ГКС и потребности в колэктомии при тяжелом ЯК (площадь под ROC-кривой (AUC) – до 0,82). Фекальный бутират является независимым предиктором заживления слизистой оболочки (AUC 0,847; до 0,896 в комбинации с СРБ и приемом ГКС).*

Заключение. *Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при ЯК носят разноуровневый характер и обладают различной степенью доказательной зрелости: от высокой (фармакогенетика тиопуринов, ФК) до низкой (метаболомные/микробиомные предикторы ответа на 5-АСК и ГКС). Интегративный обзор второго уровня (umbrella review), объединяющий все категории предикторов первой линии при ЯК, ранее не публиковался; имеющиеся данные обосновывают приоритеты для проспективной мультицентровой валидации и разработки клинически применимых стратификационных моделей.*

Основные положения

- *Прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины) при язвенном колите систематизированы впервые в формате обзора систематических обзоров и метаанализов;*
- *Фармакогенетика тиопуринов (TPMT, NUDT15) – наиболее доказательный предиктивный блок биомаркеров: генотип-ориентированное дозирование снижает риск тяжелой миелосупрессии;*
- *Микробная инактивация 5-АСК ацетилтрансферазами кишечной микробиоты предсказывает неудачу терапии месалазином; исходный микробиом ограниченно предсказывает ответ на ГКС;*
- *Фекальный кальпротектин, СРБ, альбумин и индекс UCEIS – ключевые клинико-лабораторные предикторы рефрактерности к стероидам и потребности в колэктомии при тяжелом ЯК; фекальный бутират предсказывает заживление слизистой оболочки;*
- *Интегративный обзор обзоров всех категорий предикторов первой линии при ЯК ранее не проводился, что обосновывает приоритеты для проспективной валидации и персонализации лечения.*

Ключевые слова: *язвенный колит, базисная терапия первой линии, 5-аминосалициловая кислота, месалазин, глюкокортикостероиды, тиопурины, азатиоприн, TPMT, NUDT15, фекальный кальпротектин, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, фармакогенетика, кишечный микробиом, предиктор ответа, персонализированная медицина*

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки из группы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Несмотря на расширение арсенала биологической и таргетной терапии, базисная терапия первой линии сохраняет ключевое значение в индукции и поддержании ремиссии при легком и среднетяжелом ЯК. К ней относят производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) (месалазин, сульфасалазин), системные глюкокортикостероиды (ГКС) для индукции ремиссии и тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин) как иммуномодуляторы для поддержания стероид-свободной ремиссии [1, 2].

Установлено, что ответ на каждый из классов базисной терапии существенно варьирует между пациентами: часть больных не достигает ремиссии на адекватных дозах 5-АСК, у 20–30% пациентов развивается стероид-рефрактерность или стероид-зависимость, а терапию тиопуринами ограничивает риск дозозависимой и идиосинкразической токсичности. Отсутствие надежных предтерапевтических маркеров, прогнозирующих эффективность и безопасность конкретного препарата первой линии, часто вынуждает клиницистов принимать решения эмпирически, что ведет к потере времени, прогрессированию болезни и неоправданной эскалации терапии [2].

Современная доказательная база описывает несколько категорий потенциальных предикторов эффективности базисной терапии первой линии при ЯК: 1) метаболомные маркеры – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК; ацетат, пропионат, бутират) и желчные кислоты (ЖК), отражающие функциональное состояние кишечной микробиоты [3–6]; 2) микробиомные сигнатуры – таксономический состав и функциональный потенциал микробиоты, в том числе ферменты, инактивирующие лекарственные средства [7–9]; 3) фармакогенетические маркеры – варианты генов TPMT и NUDT15 для тиопуринов и N-ацетилтрансфераз для 5-АСК [10–12]; 4) клинико-лабораторные и эндоскопические предикторы – фекальный кальпротектин (ФК), С-реактивный белок (СРБ), альбумин, стандартизованный эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS), гистологическая активность [13–16]. Биологическое обоснование метаболомных и микробиомных предикторов состоит в двунаправленной связи между кишечной микробиотой и эффективностью базисных препаратов: микробиота не только модулирует воспаление через КЦЖК и ЖК, но и непосредственно влияет на фармакокинетику препаратов – ацетилирует 5-АСК до неактивного N-ацетил-5-АСК [7] и снижает биодоступность 6-меркаптопурина через бактериальные ферменты [8].

За период 2015–2026 гг. опубликован ряд систематических обзоров и метаанализов, посвященных отдельным категориям предикторов: фармакогеномике тиопуринов [10, 11], микробиомным предикторам ответа на таргетную терапию [9, 17], диагностической точности ФК для прогнозирования рецидива [13, 14] и предикторам колэктомии при тяжелом ЯК [15]. Вместе с тем в проанализированных работах предикторы рассматриваются изолированно, по отдельным классам препаратов или исходов. Ни один из доступных в настоящее время синтезов не объединяет все категории прогноз-определяющих маркеров (метаболомные, микробиомные, фармакогенетические и клинико-лабораторно-эндоскопические) именно для базисной терапии первой линии при ЯК, в отличие от биологической и таргетной терапии, для которых уже накоплено значительное число данных. Этот пробел обосновывает целесообразность проведения обзора систематических обзоров (umbrella review) и метаанализов, синтезирующего доказательства второго порядка и позволяющего сопоставить зрелость и клиническую применимость разных предиктивных подходов.

Цель и задачи

Настоящий обзор посвящен систематизации и критической оценке доказательств систематических обзоров, метаанализов, проспективных когортных исследований и ключевых первичных работ о прогноз-определяющих маркерах эффективности базисной терапии первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины) при язвенном колите.

В ходе исследования проводили:

- систематизацию данных о метаболомных и микробиомных предикторах ответа на 5-АСК и ГКС при ЯК и оценку их доказательной зрелости;
- обобщение фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности тиопуринов: генов тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT) и нуклеозиддифосфат-связанной гидролазы 15 (NUDT15), 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН), а также предикторов ответа на 5-АСК (N-ацетилтрансферазы);
- оценку диагностических характеристик (AUC, чувствительность, специфичность, отношение шансов) клинико-лабораторных и эндоскопических предикторов – ФК, СРБ, альбумина сыворотки крови, UCEIS, гистологической активности – для прогнозирования стероид-рефрактерности, рецидива и колэктомии;
- анализ методологического качества включенных обзоров (AMSTAR-2) и достоверности доказательств (GRADE) по каждому предиктивному сигналу;
- разработку возможной концептуальной модели стратификации пациентов с ЯК по предтерапевтическому профилю предикторов первой линии;
- определение приоритетов для будущих первичных исследований.

Материал и методы

Настоящий обзор выполнен в формате umbrella review (обзор систематических обзоров и метаанализов) в соответствии с руководящими положениями JBI Manual for Evidence Synthesis (глава об overview of reviews) и рекомендациями PRIOR (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews). Для отчетности об отборе первичных и вторичных источников использована блок-схема PRISMA 2020 [18–21].

Протокол обзора был проспективно зарегистрирован в международном реестре PROSPERO до начала формального скрининга (регистрационный номер CRD420261434419).

Комплексный поиск проводили в базах данных MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Web of Science Core Collection, Scopus, PROSPERO за период с января 2015 г. по июнь 2026 г. без языковых ограничений. Поисковый запрос строился из четырех тематических блоков, объединенных оператором AND и включающих следующие термины:

- Блок 1 (заболевание): ulcerative colitis / inflammatory bowel disease / IBD.
- Блок 2 (вмешательство – первая линия): 5-aminosalicylic acid / mesalamine / mesalazine / sulfasalazine / corticosteroid / prednisolone / R thiopurine / azathioprine / 6-mercaptopurine.
- Блок 3 (предикторы): predictor / biomarker / short-chain fatty acids / butyrate / bile acids / microbiome / TPMT / NUDT15 / pharmacogenetics / calprotectin / UCEIS.
- Блок 4 (тип публикации): systematic review / meta-analysis / overview of reviews / cohort study.

Критерии отбора исследований сформулированы по схеме PICO и представлены в табл. 1.

Скрининг заголовков и аннотаций, а также полнотекстовый отбор выполняли два независимых рецензента; разногласия разрешались обсуждением или привлечением мнения третьего эксперта. Извлечение данных проводили по стандартизированной форме (библиографические характеристики, дизайн, популяция, класс препарата первой линии, тип предиктора, диагностические показатели, исходы). Методологическое качество включенных систематических обзоров оценивали по инструменту AMSTAR-2, достоверность совокупных доказательств – по системе GRADE [13]. Степень перекрывания первичных исследований между обзорами оценивали через показатель скорректированной площади перекрывания (corrected covered area, CCA).

С учетом прогнозируемой клинической и методологической гетерогенности включенных источников (различия популяций, классов препаратов, аналитических платформ и определений исходов) применяли преимущественно структурированный нарративный синтез с группировкой доказательств по четырем категориям предикторов. Количественные показатели (AUC, чувствительность, специфичность, отношения шансов (ОШ)) представлены

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследований (PICO)

Элемент	Критерий включения	Критерий исключения
Популяция (P)	Взрослые и/или дети с язвенным колитом (ЯК), получающие базисную терапию первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины)	Только болезнь Крона без отдельных данных по ЯК; только биологическая/таргетная терапия без первой линии; только животные модели
Вмешательство (I)	Базисная терапия первой линии: препараты 5-АСК (месалазин, сульфасалазин), системные ГКС, тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин)	Исключительно генно-инженерная биологическая или таргетная синтетическая терапия как предмет анализа предикторов
Предиктор/ сравнение (C)	Метаболомные (КЦЖК, ЖК), микробиомные, фармакогенетические (TPMT, NUDT15, NAT) или клинико-лабораторно-эндоскопические (ФК, СРБ, альбумин, UCEIS) маркеры	Исследования без оценки предиктивной ценности маркеров
Исход (O)	Ответ на терапию, клиническая/эндоскопическая/гистологическая ремиссия, рецидив, стероид-рефрактерность, потребность в колэктомии; диагностические показатели (AUC, чувствительность, специфичность, ОШ)	Исходы, не связанные с эффективностью/ безопасностью терапии первой линии
Тип исследования	Систематические обзоры, метаанализы, проспективные/ ретроспективные когорты, ключевые первичные работы (2015–2026)	Описания случаев, редакционные статьи, тезисы без полного текста

Примечание. ЯК – язвенный колит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота; ГКС – глюкокортикостероиды; AUC – площадь под ROC-кривой.

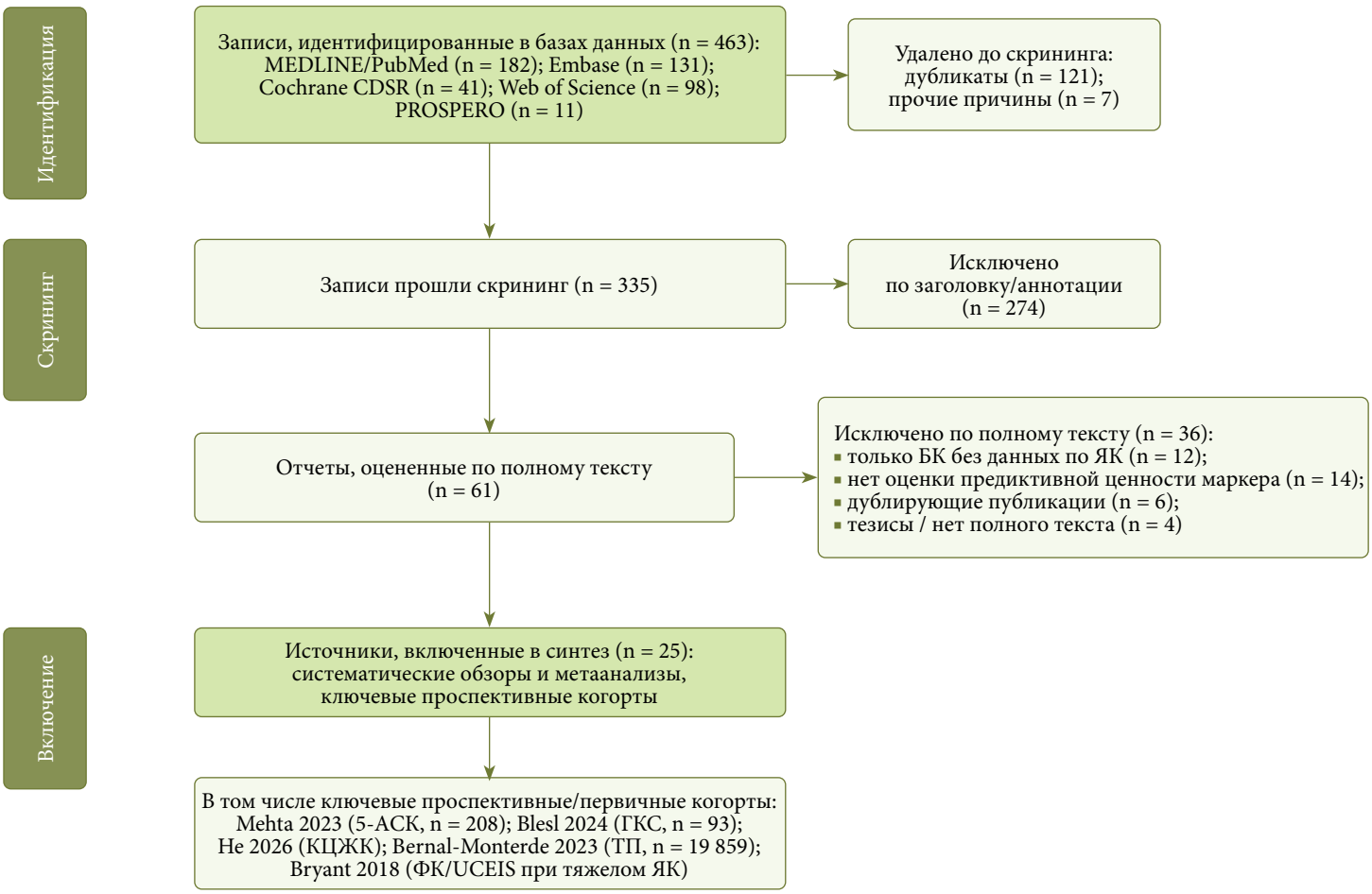


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований PRISMA 2020

в исходном виде – так, как они приведены в первоисточниках, без повторного метааналитического объединения. Общая схема отбора источников представлена на рис. 1.

Результаты

Представленный синтез данных сформирован на основе анализа доступных систематических обзоров, метаанализов и ключевых проспективных когортных

Таблица 2. Характеристика ключевых включенных источников по категориям предикторов

Категория предиктора	Ключевой источник	Журнал, год публикации	Дизайн / количество участников (n)
Метаболомные (КЦЖК – бутират)	B.-Q. He и соавт. [23]	Inflamm. Bowel. Dis., 2026	ПК; AUC 0,847
Метаболомные (обзор)	A. Vich Vila и соавт. [3]	Gut, 2024	Обзор
Микробиомные (5-АСК)	R.S. Mehta и соавт. [7]	Nat. Med., 2023	ПК; валид. n = 208
Микробиомные (ГКС)	Blesl и соавт. [9]	Inflamm. Bowel. Dis., 2024	ПК многоцентр.; n = 93
Микробиомные (тиопурины)	X. Ling и соавт. [8]	Cell. Rep. Med., 2023	ПК + эксперим.
Фармакогенетика (тиопурины)	V. Bernal-Monterde и соавт. [10]	J. Clin. Gastroenterol., 2023	МА; 80 исследований, n = 19 859
Фармакогенетика (тиопурины)	A.C. Ribeiro и соавт. [11]	J. Clin. Med., 2023	СО
Клинико-лабораторные биомаркеры (ФК – рецидив)	D. Liu [13], J.T. Shi [14]	Mediators Inflamm., 2019; J. Clin. Med., 2023	МА; AUC 0,79–0,82
Клинико-лабораторные биомаркеры (колэктомия)	J. Zheng и соавт. [15]	BMJ Open. Gastroenterol., 2024	СО + МА; 42 исследования
Эндоскопические (UCEIS/ФК)	R.V. Bryant и соавт. [16]	J. Crohns Colitis, 2018	ПК; n = 48

Примечание. СО – систематический обзор; МА – метаанализ; ПК – проспективная когорта; РК – ретроспективная когорта.

и первичных исследований по состоянию на июнь 2026 г. Включенные источники сгруппированы по четырем категориям прогноз-определяющих маркеров; их обобщенная характеристика приведена в табл. 2.

Метаболомные предикторы (КЦЖК и желчные кислоты)

Короткоцепочечные жирные кислоты и заживление слизистой

Прямых исследований высокого качества, в которых КЦЖК или ЖК оценивались бы именно как предтерапевтические предикторы ответа на 5-АСК или ГКС при ЯК, немного. В большинстве работ описаны изменения метаболома в ответ на терапию (посттерапевтические маркеры), а не исходные предикторы [4, 5]. Биологическая роль КЦЖК при ВЗК выходит за рамки кишечного воспаления: дефицит бутират- и пропионат-продуцирующей микробиоты рассматривается как фактор, связанный с развитием внекишечных проявлений ВЗК, что повышает интегральную значимость метаболомного профиля как потенциального предиктора [22]. Тем не менее накоплен определенный объем данных о прогностической ценности КЦЖК. В исследовании B.-Q. He и соавт. (2026) фекальная концентрация бутирата отрицательно коррелировала с эндоскопическим индексом Мейо ($r = -0,647$; $p < 0,001$) и являлась независимым предиктором заживления слизистой оболочки при ЯК (ОШ 1,18; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,09–1,28): AUC бутирата составила 0,847 (чувствительность – 76,5%, специфичность – 81,4%), а в комбинированной модели (бутират + СРБ + прием ГКС) AUC достигала 0,896 [23].

В исследовании L. Dai и соавт. (2021) показано, что месалазин частично восстанавливает нарушенный профиль микробиоты и метаболитов (включая бутират и пропионат) при ЯК, однако дизайн исследования был посттерапевтическим, что ограничивает интерпретацию КЦЖК как предтерапевтического предиктора [5]. В обзоре A. Vich Vila и соавт. (2024) представлены данные о перспективности КЦЖК и вторичных ЖК как предикторов ответа на иммуномодулирующую терапию при ВЗК (AUC метаболомных моделей 0,74–0,81; для интегративных моделей – до 0,96), однако в достаточном объеме данные именно по 5-АСК и ГКС не приводятся [3].

Желчные кислоты

Профиль фекальных ЖК изменен при активном ЯК: характерно снижение вторичных ЖК (дезоксихолевой, литохолевой) на фоне относительного накопления первичных ЖК [4]. Соотношение первичных и вторичных ЖК отражает функциональную активность 7α-дегидроксилирующей микробиоты и потенциально может служить интегральным маркером, однако его предиктивная ценность именно в отношении ответа на базисную терапию первой линии при ЯК в проспективных исследованиях не валидирована [3, 4].

Микробиомные предикторы

Микробная инактивация 5-АСК

Наиболее убедительные данные о микробиомном предикторе эффективности 5-АСК получены в мультиомиксном исследовании R.S. Mehta и соавт. (2023). Активность микробных ацетилтрансфераз, ацетилирующих 5-АСК до неактивного N-ацетил-5-АСК, ассоциирована с риском терапевтической неудачи: выявлено, что четыре микробных фермента (три тиолазы и одна ацил-КоА-N-ацилтрансфераза) были достоверно связаны с повышенным риском неудачи лечения 5-АСК в исследовании SPARC IBD (n = 208; суммарное ОШ при носительстве ≥ 3–4 генов ≈ 2,78; 95% ДИ 1,19–6,50) [7]. Эти данные являются основой для формирования биологически обоснованного механистического предиктора эффективности препарата первой линии терапии.

Активность ацетилирования 5-АСК экспериментально подтверждена для тиолаз бактерий рода *Bacteroides* и ацил-КоА-N-ацилтрансфераз представителей *Firmicutes* (в том числе *Faecalibacterium prausnitzii*), тогда как ранее описанные в исследованиях классические ацетилаторы (*Proteobacteria*) при ВЗК представлены незначительно, что указывает на клиническую значимость именно ферментов *Firmicutes/Bacteroides* [7].

Согласующиеся данные о видоспецифичных сигнатурах были получены в проспективном исследовании Y. Dang и соавт. (2025): неудача терапии 5-АСК (отсутствие заживления слизистой) была ассоциирована с истощением *Faecalibacterium prausnitzii, Blautia massiliensis* и *Phascolarctobacterium faecium* и с обогащением *Klebsiella pneumoniae* и *Eggerthella sinensis*; модель случайного леса на основе этих сигнатур достигала AUC 0,80 (внешняя валидация IBDMDB AUC 0,82) [24]. Важно отметить, что результаты R.S. Mehta и соавт. не воспроизводились в нидерландской когорте проекта 1000IBD, что, наиболее вероятно, указывает на популяционную вариабельность и необходимость внешней валидации данных сигнатур [7, 24]. Обобщающие обзоры по диагностическому и терапевтическому потенциалу кишечного микробиома подчеркивают, что таксономические и функциональные микробиомные предикторы являются перспективным направлением для дальнейшего изучения, однако требуют стандартизации методов и проспективной валидации [25].

Микробиомные предикторы ответа на ГКС

Проспективное многоцентровое исследование A. Blesl и соавт. (2024, 18 центров) показало, что исходный состав микробиоты слабо предсказывает ответ на системные ГКС при активном ЯК в общей когорте (различий по α- и β-разнообразию не выявлено). Однако в подгруппе биологически наивных пациентов исходное α-разнообразие и таксономический состав (повышение *Lactobacillales* у ответивших, *Oscillospiraceae* – у неответивших на терапию пациентов) достоверно ассоциировались с ответом на лечение. Восстановление микробиоты в ходе терапии (увеличение *Blautia, Anaerostipes, Bifidobacterium* и предсказанного синтеза бутирата) было характерно для респондеров [9]. Таким образом, предиктивная ценность исходного микробиома в отношении ГКС носит контекст-зависимый характер.

Микробиомные предикторы эффективности тиопуринов

Микробиота непосредственно влияет на биодоступность тиопуринов. В работе X. Ling и соавт. (2023) показано, что высокое содержание *Blautia wexlerae* было ассоциировано с неудачами терапии азатиоприном: бактериальный фермент sd-XDH превращает 6-меркаптопурин в неактивный метаболит, снижая его биодоступность [8]. В работе A.B. Larabi и соавт. (2022) обобщались бактериальные ферменты, влияющие на фармакокинетику азатиоприна, что послужило базисом для концепции микробиомного прогнозирования «доза – ответ» как дополнения к фармакогенетическому исследованию [12].

Фармакогенетические предикторы

Тиопурины: TPMT и NUDT15

Фармакогенетика тиопуринов – область с наибольшей доказательной базой среди всех предикторов первой линии при ЯК. Метаанализ V. Bernal-Monterde и соавт. (2023; 80 исследований, n = 19 859) показал, что варианты TPMT ассоциированы с серьезными нежелательными явлениями (ОШ 4,98) и гематологической токсичностью (ОШ 3,18; для тяжелой – 7,88), а варианты NUDT15 – с еще более высокими рисками (ОШ серьезных НЯ 11,44; тяжелой гематологической токсичности 12,83). Генотип-ориентированное дозирование достоверно снижало гематологическую токсичность (отношение рисков (ОР) 0,71; 95% ДИ 0,56–0,90), преимущественно за счет тестирования NUDT15 в азиатских популяциях [10].

Систематический обзор A.C. Ribeiro и соавт. (2023) подтверждает, что уровни 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН) > 230–260 пмоль/8 × 10^8 эритроцитов ассоциированы с клинической ремиссией (ОШ 3,3; чувствительность 62%, специфичность 72%), хотя предиктивная ценность 6-ТГН в изолированном виде умеренная (AUC ~0,59) и возрастает до 0,86 при включении лабораторных и демографических параметров [11]. Результаты обзора J.S. Cornish и соавт. (2020) указывают на комбинацию активности TPMT и уровня 6-ТГН как наилучшего предиктора ремиссии, а также на прогностическое значение динамики среднего объема эритроцита (ΔMCV) [26].

Генетические предикторы ответа на 5-АСК и ГКС

Данные о генетических предикторах ответа на 5-АСК (полиморфизмы N-ацетилтрансфераз NAT1/NAT2, определяющих скорость ацетилирования) и на ГКС при ЯК значительно более ограниченны и представлены преимущественно единичными наблюдательными исследованиями без систематических обзоров уровня высокой достоверности. Это формирует выраженный пробел доказательной базы по сравнению с хорошо изученной фармакогенетикой тиопуринов [11, 12].

Клинико-лабораторные и эндоскопические предикторы

Фекальный кальпротектин и прогнозирование рецидива

Фекальный кальпротектин (ФК) – наиболее изученный неинвазивный биомаркер прогнозирования рецидива и ответа на терапию при ЯК. Метаанализ 11 исследований D. Liu и соавт. (2019) показал, что ФК предсказывает рецидив ЯК с чувствительностью 0,75 (95% ДИ 0,70–0,79), специфичностью 0,77 (0,74–0,80) и AUC 0,82 [13]. Обновленный метаанализ 24 исследований J.T. Shi и соавт. (2023, n = 2260) определил оптимальный порог ФК для прогнозирования рецидива около 152 мкг/г (чувствительность 0,72; специфичность 0,74; AUC 0,794) [14]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании E. Mooiweer и соавт. (2015) было продемонстрировано, что при использовании ФК в качестве ориентира для коррекции дозы 5-АСК отмечено снижение частоты рецидивов, что подтверждает роль ФК в выборе терапии первой линии [27].

Предикторы стероид-рефрактерности и колэктомии при тяжелом ЯК

При тяжелом остром ЯК (ТОЯК) комбинация клинико-лабораторных и эндоскопических маркеров надежно прогнозирует неответ на ГКС и потребность в эскалации терапии. В систематическом обзоре и метаанализе

Таблица 3. Достоверность доказательств (GRADE) по категориям предикторов первой линии

Категория предиктора	Класс препарата	Достоверность (GRADE)
Фармакогенетика тиопуринов (TPMT, NUDT15)	Тиопурины	B (умеренная)
Уровень 6-ТГН/TDM	Тиопурины	C (низкая)
Микробная инактивация 5-АСК (ацетилтрансферазы)	5-АСК	C (низкая)
Метаболомные (КЦЖК, ЖК)	5-АСК / ГКС	C – D (низкая – очень низкая)
Микробиомные сигнатуры (исходный микробиом)	ГКС	C (низкая)
Фекальный кальпротектин (рецидив)	5-АСК/поддержание	B (умеренная)
ФК/СРБ/альбумин/UCEIS (тяжелый ЯК)	ГКС/эскалация	B (умеренная)
Фекальный бутират (заживление слизистой)	Базисная терапия	C (низкая)

Примечание. GRADE: A – высокая, B – умеренная, C – низкая, D – очень низкая достоверность. Понижение достоверности обусловлено риском систематической ошибки, гетерогенностью, малыми выборками и публикационным смещением.

42 исследований J. Zheng и соавт. (2024) представлен наиболее полный синтез предикторов колэктомии: в качестве значимых предикторов описаны низкий альбумин сыворотки крови (ОШ 0,39 на каждый 1 г/дл), высокий СРБ (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,53–4,52), соответствие Оксфордским критериям (ОШ 4,42; 95% ДИ 2,85–6,84), а также индекс UCEIS как единственный значимый предиктор отсроченной колэктомии (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,72–3,39) [15]. Анализ данных ретроспективной когорты в работе S. Sasidharan и соавт. (2022, n = 147) показал, что результат ФК > 800 мкг/г при поступлении независимо предсказывал потребность в проведении терапии спасения (rescue-терапии) (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,12–6,12) [28].

Результаты анализа данных проспективной когорты с 48 эпизодами ТОЯК R.V. Bryant и соавт. (2018) демонстрируют, что результаты ФК > 1000 мкг/г на 3-й день внутривенного введения ГКС (ОШ 7,9; 95 % ДИ 2,0–31,8) и UCEIS > 6 при поступлении являются независимыми предикторами неответа на ГКС: всем пациентам с сочетанием обоих маркеров потребовалось проведение терапии спасения (rescue-терапии) или колэктомии [16].

Гистологическая активность как предиктор долгосрочных исходов

Гистологическая активность обладает прогностическим значением даже при достижении эндоскопического заживления: гистологическая ремиссия после конвенциональной терапии (месалазин/ГКС) является независимым предиктором благоприятных долгосрочных клинических исходов при ЯК, тогда как остаточная гистологическая активность ассоциирована с повышенным риском рецидива [16, 26]. Сравнительная диагностическая точность рассмотренных биомаркеров (площадь под ROC-кривой, AUC) варьирует от низкой (изолированный 6-ТГН, AUC ~0,59) до очень высокой (интегративные метаболомные модели, AUC до 0,96); для ФК-прогноза рецидива AUC составляет 0,79–0,82, для фекального бутирата – 0,847, для комбинированной модели – 0,896.

Оценка качества доказательств (AMSTAR-2 / GRADE)

Сводная оценка методологического качества и достоверности доказательств по категориям предикторов приведена в табл. 3. Наивысшую достоверность (умеренная – высокая по GRADE) имеют фармакогенетика тиопуринов (метаанализ V. Bernal-Monterde и соавт. [10]) и прогностическая ценность ФК (метаанализы D. Liu [13] и J.T. Shi [14], метаанализ предикторов колэктомии J. Zheng [15]). Низкую достоверность (C – D по GRADE) имеют метаболомные и микробиомные предикторы ответа на 5-АСК и ГКС вследствие малых выборок, гетерогенности аналитических платформ и преобладания наблюдательных дизайнов.

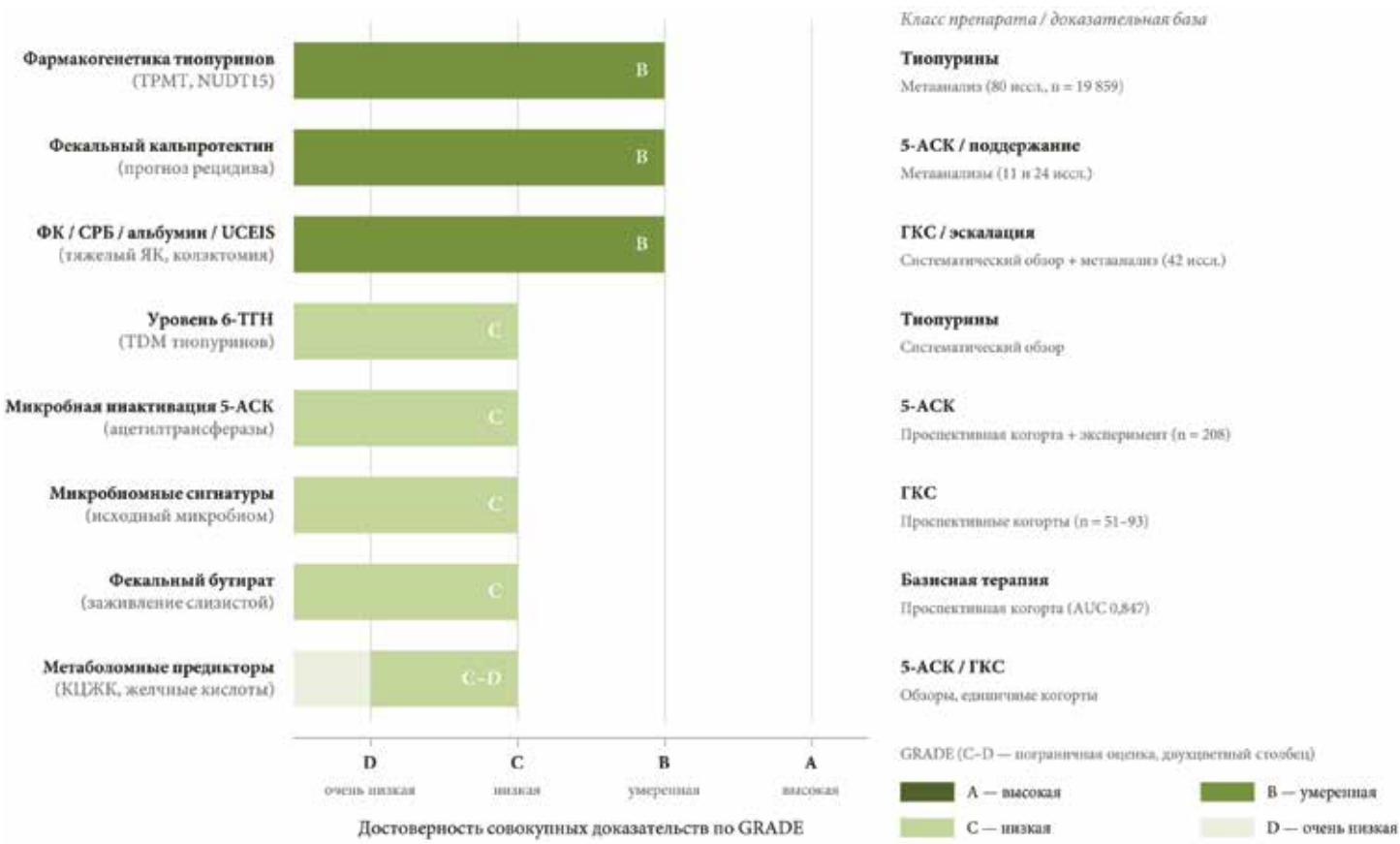
Обобщенная карта доказательности прогноз-определяющих биомаркеров эффективности терапии первой линии представлена на рис. 2.

Обсуждение

Проведенный синтез демонстрирует, что прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии при ЯК носят разноуровневый характер и существенно различаются по доказательной зрелости. Выявлено значительное смещение доказательной базы: для тиопуринов (фармакогенетика) и для клинико-лабораторных предикторов тяжелого ЯК (ФК, СРБ, альбумин, UCEIS) накоплено значительное количество доказательств, подтвержденных метаанализами, тогда как для метаболомных и микробиомных предикторов ответа на 5-АСК и ГКС доказательства фрагментарны, находятся в стадии формирования и преимущественно являются гипотезогенерирующими [7, 9, 10, 13, 15].

Для тиопуринов внедрение предтерапевтического тестирования TPMT и NUDT15 уже обосновано доказательствами высокого уровня и снижает риск тяжелой миелосупрессии; терапевтический лекарственный мониторинг 6-ТГН дополняет генотипирование [10, 11]. Для 5-АСК наиболее перспективным предиктором представляется микробная ацетилирующая активность [7], однако ее клиническое применение требует разработки доступных тест-систем. Для ГКС при тяжелом ЯК комбинация ФК, СРБ, альбумина и UCEIS уже сегодня позволяет рано выделять пациентов с высоким риском стероид-рефрактерности и своевременно планировать эскалацию [15, 16, 28].

Полученные в результате синтеза данные позволяют предложить концептуальную модель предтерапевтической стратификации пациентов с ЯК (табл. 4), объединяющую фармакогенетический профиль (для тиопуринов), микробиомно-метаболомный профиль (для 5-АСК) и клинико-лабораторно-эндоскопический профиль (для ГКС / тяжелого ЯК). Данная модель по-



Примечание. Длина столбца и цвет отражают достоверность совокупных доказательств по системе GRADE (A – высокая, B – умеренная, C – низкая, D – очень низкая); справа указаны класс препарата и характер доказательной базы.

Рис. 2. Карта доказательности прогноз-определяющих биомаркеров эффективности базисной терапии первой линии при язвенном колите

Таблица 4. Концептуальная стратификация пациентов с ЯК по предтерапевтическому профилю предикторов

Профиль	Предиктивный маркер	Клиническая интерпретация и рекомендации
Тиопурин-безопасный	TPMT/NUDT15 – норма; 6-ТГН в целевом диапазоне	Стандартное дозирование тиопуринов; рутинный мониторинг гемограммы
Тиопурин-рисковый	TPMT/NUDT15 – патогенный вариант	Снижение дозы или альтернатива; обязательный контроль миелосупрессии
5-АСК-неблагоприятный	Высокая микробная ацетилирующая активность 5-АСК (тиолазы *Bacteroides/Oscillibacter*, ацил-КоА-N-ацилтрансфераза *F. prausnitzii*); истощение *F. prausnitzii, B. massiliensis, P. faecium*; обогащение *K. pneumoniae*	Риск неудачи 5-АСК; рассмотреть оптимизацию дозы/формы или раннюю эскалацию
ГКС-рисковый (тяжелый ЯК)	ФК > 1000 мкг/г (день 3) + UCEIS > 6; СРБ↑ альбумин↓	Высокий риск стероид-рефрактерности, раннее планирование rescue-терапии
Благоприятный метаболомный	Высокий уровень фекального бутирата (порог AUC 0,847; ориентировочно > 16 ммоль/кг)	Ассоциация с заживлением слизистой, благоприятный прогноз ответа

Примечание. Концептуальная модель; требует проспективной валидации. ФК – фекальный кальпротектин; UCEIS – UC Endoscopic Index of Severity; 6-ТГН – 6-тиогуаниновые нуклеотиды; AUC – площадь под ROC-кривой.

строена на основании результатов проведенного анализа, носит концептуальный характер и нуждается в проспективной мультицентровой валидации перед клиническим внедрением.

При подготовке настоящего обзора систематических обзоров и метаанализов учитывали существующие ограничения в виде дефицита метааналитических данных по метаболомным/микробиомным предикторам ответа именно на 5-АСК и ГКС (большинство доступных работ являются наблюдательными или посттерапевтическими); гетерогенность определений исходов (клиническая *vs* эндоскопическая *vs* гистологическая ремиссия, рецидив, стероид-рефрактерность, колэктомия) снижает сопоставимость между исследованиями; малые выборки и преобладание одноцентровых исследований в метаболомно-микробиомном блоке работ;

различия аналитических платформ (таргетная *vs* нетаргетная метаболомика; 16S rRNA *vs* метагеномика) и преаналитических условий, критически влияющих на результаты; возможное публикационное смещение вследствие непропорционального опубликования позитивных результатов небольших исследований.

Заключение

В представленном обзоре обзоров (umbrella review) впервые систематизированы прогноз-определяющие маркеры эффективности базисной терапии первой линии (5-АСК, ГКС, тиопурины) при язвенном колите с объединением метаболомных, микробиомных, фармакогенетических и клинико-лабораторно-эндоскопических предикторов в единую концепцию. Наибольшей доказательностью обладают предтерапевтическое тестирование TPMT и NUDT15 для безопасного назначения тиопуринов и мониторинг ФК, СРБ, альбумина и UCEIS для раннего выявления стероид-рефрактерности и риска колэктомии при тяжелом ЯК; микробная ацетилирующая активность выступает механистическим предиктором неудачи терапии 5-АСК. Метаболомные и микробиомные предикторы ответа на 5-АСК и ГКС остаются перспективными, но недостаточно доказанными.

Протокол исследования зарегистрирован: PROSPERO 2026 CRD420261434419.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

Источник финансирования. *Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 26-15-00516.*

Литература

1. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369 (9573): 1641–1657.
2. Turner D., Ket S., Dias S., et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019; 4 (2): 105–123.
3. Vich Vila A., Zhang J., Liu M., et al. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases. Gut. 2024; 73 (8): 1354–1365.
4. Shaw D.G., Aguirre-Gamboa R., Vieira-Silva S., et al. Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease. Gut. 2023; 72 (11): 2108–2121.
5. Dai L., Tang Y., Zhou W., et al. Gut microbiota and related metabolites were disturbed in ulcerative colitis and partly restored after mesalamine treatment. Front. Pharmacol. 2021; 11: 620724.
6. Лямина С.В., Маев И.В., Иванова Т.И. и др. Тренды прецизионной диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника: потенциал протеомных и метаболомных биомаркеров. Бюллетень сибирской медицины. 2025; 24 (2): 169–178.
7. Mehta R.S., Mayers J.R., Zhang Y., et al. Gut microbial metabolism of 5-ASA diminishes its clinical efficacy in inflammatory bowel disease. Nat. Med. 2023; 29 (3): 700–709.
8. Ling X., Xie B., Yang X., et al. Commensal bacteria promote azathioprine therapy failure in inflammatory bowel disease via decreasing 6-mercaptopurine bioavailability. Cell. Rep. Med. 2023; 4 (8): 101153.
9. Blesl A., Wurm P., Waschina S., et al. Prediction of response to systemic corticosteroids in active ulcerative colitis by microbial composition – a prospective multicenter study. Inflamm. Bowel Dis. 2024; 30 (1): 9–19.
10. Bernal-Monterde V., Pérez-García N., Espinosa-Pereiro J., et al. Role of pharmacogenomics in the efficacy and safety of thiopurines in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Gastroenterol. 2023; 57 (7): 671–685.
11. Ribeiro A.C., Gerheim P.S.A.S., Chebli J.M.F., et al. The role of pharmacogenetics in the therapeutic response to thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. J. Clin. Med. 2023; 12 (21): 6742.
12. Larabi A.B., Barnich N., Nguyen H.T.T. Gut microbiota metabolism of azathioprine: a new hallmark for personalized drug-targeted therapy of chronic inflammatory bowel disease. Front. Pharmacol. 2022; 13: 879170.
13. Liu D., Ouyang H.X., Xu X.J., Liu L. Systematic review with meta-analysis: fecal calprotectin as a surrogate marker for predicting relapse in adults with ulcerative colitis. Mediators Inflamm. 2019; 2019: 2136501.
14. Shi J.T., Chen N., Xu J., et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for predicting relapse in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. J. Clin. Med. 2023; 12 (3): 1206.
15. Zheng J., Fan Z., Li C., et al. Predictors for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Gastroenterol. 2024; 11: (1): e001587.
16. Bryant R.V., Brain O., Holbrook J., Travis S.P.L. Faecal calprotectin and UCEIS predict short-term outcomes in acute severe colitis. J. Crohns Colitis. 2018; 12 (6): 638–645.
17. Sarbagili-Shabat C., Scaldaferri F., Zittan E., et al. Gut microbiome-associated predictors as biomarkers of response to advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review. Gut Microbes. 2023; 15 (2): 2287073.
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.
19. Gates M., Gates A., Pieper D., et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. BMJ. 2022; 378: e070849.
20. Aromataris E., Lockwood C., Porritt K., et al. Eds. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI, 2024.

21. Pollock M., Fernandes R.M., Becker L.A., et al. Chapter V: overviews of reviews. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4 / ed. by J.P.T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, et al. Cochrane, 2023.
22. Бакулин И.Г., Акишина Ю.А., Лямина С.В., Маев И.В. Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в развитии внекишечных проявлений болезни Крона. Доказательная гастроэнтерология. 2025; 14 (3): 44.
23. He B.Q., Lai X.Q., Yang X., Zhou J. Association analysis of short-chain fatty acid levels and intestinal mucosal healing in ulcerative colitis patients. Inflamm. Bowel Dis. 2026: izag106.
24. Dang Y., Xu X., Ma J., et al. Gut microbiome signatures predict 5-ASA efficacy in ulcerative colitis. iScience. 2025; 28 (6): 112568.
25. Лямина С.В., Маев И.В. Кишечная микробиота: новые возможности диагностики и лечения. Клиническая медицина. 2024; 102 (4): 297–308.
26. Cornish J.S., Wirthgen E., Däbritz J. Biomarkers predictive of response to thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. Front. Med. (Lausanne). 2020; 7: 8.
27. Mooiweer E., Severs M., Schipper M.E., et al. Low fecal calprotectin predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: a plea for deep remission. United European Gastroenterol. J. 2015; 3 (1): 91–97.
28. Sasidharan S., Ananthakrishnan A.N. Fecal calprotectin is a predictor of need for rescue therapy in hospitalized severe colitis. Inflamm. Bowel Dis. 2022; 28 (12): 1833–1839.

Prognostic Markers of First-Line Therapy Efficacy in Ulcerative Colitis: an Umbrella Review

S.V. Lyamina, PhD, M.K. Devkota, A.V. Zaborovskiy, PhD, Prof., I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS

Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Svetlana V. Lyamina, svlvs@mail.ru

Aim *– to systematise and critically appraise the body of evidence from published systematic reviews, meta-analyses, prospective cohort studies and key primary works on prognostic markers of first-line therapy efficacy (5-aminosalicylic acid (5-ASA) preparations, systemic glucocorticosteroids (GCS) and thiopurines) in ulcerative colitis (UC), including metabolomic, microbiome, pharmacogenetic and clinical-laboratory-endoscopic predictors of response.*
Material and methods. *An umbrella review was performed in accordance with JBI and PRIOR guidance; a search was conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CDSR, Web of Science, Scopus and PROSPERO for 2015–2026. Methodological quality of included reviews was assessed with AMSTAR-2, certainty of the pooled evidence with GRADE; the degree of primary-study overlap (corrected covered area) was calculated.*
Results. *Synthesis shows that the most evidence-based predictive block in first-line therapy is thiopurine pharmacogenetics: TPMT and NUDT15 variants are robustly associated with the risk of severe myelosuppression (odds ratio (OR) for serious adverse events for NUDT15 up to 11.4), and genotype-guided dosing reduces haematological toxicity. Microbial inactivation of 5-ASA (acetylating gut-microbiota enzymes) predicts 5-ASA treatment failure; baseline microbiome profile weakly predicts GCS response in the overall cohort but is informative in biologic-naive patients. Faecal calprotectin (FC), C-reactive protein (CRP), albumin and the UCEIS are the best-studied clinical-laboratory predictors of GCS refractoriness and need for colectomy in severe UC (area under the ROC curve (AUC) up to 0.82). Faecal butyrate is an independent predictor of mucosal healing (AUC 0.847; up to 0.896 combined with CRP and GCS use).*
Conclusion. *Prognostic markers of first-line therapy efficacy in UC are multilevel and differ in evidential maturity, from high (thiopurine pharmacogenetics, FC) to low (metabolomic/microbiome predictors of 5-ASA and GCS response). An integrative umbrella review combining all categories of first-line predictors in UC has not been published previously; the available data justify priorities for prospective multicentre validation and the development of clinically applicable stratification models.*
Highlights:
- *Predictive markers of response to first-line conventional therapy (5-ASA, corticosteroids, and thiopurines) in ulcerative colitis have been systematically evaluated for the first time in an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses.*
- *Thiopurine pharmacogenetics (TPMT and NUDT15) represents the most robustly supported predictive biomarker domain: genotype-guided dosing reduces the risk of severe myelosuppression.*
- *Microbial inactivation of 5-ASA by intestinal microbiota-derived acetyltransferases predicts mesalazine treatment failure, whereas the baseline gut microbiome has only limited ability to predict response to corticosteroids.*
- *Faecal calprotectin, C-reactive protein, albumin, and the UCEIS are key clinical and laboratory predictors of steroid refractoriness and the need for colectomy in severe ulcerative colitis; faecal butyrate predicts mucosal healing.*
- *No previous integrative umbrella review has encompassed all categories of predictors of response to first-line therapy in ulcerative colitis, highlighting priorities for prospective validation and treatment personalisation.*

Keywords: *ulcerative colitis, first-line therapy, 5-aminosalicylic acid, mesalamine, glucocorticosteroids, thiopurines, azathioprine, TPMT, NUDT15, faecal calprotectin, short-chain fatty acids, bile acids, pharmacogenetics, gut microbiome, predictor of response, personalised medicine*

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

[2] Многопрофильная клиника «Скандинавия» ООО «Ава-Петер», Санкт-Петербург

Предикторы рецидивов болезни Крона в послеоперационном периоде

И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.[1], Н.Л. Лозовская[2]

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

Для цитирования: Бакулин И.Г., Лозовская Н.Л. Предикторы рецидивов болезни Крона в послеоперационном периоде. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 52–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-52-59

Послеоперационный рецидив (ПОР) болезни Крона (БК) остается одной из главных проблем в ведении пациентов, перенесших резекцию кишечника. Несмотря на разработку различных стратегий, универсальный алгоритм профилактики и мониторинга отсутствует из-за многофакторности течения болезни. За последнее десятилетие отмечается увеличение количества пациентов с пенетрирующей и стриктурирующей формой БК с необходимостью оперативного вмешательства в дебюте заболевания. Около 75% пациентов с пенетрирующей или стриктурирующей формой БК нуждаются в хирургическом лечении.

***Цель** – представить и систематизировать современные представления о возможностях прогноза и стратегиях профилактики ПОР, а также об алгоритмах ведения пациентов с БК в послеоперационном периоде.*

***Материал и методы.** Обзор данных мировой литературы (базы Pubmed, Cochrane Library, Scopus, eLibrary.ru) в период за 2014–2026 гг., посвященной мониторингу ПОР и терапевтическому ведению пациентов после оперативных вмешательств при БК.*

***Заключение.** В настоящее время в международных руководствах выделены следующие факторы риска ПОР: молодой возраст, активное курение, предыдущие резекции кишечника, пенетрирующий фенотип заболевания и перианальные поражения. Учитывая тенденции последних лет по увеличению роста ПОР и появлению новых фармакоагентов с новым механизмом действия, целесообразно оптимизировать алгоритмы мониторинга и ведения пациентов, изучить доказательную базу по факторам риска ПОР, что позволит значительно увеличить возможности прогнозирования течения БК у пациентов в послеоперационном периоде и поможет разработать алгоритмы ведения пациентов данной категории.*

***Ключевые слова:** болезнь Крона, осложненное течение болезни Крона, послеоперационный рецидив болезни Крона, предикторы послеоперационного рецидива болезни Крона, стратегии послеоперационного ведения болезни Крона*

Введение

Болезнь Крона (БК) – иммуноопосредованное, пожизненное, хроническое и инвалидизирующее заболевание, распространенность которого постоянно растет во всем мире [1–3, 15]. За последнее десятилетие знания об этом заболевании значительно расширились, а тактика терапии сместилась к более селективным, ориентированным на патогенез, вариантам лечения (биологические препараты, малые молекулы). Практикующему врачу необходимо учитывать все аспекты и факторы, связанные с профилем пациента, заболеванием и препаратами, так как они играют важную роль в определении исходов и прогноза для пациентов. Несмотря на прогресс в фармакотерапии, послеоперационный рецидив (ПОР) остается серьезной проблемой: эндоскопический рецидив (по шкале Rutgeerts ≥ i2) выявляют у 30–90% пациентов в первый год после операции, клинический – у 10–40% в тот же период [6]. В дальнейшем клинический рецидив развивается у 20–30% пациентов в течение двух лет и у 60–70% – в течение 10 лет. При этом эндоскопический рецидив предшествует клиническому у всех пациентов [5, 6]. По данным регистра Северо-Западного центра воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), осложненное течение болезни Крона с необходимостью оперативного вмешательства встречалось у 41,5% пациентов и проявлялось инфильтратами брюшной полости (16,6%), абсцессами брюшной полости (4,9%) и стриктурами кишки (50,8%) [3].

Кроме того, актуальность проблемы подтверждается следующими факторами:
1) значительное снижение качества жизни пациентов с ПОР;
2) экономическая нагрузка на систему здравоохранения: повторные госпитализации, повторные хирургические вмешательства и длительная реабилитация [3, 11];
3) высокий риск осложнений и инвалидизации при ПОР, необходимость повторного экстренного хирургического вмешательства [5, 6, 8];
4) необходимость проведения противорецидивных мероприятий при их ограниченной эффективности: даже при проведении противорецидивной терапии (иммуносупрессоры, биологические препараты) частота рецидива остается высокой – у 65–90% пациентов он происходит в первый год после операции [4, 5, 8, 9, 12, 13].

В связи с гетерогенностью течения БК единый алгоритм ведения пациентов после операции в настоящее время отсутствует [7, 9]. Таким образом, ПОР при БК представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему с необходимостью дальнейшего изучения факторов риска ПОР, разработки персонализированных алгоритмов послеоперационного ведения и прогнозирования ПОР, а также разработки алгоритма ведения пациентов с БК после хирургических вмешательств.

Эпидемиология

Число случаев БК растет в последнее десятилетие по всему миру, особенно в Западной Европе и Северной Америке, где уровень заболеваемости доходит до 20 новых случаев на 100 тыс. человек ежегодно [14, 15]. При этом 90% пациентов с БК в течение жизни переносят по крайней мере одно хирургическое вмешательство [4–9]. Более 80% пациентов испытывают рецидив болезни [4, 5, 8, 9, 12, 13]. Данные о распространенности и заболеваемости БК в Российской Федерации представлены сведениями из региональных регистров и отличаются друг от друга в зависимости от региона. Так, в Московской области заболеваемость ВЗК составляет 5,1/1 000 000, а распространенность – 60,7/100 000. В Иркутске распространенность ВЗК равна 74,9/100 000, а в Республике Татарстан – 40/100 000 населения [1, 2, 3, 16, 17].

Материал и методы

Поиск литературы был проведен в поисковых базах данных PubMed, Cochrane, ScienceDirect и Scopus с целью выявления исследований, посвященных послеоперационному ведению пациентов с БК и факторам риска послеоперационного рецидива за период 2015–2026 гг. Всего было проанализировано 500 публикаций, из которых 56 соответствовали критериям включения. Были включены метаанализы, обзоры, рандомизированные клинические исследования, а также проспективные и ретроспективные наблюдательные исследования с числом пациентов не менее 100 и возрастом участников старше 18 лет.

Результаты

По данным многочисленных исследований, значимая связь с ПОР выявлена для следующих факторов: курение, пенетрирующий фенотип БК, возраст и время постановки диагноза, предыдущие хирургические вмешательства на кишечнике и наличие перианальных поражений [6, 7, 18, 19]. Однако с учетом сохраняющегося высокого уровня ПОР по всему миру активно ведутся работы по изучению и выявлению других вероятных факторов риска и предикторов ПОР.

Мы выявили наиболее значимые и изучаемые в настоящее время факторы риска ПОР и разделили их по группам:
- пациент-зависимые факторы: курение, пол, возраст дебюта заболевания, нутритивный статус, генетические факторы, фактор микробиомного дисбаланса;
- факторы риска, ассоциированные с заболеванием: перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания, предшествующая резекция, локализация поражения, протяженность поражения, длительность заболевания, факторы микробиомного дисбаланса;
- лабораторные и инструментальные предикторы ПОР (уровни фекального кальпротектина, альбумина, С-реактивного белка (СРБ); антимикробные антитела; маркеры иммунной регуляции; степень эндоскопического рецидива по модифицированной шкале Rutgeerts; маркеры визуализирующих методов исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография тонкого кишечника (КТ-энтерография), энтерография тонкого кишечника с помощью магнитно-резонансной томографии (МР-энтерография); гистопатологические факторы);
- факторы, ассоциированные с вариантами терапии (методы хирургических вмешательств и медикаментозная профилактика ПОР).

Пациент-зависимые факторы

1. *Курение* – наиболее изученный фактор риска ПОР: доказано, что у активных курильщиков риск ПОР в 2–2,5 раза выше, течение рецидива агрессивнее, а прекращение курения снижает риск рецидива (отношение шансов (ОШ) 2,65; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,44–4,97) [9, 18–21].

2. Отмечена связь *мужского пола* с более агрессивным течением заболевания и повышением риска ПОР (ОШ 1.95–3.00) в некоторых ретроспективных заболеваниях [19, 21, 22]. Однако в других многочисленных работах не выявлено достоверной корреляции между мужским полом и уровнем ПОР [23–26].

3. *Возраст дебюта заболевания* до 40 лет у пациентов с пенетрирующей формой БК ассоциировался с более высоким риском ПОР и, согласно рекомендациям ECCO, этот показатель относится к факторам высокого риска для ПОР [19, 27, 28]. Но в большинстве многофакторных моделей достоверная связь возраста дебюта заболевания и риска ПОР не выявлена [21, 23, 25, 26, 30–32, 40]. При этом, по данным V. Joustra и соавт., постановка диагноза после 40 лет ассоциирована с трехкратным повышением риска эндоско-

пического ПОР у пациентов без профилактической терапии (ОШ 3,05; 95% ДИ 1,07–8,69) [29]. M. Mañosa и соавт. подтвердили более высокий риск ПОР в этой возрастной группе и связали его с менее частым назначением послеоперационной профилактики [34].

4. Что касается *нутритивного статуса*, то в современной литературе не выявлено значимой корреляции между ПОР и индексом массы тела (ИМТ) [25, 30–32]. Использование ИМТ в качестве единственного критерия не является информативным, так как не учитывает качественный состав тела, в частности не позволяет оценить влияние висцерального ожирения и саркопении. Висцеральное ожирение ассоциировано с более высоким риском ПОР [54]. Так, показатель висцеральной жировой ткани / рост², превышающий средне-популяционное гендерно-специфичное значение более чем в 1,5 раза, независимо от терапии ассоциировался с эндоскопическим рецидивом через 18 месяцев, в сравнении с общей частотой рецидивов ~47% (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,5–3,0; p = 0,012) [38]. Кроме того, висцеральное ожирение повышало риск послеоперационных осложнений (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,5–3,0; p = 0,012) [33]. Саркопения ассоциирована с повышенным риском хирургического вмешательства (ОШ 2,66) и послеоперационными осложнениями (ОШ 6,1) [10, 54]. Сочетание саркопении и висцерального ожирения может указывать на более высокий риск ПОР при БК [8, 54].

5. *Генетические факторы*:

- мутации в NOD2: метаанализ 2021 г. показал, что мутации в NOD2 повышают вероятность ПОР (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,18–2,27; p = 0,003) [9, 35, 46];
- гены BACH2 (гомозиготность) значимо ассоциированы с ПОР (ОР 1,54; p < 0,05) [35];
- полиморфизм в гене IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1): установлена связь полиморфизма в гене с повышенным количеством резекций тонкой кишки (p = 0,007) [42];
- однонуклеотидный полиморфизм rs4958847 в гене IRGM был связан с двукратным учащением хирургических вмешательств [42];
- мутации в гене CARD8 (гомозиготность) значимо и независимо ассоциированы с риском ПОР (ОШ 7,56; 95% ДИ 1,13–50,37; p = 0,036 [35, 46];
- мутация в гене, кодирующем ключевой белок в сигнальном пути трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) – SMAD3 (гомозиготность) – независимо связана с повышенным риском повторной операции (ОШ 4,04; p = 0,001) [36].

6. *Факторы микробиомного дисбаланса*:

- снижение численности *Faecalibacterium prausnitzii* связано со снижением секреции интерлейкина (ИЛ) 10 и повышением уровней ИЛ-12 и интерферона-гамма (ИФН-γ), ассоциировано с более высокой частотой ПОР [39];
- согласно данным A.L. Hamilton и соавт., доминирование *Lachnospiraceae* ассоциировано с пролонгацией ремиссии (сОШ 0,47 (0,27–0,82); p = 0,007), тогда как преобладание *Enterobacteriaceae* было связано с повышенным риском ПОР (скорректированное отношение шансов (сОШ) 6,35 (1,24–32,44); p = 0,026) [43];
- в работе A. Buisson и соавт. показано, что наличие адгезивно-инвазивной кишечной палочки (АИКП) в неотерминальном отделе подвздошной кишки через шесть месяцев после операции ассоциировалось с более высокой частотой раннего эндоскопического рецидива (i1) – 41,6% против 17,1% (скорректированное отношение рисков (сОР) 3,49; 95% ДИ 1,01–12,04; p = 0,048); тяжелого эндоскопического рецидива (i2b + i3) – 38,2% против 17,1% (сОР 3,45; 95% ДИ 1,06–11,30; p = 0,040) по сравнению с отсутствием поражений (i0). Наличие АИКП в хирургическом препарате повышало риск: эндоскопического послеоперационного рецидива (ПОР) стадии i2b (сОШ 2,54; 95% ДИ 1,01–6,44; p = 0,049); тяжелого эндоскопического ПОР (сОШ 3,36; 95% ДИ 1,25–9,06; p = 0,017) [40];
- в работе H. Wang и соавт. показано, что дефицит *Lactobacillus*, *Streptococcus* и снижение бактериального разнообразия в образцах кала ведет к повышенному риску ПОР (индекс Chao1: 106,5 против 124; p = 0,013), тогда как высокая численность родов *Lactobacillus* и *Streptococcus* коррелирует с отсутствием ПОР (r > 0,5; p < 0,05) [42].

Факторы, ассоциированные с заболеванием

1. *Перианальные поражения* являются независимыми факторами повышения риска повторной операции (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,07–2,03; p = 0,017) [9, 18, 27].

2. Наличие *ранее перенесенных резекций кишечника* достоверно повышает риск ПОР (ОШ = 3,03; 95% ДИ 1,36–7,12) [9, 18, 27].

3. *Пенетрирующий фенотип* заболевания ассоциирован с риском раннего рецидива и повышенным риском ПОР (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,16–0,81; p = 0,013), что подтверждено результатами метаанализов (отношения рисков (ОР) 1.47–1,51; p = 0,002–0,005) (p < 0,001) (ОР 1,47; p = 0,005) [9, 18, 19, 25] и соответствует консенсусу ECCO [27].

4. *Локализация поражения* при БК: илеит ассоциирован с более высоким уровнем ПОР, чем илеоколит или изолированный колит (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,02–5,78; p = 0,05) и является значимым фактором риска ПОР (p = 0,001) [9, 18, 54].

5. Что касается *длительности заболевания*, то в большинстве исследований не выявлено связи между длительностью заболевания на момент оперативного вмешательства и риском ПОР [21, 23, 25–27, 30–32]. Однако в проспективном исследовании K. Poredska и соавт. показано, что каждый дополнительный год болезни ассоциирован с увеличением риска ПОР на 14% (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,03–1,26; p = 0,015) при отсутствии послеоперационной профилактики [24].

Лабораторные и инструментальные предикторы

Лабораторные предикторы

1. *Снижение уровня альбумина*. Низкий предоперационный уровень альбумина является фактором риска ПОР в однофакторном анализе (p = 0.035) [23].

2. *Повышение С-реактивного белка (СРБ)*. Чувствительность и специфичность в определении ПОР для СРБ при пороговом значении 5,0 мг/л составили 45% (95% ДИ 0,33–0,58) и 83% (95% ДИ 0,68–0,92) [37].
3. *Повышение фекального кальпротектина (ФК) > 50 мкг/г*. ФК (при пороговом значении 50 мкг/г) показал умеренную чувствительность – 76% (95% ДИ 0,70–0,82), но более низкую специфичность – 66% (95% ДИ 0,56–0,75) [37]. Таким образом, при низких пороговых значениях (50 мкг/г) ФК имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, определяя низкий риск рецидива [46]. Порог 250 мкг/г коррелирует с активностью болезни и может быть предиктором высокого риска ПОР при БК [37].
4. *Панель маркеров иммунологической регуляции*. Индекс эндоскопического заживления/ endoscopic healing index (EHI-тест) разработан на основе панели из 13 белков сыворотки (ангиопротеин 1 и 2, SAA1, ИЛ 7, TGFA, EMMPRIN, MMP1, MMP2, MMP3, CEACAM1, VCAM1). Порог < 20 баллов характеризуется высокой чувствительностью (83–97%) для определения эндоскопической ремиссии. Значение индекса < 20 баллов через шесть месяцев имеет отрицательную прогностическую ценность 75,7% (95% ДИ 58,8–88,2) и чувствительность 70% (95% ДИ 50,6–85,3) для выявления рецидива [41].
5. *Повышение титра антител к бактериальному флагеллину* (anti-OmpC, анти-флагеллинговым АТ anti-CBir1 anti-A4-Fla2 anti-Fla-X) было ассоциировано с увеличением риска ПОР у пациентов через 18 месяцев, в сравнении с отрицательным уровнем (82 против 18%; p = 0,034; ОШ 6,4; 95% ДИ 1,16–34,9) и с тяжелым эндоскопическим рецидивом (Rutgeerts i3-i4) через 18 месяцев (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,01–1,34; p = 0,039) [39].

Гистопатологические предикторы

1. Признаки активности и трансмуральное воспаление в проксимальном крае резекции. Наличие признаков активности воспаления достоверно повышает риск ПОР (ОШ 1,36; p = 0,001) [45, 46, 54] и риск эндоскопического рецидива (56,5 против 4,8%; p < 0,001) [24]. При этом отсутствие воспаления в проксимальном крае резекции связано с более низким риском эндоскопического рецидива (aHR = 0,38; 95% ДИ 0,29–0,50) [21].
2. Межмышечный плексит в краях резекции ассоциируется с более высоким уровнем ПОР (показатель по шкале Rutgeerts ≥ 2): через три месяца – 75 против 41% (ОШ 4,36; 95% ДИ 1,44–13,23; p = 0,008); через год – 93 против 59% (ОШ 9,80; 95% ДИ 1,04–92,70; p = 0,041) [46, 54].
3. Высокий уровень CD8⁺ Т-клеток в тканях. У 77% пациентов с эндоскопическим рецидивом количество CD8⁺ Т-клеток было значительно выше через шесть месяцев в слизистой оболочке подвздошной кишки по сравнению с пациентами в стадии ремиссии. Через 12 месяцев эндоскопический рецидив развился у тех, у кого через шесть месяцев (еще в период ремиссии) отмечался более высокий уровень CD8⁺ Т-клеток в слизистой оболочке подвздошной кишки [49]; при этом указывается на связь увеличения CD8⁺ Т-клеток и курения [54].

Эндоскопические предикторы

Получены доказательства риска ПОР в зависимости от варианта эндоскопического рецидива, для чего предлагается использовать модифицированную шкалу Rutgeerts. Так, пациенты со степенью поражения i2b по модифицированной шкале Rutgeerts (более пяти афтозных поражений в неотерминальном отделе подвздошной кишки) и более демонстрируют:
- более высокий риск ПОР по сравнению с пациентами с i0 или i1 (ОР 6,22; 95% ДИ 2,38–16,2; p = 0,0008);
- более высокий риск повторной операции по сравнению с пациентами с i0 или i1 (ОР 3,64; 95% ДИ 1,10–12,1; p = 0,034) [46, 47, 54];
- связь с тяжелым эндоскопическим прогрессированием по сравнению с i0 или i1 (cОШ 5,53; p < 0,001) и по сравнению с пациентами с поражением i2a (cОШ 2,63; p = 0,03), и с i0 или i1 (cОР 4,68; p < 0,001) [48].

У пациентов с поражениями i2a (изолированные афтозные поражения в области анастомоза) не было отмечено эндоскопического прогрессирования по сравнению с i0 или i1 (ОР 2,30; 95% ДИ 0,80–6,66; p = 0,12), не повышался риск ПОР по сравнению с i0 или i1 (p = 0,09), не отличалось время прогрессирования от i0 или i1 (p = 0,25) [47, 48].
В то же время в метаанализе R.S. Shah и соавт. не было выявлено различий между подкатегориями i2a и i2b в отношении клинического или хирургического послеоперационного рецидива [46].

Инструментальные предикторы визуализирующих (лучевых) методов исследования

1. Согласно результатам ультразвукового исследования, *увеличение толщины стенки кишки* (превышающее норму более чем на 1 мм) и увеличение размеров мезентериальных лимфатических узлов – независимые предикторы эндоскопического рецидива [46]. Установлено, что при толщине стенки кишки > 3 мм чувствительность метода в прогнозировании ПОР составляет 82%, специфичность – 88%, а общая точность – 87,5% [8]. В целом, УЗИ демонстрирует высокую прогностическую ценность в отношении ПОР: чувствительность достигает 92% (95% ДИ 0,75–0,96), специфичность – 76% (95% ДИ 0,52–0,90) [37, 46].
2. Признаки воспаления по МР-энтерографии (утолщение стенки кишечника, сужение просвета, повышенное контрастное усиление стенки и протяженность поражения) имеют положительную прогностическую ценность 68% и отрицательную прогностическую ценность 68% в определении риска ПОР [8], при этом чувствительность составила 89% (95% ДИ 0,73–0,96) и специфичность – 65% (95% ДИ 0,43–0,82) [37, 48].
3. Признаки воспаления по КТ-энтерографии (утолщение стенки > 3 мм, гиперусиление сигнала из стен-

Эффективность биологических препаратов для профилактики эндоскопического послеоперационного рецидива при БК

Препарат	Результат	Источник
Препараты иФНО	Снижают риск ПОР: ОШ 0,28; 95% ДИ 0,14–0,55	Проспективное мультицентровое исследование [21]
Инфликсимаб vs плацебо/5-АСК	Эффективен: ОШ 0,18–0,23; 95% ДИ 0,03–0,88	Сетевой метаанализ [52]
Инфликсимаб vs тиопурины	Более эффективен, чем тиопурины: ОШ 0,34; 95% ДИ 0,13–0,87	Сетевой метаанализ [52]
Адалимумаб vs плацебо/5-АСК	Эффективен: ОШ 0,17–0,22; 95% ДИ 0,07–0,59	Сетевой метаанализ [52]
Адалимумаб vs тиопурины	Более эффективен, чем тиопурины: ОШ 0,33; 95% ДИ 0,15–0,74	Сетевой метаанализ [52]
Ведолизумаб	Высокий уровень эндоскопической ремиссии в сравнении с плацебо (42 против 3%)	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [44]
Ведолизумаб vs плацебо/5-АСК	Эффективность: ОШ 0,17–0,22; 95% ДИ 0,05–0,85	Сетевой метаанализ [52]
Устекинумаб	Меньший уровень ПОР через шесть месяцев в сравнении с азатиоприоном (28 против 54%)	Ретроспективный мультицентровый анализ [4]
Устекинумаб vs плацебо/5-АСК	Эффективность: ОШ 0,23–0,29; 95% ДИ 0,07–0,99	Сетевой метаанализ [52]
Ведолизумаб vs устекинумаб	Сопоставимые результаты: клинический ПОР: 32 против 30% через 12 месяцев; эндоскопический ПОР: 42 против 40% через 18 месяцев	Прямое проспективное сравнительное исследование [53]
Инфликсимаб/адалимумаб/ведолизумаб/устекинумаб	Различий не выявлено SUCRA 0,72–0,81	Сетевой метаанализ [52]

ки, периэнтеральная жидкость, пенетрирующие осложнения) также продемонстрировали высокую диагностическую точность для прогнозирования риска рецидива в области анастомоза: чувствительность – 92,3%; специфичность – 83,3% [37].

Факторы, ассоциированные с вариантами терапии

Факторы, ассоциированные с вариантами оперативного вмешательства

1. Лапароскопическое вмешательство vs лапаротомия. Во многих исследованиях не выявлено связи между частотой ПОР и видом оперативного вмешательства (лапароскопией и лапаротомией) [5, 27, 31, 56]. Однако результаты международного многоцентрового исследования N. Avellaneda и соавт. (2025) подтвердили превентивный эффект лапароскопической хирургии (ОР 0,74; p = 0,009) в отношении частоты рецидивов [45], метод рекомендован ECCO [5, 27].

2. Протяженность краев резекции. Обширные резекции, охватывающие 20–50 см резецированной кишки, были определены как факторы риска ПОР (p = 0,019) [5, 24, 27]. Ограничение протяженности краев резекции до 2 см от пораженной кишки не связано с повышением уровнем ПОР в сравнении с широкой резекцией (12 см) (p > 0,01) [5].

3. Сравнительный анализ методик формирования анастомоза – конец-в-конец и бок-в-бок – показал преимущество последнего. Применение техники бок-в-бок статистически значимо снижает риск хирургических рецидивов (p < 0,05; p = 0,018), а также частоту послеоперационных осложнений, включая несостоятельность швов и необходимость проведения повторных вмешательств [5, 7, 27]. Более широкий анастомоз (более 3 см) связан с меньшей вероятностью рецидивов (p = 0,024) [5, 27].

Kono-S-анастомоз – вид функционального анастомоза конец в конец, при котором исключается ткань брыжейки из зоны анастомоза [5, 48]. Исследование, в котором сравнивали использование анастомоза Коно-S и методики бок-в-бок, показало более низкую частоту эндоскопического рецидива (22,2 против 62,8%), клинического рецидива (8 против 18%) и хирургического рецидива (0 против 4,6%) у пациентов в группе с анастомозом по Коно-S [55]. Однако исследование KoCoRICCO (2024) не выявило значимых различий в частоте эндоскопического ПОР между использованием Коно-S и стандартных анастомозов: эндоскопический рецидив ≥ i2 был выявлен у 47,5% пациентов в группе с анастомозом Коно-S и у 44,3% пациентов в группе с традиционным анастомозом бок-в-бок (p = 0,6745) [56].

4. Послеоперационные осложнения являются независимым фактором риска эндоскопического ПОР (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,19–4,17; p = 0,01) и влияют как на частоту, так и на сроки эндоскопических и клинических рецидивов [7, 31].

Факторы, ассоциированные с применением биологической терапии

Послеоперационная медикаментозная профилактика снижает риск клинического рецидива (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,15–0,66; p = 0,002), (ОР 0,63; p < 0,0001) [25, 45]. По данным L.W.Y. Thin и соавт., отсутствие раннего начала генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и/или приема иммуносупрессоров связано с высоким риском ПОР (ОШ 24,21; 95% ДИ 1,69–347,81; p = 0,02) [50]. J.H.C. Arkenbosch и соавт. показали более низкую частоту эндоскопического ПОР у пациентов, получавших медикаментозную профилактику, как в группе высокого риска (26 против 49%), так и в группе низкого риска (16 против 45%) [54]. R.S. Shah и соавт. также обнаружили снижение частоты хирургических рецидивов (10,2 против 16,7%; p = 0,02) и более низкие показатели эндоскопического ПОР на всех уровнях риска у паци-

ентов, получавших ГИБТ в качестве профилактики [46]. Ретроспективный мультицентровый анализ показал, что эндоскопический ПОР в течение года развился: у 61% пациентов, получавших устекинумаб, у 33% – ведолизумаб и 40% – препараты-ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО-α). Однако стоит отметить, что в группах устекинумаба и ведолизумаба имели место высокая частота предшествующих хирургических вмешательств и более длительная предшествующая ГИБТ [51]. Дальнейшие исследования биологических препаратов выявили их сопоставимую эффективность в отношении профилактики ПОР (таблица).

Заключение

В обзоре освещены факторы риска развития ПОР при БК. Наиболее убедительно подтверждена ассоциация с ПОР для следующих факторов: курение, молодой возраст дебюта, предыдущие резекции, перианальные поражения и пенетрирующая форма заболевания. Однако у значительной доли пациентов «низкого риска» развивается ПОР без медикаментозной профилактики, что подчеркивает ценность раннего начала терапии с учетом экономических аспектов и индивидуальной стратификации рисков с использованием генетических, гистологических, лабораторных предикторов.

Представляется, что все факторы целесообразно разделить на модифицируемые (например, курение, нутритивный статус, микробиомный дисбаланс, медикаментозная профилактика и т.д.) и немодифицируемые. Наиболее перспективными являются изучение и коррекция модифицируемых факторов для повышения эффективности профилактики ПОР. Предикторы инструментальных и лабораторных методов исследования также выглядят многообещающе в перспективе их внедрения в рутинную практику мониторинга и профилактики ПОР.

По мере расширения арсенала биологической терапии необходим персонализированный, основанный на доказательствах подход к профилактике ПОР для снижения повторных операций, улучшения качества жизни пациентов и уменьшения инвалидизации. Такой подход позволит оптимизировать алгоритмы профилактики, минимизируя избыточное лечение и улучшая управление рецидивом.

Литература

1. Белоусова Е.А., Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра. Колопроктология. 2023; 22 (1): 65–82.
2. Веселов А.В., Белоусова Е.А., Бакулин И.Г. и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; S2: 1137–1145.
3. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. Колопроктология. 2022; 21 (1): 37–49.
4. Buisson A., Nancey S., Manlay L., et al. USTEK Post-Op Study Group. Ustekinumab is more effective than azathioprine to prevent endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. United European Gastroenterol. J. 2021; 9 (5): 552–560.
5. Reynolds I.S., Doogan K.L., Ryan É.J., et al. Surgical Strategies to Reduce Postoperative Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolic Resection. Front. Surg. 2021; 8: 804137.
6. Ble A., Renzulli C., Cenci F., et al. The Relationship between endoscopic and clinical recurrence in postoperative crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J. Crohns Colitis. 2022; 16 (3): 490–499.
7. Rivière P., Bislenghi G., Hammoudi N., et al. Results of the eighth scientific workshop of ECCO: pathophysiology and risk factors of postoperative Crohn's Disease recurrence after an ileocolonic resection. J. Crohns Colitis. 2023; 17 (10): 1557–1568.
8. Fasulo E., D'Amico F., Osorio L., et al. The Management of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. J. Clin. Med. 2023; 13 (1): 119.
9. Bertin L., Semprucci G., Cavagna C., et al. Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Pathophysiology, Risk Stratification, and Management Strategies. J. Clin. Med. 2025; 15 (1): 243.
10. Erős A., Soós A., Hegyi P., et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Surg. Today. 2020; 50: 1138–1150.
11. Lichtenstein G.R., Shahabi A., Seabury S.A., et al. Lifetime economic burden of crohn's disease and ulcerative colitis by age at diagnosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 18 (4): 889–897.
12. Buisson A., Chevaux J.B., Allen P.B., et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 35 (6): 625–633.
13. Rivière P., Vermeire S., Irles-Depe M., et al. Rates of post-operative recurrence of crohn's disease and effects of immunosuppressive and biologic therapies. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021; 19 (4): 713–720.e1.
14. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017; 390 (10114): 2769–2778.
15. Hracs L., Windsor J.W., Gorospe J., et al. Global IBD Visualization of Epidemiology Studies in the 21st Century (GIVES-21) Research Group. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. Nature. 2025; 642 (8067): 458–466.

16. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 3: 4–12.
17. Плотникова Е.Ю., Чашкова Е.Ю. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. Лечащий Врач. 2019; 8: 14.
18. Ma D., Li Y., Li L., Yang L. Risk factors for endoscopic postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a protocol for systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2024; 24 (1): 211.
19. Auzolle C., Nancey S., Tran-Minh M.L., et al. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018; 48 (9): 924–932.
20. Reese G.E., Nanidis T., Borysiewicz C., et al. The effect of smoking after surgery for crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. Int. J. Color. Dis. 2008; 23: 1213–1221.
21. Cristian H.R., Walshe M., Birch S., et al. Clinical predictors of early and late endoscopic recurrence following ileocolonic resection in Crohn's disease. J. Crohn's Colitis. 2024; 18 (4): 615–627.
22. Buisson A., Cannon L., Umanskiy K., et al. Factors associated with anti-tumor necrosis factor effectiveness to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease. Intest. Res. 2022; 20 (3): 303–312.
23. Ikeda A., Miyoshi N., Fujino S., et al. A novel predictive nomogram for early endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Digestion. 2019; 100 (4): 269–276.
24. Poredska K., Kunovsky L., Marek F., et al. The influence of microscopic inflammation at resection margins on early postoperative endoscopic recurrence after Ileocaecal resection for Crohn's disease. J. Crohns Colitis. 2020; 14 (3): 361–368.
25. Maggiori L., Brouquet A., Zerbib P., et al. Penetrating Crohn disease is not associated with a higher risk of recurrence after surgery: a prospective nationwide cohort conducted by the Getaid Chirurgie Group. Ann. Surg. 2019; 270 (5): 827–834.
26. Cañete F., Mañosa M., Casanova M.J., et al. ENEIDA registry by GETECCU. Adalimumab or Infliximab for the prevention of early postoperative recurrence of crohn disease: results from the ENEIDA Registry. Inflamm. Bowel. Dis. 2019; 25 (11): 1862–1870.
27. Adamina M., Minozzi S., Warusavitarne J., et al. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's Disease: surgical treatment. J. Crohns Colitis. 2024; 18 (10): 1556–1582.
28. Luceri C., Dragoni G., Zambonin D., et al. Is the age at surgery in Crohn's disease clinically relevant? Differences and peculiarities: a wide single centre experience after long-term follow-up. Langenbecks Arch. Surg. 2022; 407 (7): 2987–2996.
29. Joustra V., Duijvestein M., Mookhoek A., et al. Natural history and risk stratification of recurrent Crohn's disease after ileocolonic resection: a multicenter retrospective cohort study. Inflamm. Bowel. Dis. 2022; 28 (1): 1–8.
30. Gu P., Dube S., Lee Y., et al. Comparative persistence of non-tumor necrosis factor (TNF) *vs.* TNF antagonists for post-operative prophylaxis in Crohn's disease (CD). Dig Dis Sci. 2024; 69 (1): 235–245.
31. Carvello M., D'Hoore A., Maroli A., et al. Postoperative complications are associated with early and increased rate of disease recurrence after surgery for Crohn's disease. Dis. Colon Rectum. 2023; 66: 691–699.
32. Tyrode G., Lakkis Z., Vernerey D., et al. KONO-S anastomosis is not superior to conventional anastomosis for the reduction of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. Inflamm. Bowel Dis. 2024; 30 (10): 1670–1677.
33. Rowan C.R., McManus J., Boland K., O'Toole A. Visceral adiposity and inflammatory bowel disease. Int. J. Colorectal. Dis. 2021; 36 (11): 2305–2319.
34. Mañosa M., Calafat M., Ricart E., et al. ENEIDA registry of GETECCU. Comparative study on the management and outcomes of postoperative Crohn's disease in older patients: data from the ENEIDA registry. United European Gastroenterol. J. 2026; 14 (1): e70150.
35. Dang J.T., Dang T.T., Wine E., et al. The genetics of postoperative recurrence in Crohn disease: a systematic review, meta-analysis, and framework for future work. Crohns Colitis 360. 2021; 3 (2): otaa094.
36. Fowler S.A., Ananthakrishnan A.N., Gardet A., et al. SMAD3 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease. J. Crohns Colitis. 2014; 8 (8): 845–851.
37. Samnani S., Ray C.M., Gill P., et al. Diagnostic accuracy of noninvasive biomarkers and imaging for evaluating postoperative recurrence in Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2025; 23 (13): 2433–2447.e9.
38. Holt D.Q., Moore G.T., Strauss B.J., et al. Visceral adiposity predicts post-operative Crohn's disease recurrence. Aliment. Pharmacol. Ther. 2017; 45 (9): 1255–1264.
39. Hamilton A.L., Kamm M.A., De Cruz P., et al. Serologic antibodies in relation to outcome in postoperative Crohn's disease. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 32 (6): 1195–1203.
40. Buisson A., Sokol H., Hammoudi N., et al. Role of adherent and invasive Escherichia coli in Crohn's disease: lessons from the postoperative recurrence model. Gut. 2022; 72: 39–48.
41. Hamilton A.L., De Cruz P., Wright E.K., et al. Non-Invasive Serological Monitoring for Crohn's Disease Postoperative Recurrence. J. Crohns Colitis. 2022; 16: 1797–1807.
42. Wang H., Yan G., Wu Y., et al. Fecal microbiota related to postoperative endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. Gastroenterol. Rep. (Oxf). 2024; 12: goae017.
43. Hamilton A.L., Kamm M.A., De Cruz P., et al. Luminal microbiota related to Crohn's disease recurrence after surgery. Gut Microbes. 2020; 11 (6): 1713–1728.
44. D'Haens G., Taxonera C., Lopez-Sanroman A., et al. Vedolizumab to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease (REPREVIO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2025; 10 (1): 26–33.

45. Avellaneda N., Maroli A., Pellino G., et al. Long-term comparative outcomes after ileocecal resection for inflammatory versus complicated Crohn's disease. A multicenter, retrospective study (Crohn's-Urg). Dig. Liver Dis. 2025; 57 (10): 1920–1926.
46. Shah R.S., Regueiro M., Cohen B., Mahadevan U. A review on the management of postoperative Crohn's disease. Pract. Gastroenterol. 2024; 2: 20–27.
47. Ollech J.E., Aharoni-Golan M., Weisshof R., et al. Differential risk of disease progression between isolated anastomotic ulcers and mild ileal recurrence after ileocolonic resection in patients with Crohn's disease. Gastrointest. Endosc. 2019; 90 (2): 269–275.
48. Bachour S.P., Shah R.S., Lyu R., et al. Mild neoterminal ileal post-operative recurrence of Crohn's disease conveys higher risk for severe endoscopic disease progression than isolated anastomotic lesions. Aliment. Pharmacol. Ther. 2022; 55 (9): 1139–1150.
49. Boschetti G., Nancey S., Moussata D., et al. Enrichment of circulating and mucosal cytotoxic CD8+ T cells is associated with postoperative endoscopic recurrence in patients with Crohn's disease. J. Crohns Colitis. 2016; 10 (3): 312–321.
50. Thin L.W.Y., Picardo S., Sooben S., et al. Ileocolonic end-to-end anastomoses in Crohn's disease increase the risk of early post-operative endoscopic recurrence in those undergoing an emergency resection. J. Gastrointest. Surg. 2021; 25 (1): 241–251.
51. Yanai H., Kagramanova A., Knyazev O., et al. Endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease after curative ileocecal resection with early prophylaxis by anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab: a real-world multicentre European study. J. Crohns Colitis. 2022; 16: 1882–1892.
52. Hupé M., Pereira B., Buisson A. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of conventional therapy and biologics to prevent endoscopic postoperative recurrence in patients with Crohn's disease. Ther. Adv. Gastroenterol. 2025; 18: 17562848251374240.
53. Mañosa M., Fernández-Clotet A., Nos P., et al. Ustekinumab and vedolizumab for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. Dig. Liver Dis. 2023; 55 (1): 46–52.
54. Arkenbosch J.H.C., Beelen E.M.J., Dijkstra G., et al. Prophylactic medication for the prevention of endoscopic recurrence in Crohn's disease: a prospective study based on clinical risk stratification. J. Crohns Colitis. 2023; 17 (2): 221–230.
55. Luglio G., Rispo A., Imperatore N., et al. Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in Crohn's disease: the SuPREMe-CD study – a randomized clinical trial. Ann. Surg. 2020; 272 (2): 210–217.
56. Alibert L., Betton L., Falcoz A., et al. Does Kono-S anastomosis reduce recurrence in Crohn's disease compared with conventional ileocolonic anastomosis? A nationwide propensity score-matched study from GETAID Chirurgie Group (KoCoRICCO Study). J. Crohns Colitis. 2024; 18 (4): 525–532.

Predictors of Postoperative Crohn's Disease Recurrence

I.G. Bakulin PhD, Prof.[1], N.L. Lozovskaya[2]

[1] *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg*
[2] *"Scandinavia" Multidisciplinary Clinic ("AVA-Peter" LLC), St. Petersburg*

Contact person: Igor G. Bakulin, igbakulin@yandex.ru

Postoperative recurrence (POR) of Crohn's disease (CD) remains one of the main challenges in the management of patients who have undergone intestinal resection. Despite the development of various strategies, a universal algorithm for prevention and monitoring is lacking due to the multifactorial nature of the disease course. Over the past decade, there has been an increase in the number of patients with penetrating and stricturing forms of CD requiring surgical intervention at disease onset. Approximately 75% of patients with a penetrating or stricturing form of CD require surgical treatment.
Aim. *To present and systematise current understanding of the prognostic capabilities and prevention strategies for POR, as well as the management algorithms for patients with CD in the postoperative period.*
Material and methods. *A review of global literature data (databases: PubMed, Cochrane Library, Scopus, eLibrary.ru) from 2014 to 2026, focusing on POR monitoring and therapeutic management of patients after surgical interventions for CD.*
Conclusion. *Currently, international guidelines identify the following risk factors for POR: young age, active smoking, previous intestinal resections, penetrating disease phenotype, and perianal lesions. Given the recent trend of increasing POR rates and the emergence of new pharmacological agents with novel mechanisms of action, it is advisable to optimise monitoring and management algorithms and to study the evidence base for POR risk factors. This will significantly enhance the ability to predict the course of Crohn's disease in postoperative patients and help develop management algorithms for this patient population.*

Keywords*: Crohn's disease (CD), complicated course of CD, postoperative recurrence of CD, predictors of postoperative recurrence of CD, strategies for postoperative management of CD*

Российский университет медицины, Москва

Метаболомные предикторы ответа на биологическую терапию при воспалительных заболеваниях кишечника: обзор систематических обзоров

С.В. Лямина, д.м.н., М.К. Девкота, А.В. Заборовский, д.м.н., проф., И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Лямина, svlvs@mail.ru

Для цитирования: Лямина С.В., Девкота М.К., Заборовский А.В., Маев И.В. Метаболомные предикторы ответа на биологическую терапию при воспалительных заболеваниях кишечника: обзор систематических обзоров. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 60–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-60-72

***Цель** – систематизировать и критически оценить совокупность доказательств из опубликованных систематических обзоров, метаанализов и крупных проспективных когортных исследований об ассоциации базальных уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и желчных кислот (ЖК) в кале и сыворотке с ответом на биологическую терапию при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), а также предложить концептуальную модель персонализации терапевтического выбора на основе метаболомного профиля пациента.*

***Материал и методы.** Выполнен обзор систематических обзоров (umbrella review) согласно рекомендациям JBI и PRIOR; поиск проведен в базах данных PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science и PROSPERO без ограничений по дате до июня 2026 г. Методологическое качество включенных обзоров оценивали по инструменту A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2), достоверность совокупности доказательств – по системе Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE).*

***Результаты.** Синтез данных показывает, что предиктивная ценность КЦЖК и ЖК специфична для класса биологического препарата. Наиболее убедительные данные относятся к ведолизумабу (анти-α4β7): повышенные базальные уровни бутирата и вторичных ЖК ассоциированы с более высокой вероятностью ремиссии (в комбинации с микробиомными маркерами AUC достигает 0,961). При терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) ключевым предиктивным сигналом выступают вторичные ЖК, модулирующие баланс регуляторных Т-лимфоцитов и поляризацию макрофагов (AUC ~0,81). Для ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 12/23 и ИЛ-23 данные ограниченны и противоречивы. Логарифмическое соотношение первичных/вторичных ЖК (PBA/SBA) рассматривается как интегральный биомаркер дисбиоза. Достоверность доказательств варьирует от умеренной (GRADE B – вторичные ЖК при терапии ингибиторами ФНО-α (анти-ФНО-α)) до очень низкой (GRADE D – КЦЖК при анти-ИЛ-23).*

***Заключение.** Базальный метаболомный профиль по КЦЖК и ЖК несет биологически обоснованную и потенциально клинически значимую предиктивную информацию о вероятности ответа на биологическую терапию при ВЗК, однако уровень доказательности остается умеренным и низким вследствие малых выборок и методологической гетерогенности первичных исследований. Для клинического внедрения необходимы проспективные мультицентровые исследования со стандартизированными преаналитическими протоколами и внешней валидацией предиктивных алгоритмов.*

Ключевые положения

- *Предиктивная ценность короткоцепочечных и желчных кислот при ВЗК специфична для класса биологического препарата, а не универсальна.*
- *Наиболее убедительные данные получены для ведолизумаба: базальный уровень бутирата и вторичные желчные кислоты в сочетании с микробиомными маркерами достигают AUC до 0,961.*
- *Для ингибиторов ФНО-α ключевым сигналом служат вторичные желчные кислоты (AUC ~0,81); для ингибиторов ИЛ-23 данные ограниченны.*
- *Предложена концептуальная модель персонализации выбора биологической терапии на основе базального метаболомного профиля пациента.*

Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, биологическая терапия, кишечный микробиом, метаболомика, предиктор ответа, персонализированная медицина*

Введение

Клиническое обоснование

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – характеризуются хроническим прогрессирующим течением и развитием инвалидизирующих осложнений у значительной доли пациентов [1]. За последние два десятилетия биологические препараты с таргетным действием – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО-α: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), антагонисты α4β7-интегрина (ведолизумаб) и ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23 (устекинумаб) и ИЛ-23 (ризанкизумаб, мирикизумаб) – кардинально изменили тактику ведения ВЗК. Тем не менее первичная потеря ответа на биологическую терапию фиксируется у 20–50% пациентов, а вторичная развивается дополнительно у 30–40% в течение первых лет наблюдения [2].

Отсутствие надежных базальных предикторов ответа часто вынуждает клиницистов принимать решения в условиях значительной неопределенности и эмпирически подбирать терапию методом «проб и ошибок». Клинические характеристики пациентов – возраст, фенотип заболевания, индекс массы тела, уровни С-реактивного белка, альбумина – обладают невысокой предсказательной ценностью [3]. Это обусловливает значительный исследовательский интерес к анализу кишечного микробиома и его метаболитов как потенциальных неинвазивных биомаркеров ответа на терапию [2, 4, 5].

КЦЖК и желчные кислоты как метаболиты кишечной микробиоты

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат (С2), пропионат (С3) и бутират (С4) – синтезируются бутират-продуцирующими микроорганизмами (*Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia* spp., *Eubacterium rectale*) в процессе ферментации пищевых волокон. Бутират является основным источником энергии для колоноцитов, регулирует активность гистондеацетилаз (HDAC) и подавляет NF-κB-опосредованное воспаление через рецепторы GPR109A и GPR43 [4, 6]. У больных ВЗК с активным воспалением уровни фекальных КЦЖК, в особенности бутирата, значимо снижены по сравнению со здоровыми лицами [7].

Желчные кислоты (ЖК) синтезируются в печени из холестерина и конъюгируются с таурином или глицином. Микробиота трансформирует первичные ЖК (холевая – CA, хенодезоксихолевая – CDCA) во вторичные (дезоксихолевая – DCA, литохолевая – LCA) при участии бактериальных гидролаз желчных солей (BSH) и 7α-дегидроксилаз. Вторичные ЖК обладают самостоятельными противовоспалительными свойствами: активируют ядерный фарнезоидный Х-рецептор (FXR) и мембранный рецептор TGR5, ингибируют NF-κB и инфламмасому NLRP3, стимулируют дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [8, 9]. При ВЗК характерно снижение пула вторичных ЖК и повышение соотношения первичных/вторичных ЖК (PBA/SBA), что отражает дисбиоз 7α-дегидроксилирующих бактерий [8, 10].

Состояние доказательной базы и обоснование umbrella review

За период 2017–2026 гг. опубликован ряд систематических обзоров, оценивающих роль метаболомных характеристик в прогнозировании ответа на биологическую терапию. Систематический обзор S. Meade и соавт. включил 28 исследований и выделил КЦЖК-продуцирующие бактерии и ЖК как наиболее перспективные метаболомные предикторы [2]. В систематическом обзоре V. Malinauskiene и соавт., включившем пять исследований по ведолизумабу, продемонстрированы достоверно более высокие базальные уровни бутирата у пациентов, достигших ремиссии [11]. Систематический обзор A.K. Dutta и соавт. на материале 16 исследований у взрослых с БК показал, что микробные параметры, и прежде всего функциональные характеристики КЦЖК-метаболизма, превосходят клинические и биохимические маркеры в прогнозе ответа, а лучшие многопараметри-

ческие модели достигают AUC до 0,96 [12]. Крупное проспективное мультиомиксное исследование J.W.J. Lee и соавт., выполненное в 2021 г., выявило микробные и метаболомные детерминанты ответа на анти-ФНО-α, ведолизумаб и устекинумаб [13].

Вместе с тем ни один из доступных обзоров не представляет синтез второго порядка (umbrella review) по КЦЖК и ЖК именно как предиктор биологической терапии с разбивкой по классам препаратов, клиническим фенотипам ВЗК, конечным точкам и интеграцией с концепцией персонализированного выбора терапии. Это определяет актуальность и научную новизну настоящего обзора [14, 15].

Цель – синтезировать и критически оценить доказательства из систематических обзоров, метаанализов и крупных проспективных когорт, свидетельствующие об ассоциации базальных уровней фекальных/сывороточных КЦЖК и ЖК с ответом на биологическую терапию при ВЗК.

В ходе исследования выполняли следующие задачи:

- сравнение предиктивных потенциалов КЦЖК и ЖК в зависимости от класса биологического препарата (анти-ФНО-α, анти-α4β7, анти-ИЛ-12/23, анти-ИЛ-23);
- оценка пороговых значений и диагностических показателей (AUC, чувствительность, специфичность) отдельных биомаркеров и комбинированных панелей;
- анализ методологического качества включенных обзоров (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, AMSTAR-2) и достоверности доказательств (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE);
- разработка концептуальной модели алгоритма персонализации биологической терапии на основе метаболомного профиля;
- определение пробелов в доказательной базе и приоритеных целей и задач для будущих первичных исследований.

Материал и методы

Тип исследования и стандарты отчетности

Настоящий обзор выполнен в формате обзор систематических обзоров (umbrella review) в соответствии с руководящими положениями JBI Manual for Evidence Synthesis (2024) [16] и главой V Cochrane Handbook [17]. Подготовка и отчетность соответствуют контрольному перечню PRIOR (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews, 27 пунктов, семь разделов) [15] и PRISMA 2020 [14].

Протокол обзора был проспективно зарегистрирован в международном реестре PROSPERO до начала проведения формального скрининга.

Поисковая стратегия

Комплексный поиск выполнен в базах данных: MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Web of Science Core Collection и реестре PROSPERO. Дата финального поиска – июнь 2026 г. Дополнительно проведен поиск «серой» литературы и ручной поиск по спискам литературы включенных обзоров. Поисковые блоки объединялись логическим оператором AND по следующим терминам:

- Блок 1 (заболевание): inflammatory bowel disease / Crohn's disease / ulcerative colitis / IBD.
- Блок 2 (вмешательство): biologic / anti-TNF / infliximab / adalimumab / vedolizumab / ustekinumab / risankizumab / mirikizumab / IL-23 inhibitor / integrin inhibitor.
- Блок 3 (биомаркеры): short-chain fatty acids / SCFA / butyrate / propionate / acetate / bile acids / secondary bile acids / deoxycholic acid / lithocholic acid / faecal metabolomics.
- Блок 4 (тип публикации): systematic review / meta-analysis / overview of reviews.

Критерии включения и исключения (Population, Intervention, Comparison, Outcome – PICO)

Критерии отбора сформулированы по схеме PICO и представлены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследований (PICO)

Элемент	Критерий включения	Критерий исключения
Популяция (P)	Взрослые и/или дети с ВЗК (БК, ЯК, недифференцированный колит)	Только животные модели, только здоровые добровольцы
Вмешательство (I)	Биологическая терапия любого класса, одобренная для ВЗК	Только малые молекулы (JAK-инг., S1P-модул.) без биологиков
Сравнение/Биомаркер (C)	Базальный уровень КЦЖК и/или ЖК в кале, сыворотке или биоптатах	Только генетические маркеры без метаболомики
Результат/Исход (O)	Клиническая, эндоскопическая или биохимическая ремиссия / ответ	Только данные безопасности; нет данных об ответе
Тип публикации	Систематический обзор (с метаанализом или без), umbrella review; ключевые проспективные когорты	Нарративные обзоры, отдельные клинические случаи
Язык	Без ограничений	–

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ЖК – желчные кислоты.

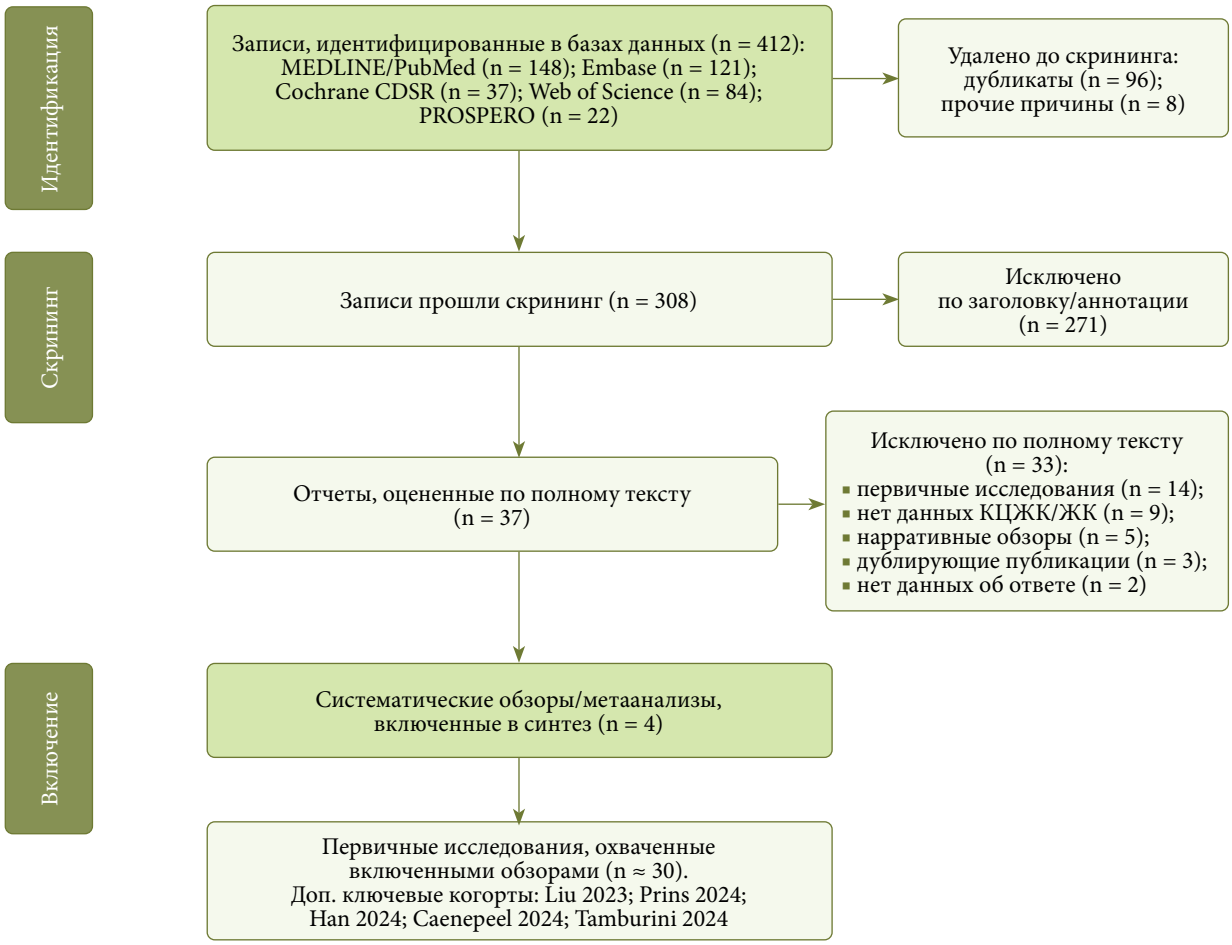


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований PRISMA 2020 (по [14])

Скрининг и отбор исследований

Скрининг заголовков и аннотаций выполняли два независимых рецензента с использованием программных платформ Covidence или Rayyan. Разногласия разрешали путем обсуждения или привлечения мнения третьего рецензента. Результаты отбора представлены в виде PRISMA 2020 Flow Diagram (рис. 1) [14].

Извлечение данных

Данные извлекали два исследователя по стандартизированной форме, включающей: библиографические характеристики обзора (авторы, год, журнал, тип обзора); характеристики первичных исследований (число исследований, совокупное число пациентов, дизайн); тип биомаркера (КЦЖК: бутират/пропионат/ацетат; ЖК: первичные/вторичные; матрица: кал/сыворотка); класс биологического препарата; определение исхода (клиническая/эндоскопическая/биохимическая ремиссия, временная точка); меру ассоциации (OR, RR, AUC, SMD, коэффициент корреляции с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ)); гетерогенность (I^2, τ^2); метод оценки метаболитов (ГХ-МС, LC-MC/MC, таргетная/нетаргетная метаболомика); конфаундеры и ограничения.

Оценка методологического качества (AMSTAR-2)

Методологическое качество каждого включенного систематического обзора оценивали по инструменту AMSTAR-2 (16 критериев; итоговая оценка: высокое/умеренное/низкое/критически низкое доверие) [18]. AMSTAR-2 применим к систематическим обзорам как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований.

Оценка достоверности доказательств (GRADE)

Достоверность совокупного доказательного тела оценивали по системе GRADE применительно к каждому предиктивному сигналу, отдельно для каждого класса биологической терапии, по пяти критериям: риск систематической ошибки, несогласованность, непрямота, неточность и публикационное смещение.

Оценка перекрывания первичных исследований

Для оценки степени перекрывания первичных исследований между включенными обзорами использовали матрицу перекрывания (overlap matrix) с расчетом индекса corrected covered area (CCA) по методологии Pieper и соавт.

Таблица 2. Характеристика ключевых включенных обзоров и когортных исследований

Обзор/исследование	Журнал, год	Число иссл. / количество пациентов	Биомаркер	ГИБТ	AMSTAR-2 / дизайн
S. Meade и соавт. [2]	Gut Microbes, 2023	28 / ~2100	КЦЖК, ЖК, аминокислоты	Анти-ФНО (23), ВДЗ (3), УСТ (2)	Умеренное
V. Malinauskiene и соавт. [11]	Pharmaceutics, 2025	5 / ~310	КЦЖК (бутират), вторичные ЖК	Ведолизумаб	Низкое/умеренное
A.K. Dutta и соавт. [12]	World J. Gastrointest. Pathophysiol., 2025	16 / нет данных	Микробиом, КЦЖК-метаболизм	Разные (БК)	Систематический обзор
J.W.J. Lee и соавт. [13]	Cell. Host. Microbe, 2021	Мульти-омикс / ~300	ЖК, КЦЖК, метаболом	Анти-ФНО, ВДЗ, УСТ	Проспективная когорта
J. Liu и соавт. [19]	Microbiol. Spectr., 2023	1 / 42	Бутират, изобутират	Ведолизумаб (ЯК)	Первичная когорта
F.M. Prins и соавт. [21]	Gut Microbes, 2024	1 / 79 (+47 реплик.)	ЖК (PBA/SBA), нетаргетный метаболом	ВДЗ + УСТ	Первичная когорта
B. Han и соавт. [3]	Gut Microbes, 2024	1 / ~80	Вторичные ЖК (сыворотка)	Ведолизумаб (БК)	Первичная когорта
C. Caenepeel и соавт. [25]	Gastroenterology, 2024	1 / 296	Индекс дисбиоза + стул	Анти-ФНО, ВДЗ, УСТ	Первичная когорта
F.B. Tamburini и соавт. [22]	J. Crohns Colitis, 2024	1 / 287 (GARDENIA)	Микробиом (WGS), *F. prausnitzii*	Анти-ФНО, анти-интегрин	Первичная когорта

Примечание. ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ВДЗ – ведолизумаб; УСТ – устекинумаб; WGS – полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing).

Интерпретация: 0–5% – слабое перекрывание; 6–10% – умеренное; 11–15% – высокое; > 15% – очень высокое.

Синтез данных

Ввиду прогнозируемой гетерогенности включенных обзоров по методологии, популяциям и исходам применяли преимущественно структурированный нарративный синтез с использованием сводных таблиц. Количественный метаанализ выполняли при наличии достаточной гомогенности (≥ 3 обзора по одному биомаркеру и одному классу терапии); в противном случае применяли метод «подсчета голосов» на основе направления и статистической значимости эффектов.

Результаты

Отбор и характеристика включенных обзоров

Представленный ниже синтез отражает данные доступных систематических обзоров и ключевых проспективных когортных исследований по состоянию на июнь 2026 г. Характеристика ключевых включенных в анализ источников приведена в табл. 2.

КЦЖК как предикторы ответа на биологическую терапию

Ведолизумаб (анти-α4β7-интегрин)

Наиболее убедительные данные о предиктивной роли КЦЖК получены в отношении ведолизумаба. В исследовании J. Liu и соавт. (2023), включенном в обзор V. Malinauskiene и соавт., базальные уровни бутирата (p = 0,024) и изобутирата (p = 0,042) были достоверно выше в группе пациентов с умеренно-тяжелым течением ЯК, достигших ремиссии к 14-й неделе лечения ведолизумабом. Комбинация маркеров *Verrucomicrobiota* + бутират + изобутират обеспечивала AUC = 0,961 для прогнозирования ранней ремиссии, существенно превосходя предиктивную ценность отдельных клинических параметров [11, 19]. Систематический обзор V. Malinauskiene и соавт. (2025) подтвердил, что повышенные базальные уровни КЦЖК-продуцирующих бактерий (*Bifidobacterium longum, B. ovatus, Roseburia inulinivorans*) и самих КЦЖК ассоциированы с достижением ремиссии к 14-й неделе ведолизумаб-терапии как у взрослых, так и у детей. Педиатрические пациенты с повышенным базальным присутствием бутират-продуцирующих бактерий демонстрировали значимо более ранний ответ [11]. Эти данные согласуются с результатами проспективного исследования O. Palmieri и соавт. (2024): при ответе на биологическую терапию, в частности на ведолизумаб, отмечалось обогащение КЦЖК-продуцирующими бактериями (*Odoribacter, Ruminococcus*) и специфическое обогащение *Barnesiellaceae* и *Lachnospiraceae* [20].

Вместе с тем проспективное исследование F.M. Prins и соавт. (2024, n = 79, ВДЗ + УСТ) с внешней валидацией (n = 47) не обнаружило достоверных метаболомных предикторов ответа после коррекции на множественные сравнения (FDR). Добавление метаболомных данных к клинической модели повышало AUC лишь незначительно – с 0,71 ± 0,13 до 0,73 ± 0,12. Авторы подчеркивают ключевое ограничение: малый размер выборки и недостаточную статистическую мощность [21].

Анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб)

В обзоре S. Meade и соавт. (2023) низкие базальные уров-

ни КЦЖК-продуцирующих бактерий (*F. prausnitzii*, представители семейства *Lachnospiracea*e, порядка *Clostridiales*) ассоциировались с первичным отсутствием ответа на анти-ФНО-терапию. Метаболомный анализ показал, что фекальные КЦЖК обеспечивали AUC = 0,81 для прогнозирования ответа на анти-ФНО-терапию, тогда как сывороточные – AUC = 0,74 [2]. Эти наблюдения получили независимое подтверждение в крупной полногеномной (WGS) когорте F.B. Tamburini и соавт. (2024, GARDENIA; n = 287, ЯК): микробиомные модели, в которых ключевую роль играли бактерии *F. prausnitzii*, превосходили клинические переменные в прогнозе ремиссии при анти-ФНО-терапии и анти-интегриновой терапии; выявлена и новая ассоциация с *Flavonifractor plautii* [22].

Фармакологическое обоснование: бутират через ингибирование HDAC и активацию GPR109A снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-17), уменьшая воспалительную нагрузку и создавая более благоприятную иммунологическую среду для реализации терапевтического эффекта анти-ФНО-терапии. Динамика фекального метаболома при анти-ФНО-терапии характеризуется нормализацией профиля КЦЖК параллельно со снижением воспалительной активности слизистой [6, 7].

Устекинумаб (анти-ИЛ-12/23) и анти-ИЛ-23 препараты

Данных о предиктивной роли КЦЖК при устекинумаб-терапии выявлено значительно меньше. В обзоре S. Meade и соавт. (2023) у ответивших на устекинумаб исходно отмечалось меньшее присутствие *Escherichia-Shigella*, однако прямых данных о фекальном бутирате как предикторе ответа в систематических обзорах не представлено [2]. Прямые данные о фекальном бутирате/КЦЖК как предикторе ответа на анти-ИЛ-23 препараты (ризанкизумаб, мирикизумаб) в опубликованных систематических обзорах и оригинальных исследованиях по состоянию на июнь 2026 г. отсутствуют, что представляет критический пробел в доказательной базе [5].

Желчные кислоты как предикторы ответа на биологическую терапию

Ведолизумаб

Исследование B. Han и соавт. (2024, Gut Microbes) продемонстрировало ключевую роль желчнокислотного метаболизма в прогнозировании ответа на анти-α4β7 терапию при БК. Долгосрочная ремиссия на ведолизумабе ассоциировалась с персистирующим повышением вторичных ЖК (LCA, DCA) и соответствующих микробных популяций (*Lactobacillus, Clostridium* spp.). Мультиомиксная интеграция данных продемонстрировала, что изменения желчнокислотного профиля устойчивы на протяжении 54 недель у лиц, достигших клинической ремиссии, что свидетельствует о роли «оси желчных кислот» не только как предиктивного, но и как фармакодинамического биомаркера [3]. Эти данные согласуются с механистическими наблюдениями на гуманизированных мышиных моделях колита, где ось ЖК–FXR/TGR5 определяла ответ на анти-α4β7 терапию [23], и подтверждаются недавними экспериментальными данными X. Lv, B. Han и соавт. (ECCO, 2026) с трансплантацией фекальной микробиоты, показавшими, что CDCA и LCA напрямую активируют FXR и TGR5, улучшая барьерную функцию и усиливая ответ на анти-α4β7 [24].

Анти-ФНО (инфликсимаб)

В мультиомиксном анализе, синтезированном в обзоре S. Meade и соавт., вторичные ЖК обеспечивали AUC = 0,81 как предикторы ответа на анти-ФНО-α [2]. Совокупные данные указывают, что базальный состав кишечной микробиоты (в частности, *Bifidobacterium* spp.) является критическим детерминантом ответа на анти-ФНО-α, реализуя свое влияние через желчнокислотно-зависимую регуляцию баланса Treg/M1-макрофагов. Дефицит вторичных ЖК у пациентов с низкой численностью бифидобактерий снижает эффективность индукции иммунологической толерантности, необходимой для реализации опосредованной анти-ФНО-α ремиссии [9, 13].

PBA/SBA-соотношение как интегральный биомаркер

В исследовании F.M. Prins и соавт. (2024) логарифмическое соотношение первичных/вторичных ЖК (log PBA/SBA) достоверно различалось у ответивших и не ответивших на терапию (p = 0,035; β = -1,233) при недифференцированном анализе ответа на ведолизумаб + устекинумаб. Этот результат воспроизводит биологическую логику: доминирование первичных ЖК при дефиците 7α-дегидроксилирующих бактерий (Clostridium scindens, представители Lachnospiraceae) отражает глубокий дисбиоз и может указывать на иммунологическую «нечувствительность» к терапии [8, 21].

Желчные кислоты при диагностике ВЗК: контекст предиктивного потенциала

Для понимания контекста предиктивного потенциала ЖК важно учитывать данные об их диагностической точности при ВЗК в целом. Анализ R.H. Xu и соавт. (Medicine, 2024) показал, что классификационная модель, включающая DCA и CDCA, дифференцирует ВЗК от здоровых контролей с AUC = 0,866 (чувствительность 76,3%, специфичность 89,4%); индивидуальный AUC дезоксихолевой кислоты (DCA) составил 0,860 (чувствительность 80,7%, специфичность 82,5%) [10].

Интеграция метаболомных и микробиомных предикторов: данные новейших когорт

Ряд опубликованных в 2024–2025 гг. исследований расширяет доказательную базу за пределы отдельных метаболитов. Результаты многоцентрового проспективного исследования C. Caenepeel и соавт. (2024, Gastroenterology; n = 296) демонстрируют, что индекс

Таблица 3. Диагностическая и предиктивная точность биомаркерных панелей КЦЖК и ЖК

Биомаркер/панель	ГИБТ/контекст	Исход	AUC (95% ДИ)	Источник
Verrucomicrobiota + бутират + изобутират	Ведолизумаб	Клиническая ремиссия (14 нед.)	0,961	J. Liu, 2023 [19]
Фекальные КЦЖК	Анти-ФНО-терапия	Ответ	0,81	S. Meade, 2023 [2]
Вторичные ЖК (кал)	Анти-ФНО-терапия	Клиническая ремиссия	~0,81	S. Meade, 2023 [2]
Сывороточные КЦЖК	Анти-ФНО-терапия	Ответ	0,74	S. Meade, 2023 [2]
ЖК (CDCA + DCA)	Диагностика ВЗК	Диагноз ВЗК	0,866	R.H. Xu, 2024 [10]
DCA (индивидуально)	Диагностика ВЗК	Диагноз ВЗК	0,860	R.H. Xu, 2024 [10]
Метаболом + клиника	ВДЗ + УСТ	Ответ (6 мес.)	0,73 ± 0,12	F.M. Prins, 2024 [21]
Клиническая модель (база сравнения)	ВДЗ + УСТ	Ответ (6 мес.)	0,71 ± 0,13	F.M. Prins, 2024 [21]
log PBA/SBA (кал)	ВДЗ + УСТ	Ответ (6 мес.)	p = 0,035 (статистически значимо)	F.M. Prins, 2024 [21]
Микробиом (ML, random forest)	Биологики (интенсификация)	Потеря ответа (10 лет)	0,72–0,75	Z.M.A. Al Radi, 2024 [26]

Примечание. ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал; ML – машинное обучение; CDCA – хенодезоксихолевая кислота; DCA – дезоксихолевая кислота; PBA/SBA – соотношение первичных/вторичных ЖК; ВДЗ – ведолизумаб; УСТ – устекинумаб.

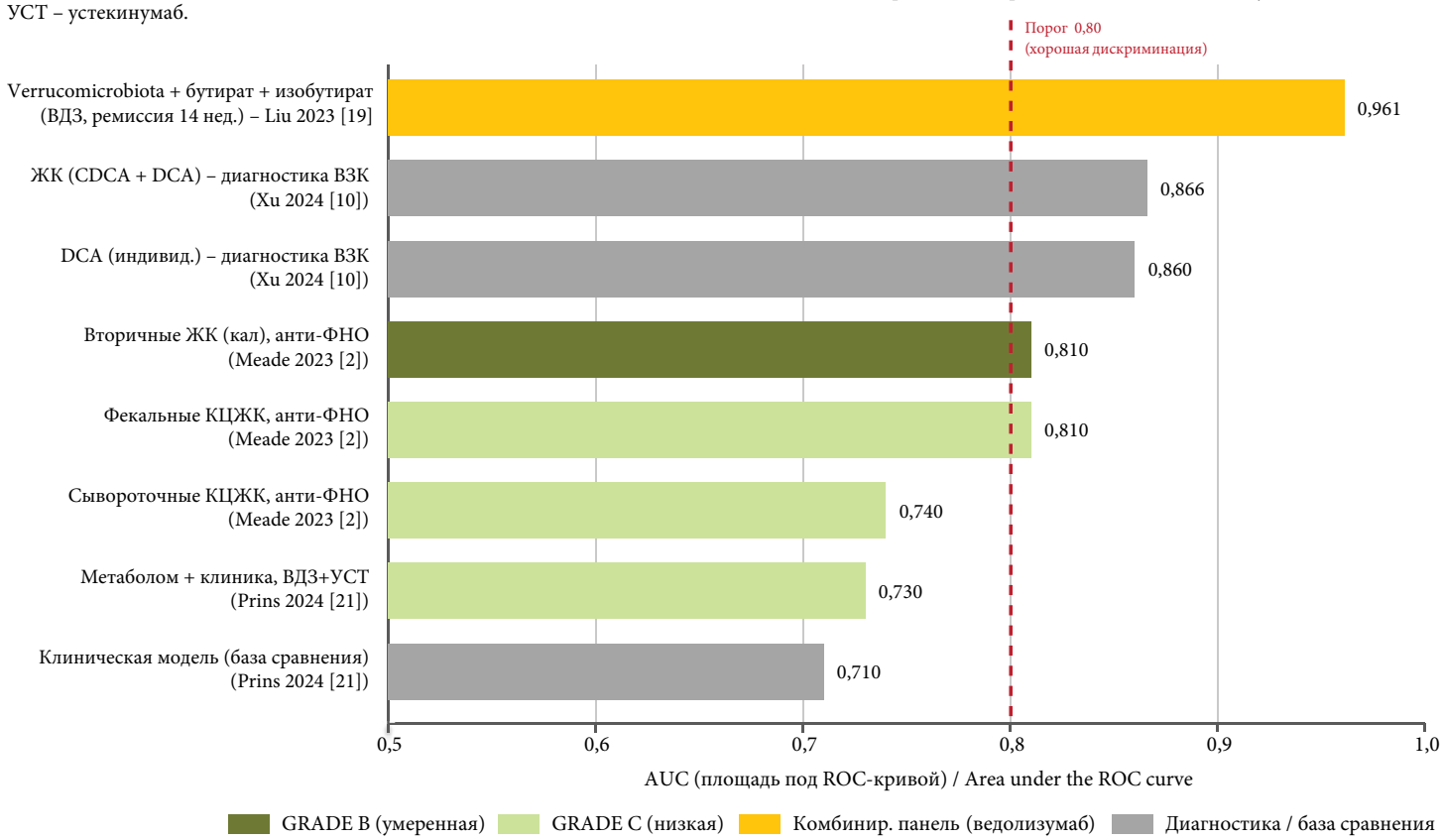


Рис. 2. Диагностическая/предиктивная точность (AUC) панелей КЦЖК и ЖК при ВЗК

дисбиоза и ассоциированные характеристики стула повышают точность прогноза ответа на биологическую терапию при ВЗК [25]. В 10-летней когорте у 90 обследованных лиц модели машинного обучения (random forest) по микробиомным таксонам и метаболическим путям Z.M.A. Al Radi и соавт. (2024) предсказывали интенсификацию терапии (включая потерю ответа на биологическую терапию) с AUC 0,72–0,75 [26]. Проспективное исследование P.J. Martínez González и соавт. (2025) у 150 обследованных лиц, которым выполняли метаболомные исследования сыворотки и мочи методом ядерного магнитного резонанса, выявило 55 потенциальных предиктивных биомаркеров ответа для пяти терапевтических групп, причем среди общих ключевых путей фигурировал метаболизм бутаноата (КЦЖК) [27]. Базовый профиль фекального метаболома при ВЗК и его детерминанты подробно охарактеризованы в работах A. Vich Vila и соавт. [28].

Диагностические характеристики биомаркерных панелей

Таблица 4. Методологическое качество включенных систематических обзоров (AMSTAR-2)

Обзор	Регистрация протокола	Комплексный поиск	Двойной скрининг	Метаанализ	Публикационное смещение	Итог AMSTAR-2
S. Meade, 2023 [2]	Нет	Да	Да	Нет	Частично	Умеренное
V. Malinauskiene, 2025 [11]	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Низкое
A.K. Dutta, 2025 [12]	Частично	Да	Да	Нет	Частично	Низкое/умеренное
J.W.J. Lee, 2021 [13]	Частично	Да	Да	Нет	Частично	Умеренное (когорта)

Примечание. Работу J.W.J. Lee и соавт. оценивали как проспективную когорту (не классический систематический обзор).

Таблица 5. Достоверность доказательств по системе GRADE по классам биологической терапии

Биомаркер	Анти-ФНО-терапия	Ведолизумаб	Устекинумаб	Анти-ИЛ-23
Вторичные ЖК	B (умеренная)	C (низкая)	C (низкая)	D (очень низкая)
Бутират (фекальный)	C (низкая)	C (низкая)	D (очень низкая)	D (очень низкая)
PBA/SBA-соотношение	C (низкая)	C (низкая)	D (очень низкая)	D (очень низкая)
Ацетат + пропионат	D (очень низкая)	D (очень низкая)	D (очень низкая)	D (очень низкая)

Примечание. Ни одна из ассоциаций не достигает уровня A по GRADE (A – высокая, B – умеренная, C – низкая, D – очень низкая достоверность). Снижение достоверности обусловлено риском систематической ошибки первичных исследований (малые выборки, отсутствие ослепления), непрямотой (различные определения исхода) и неточностью (широкие доверительные интервалы, малое число событий).

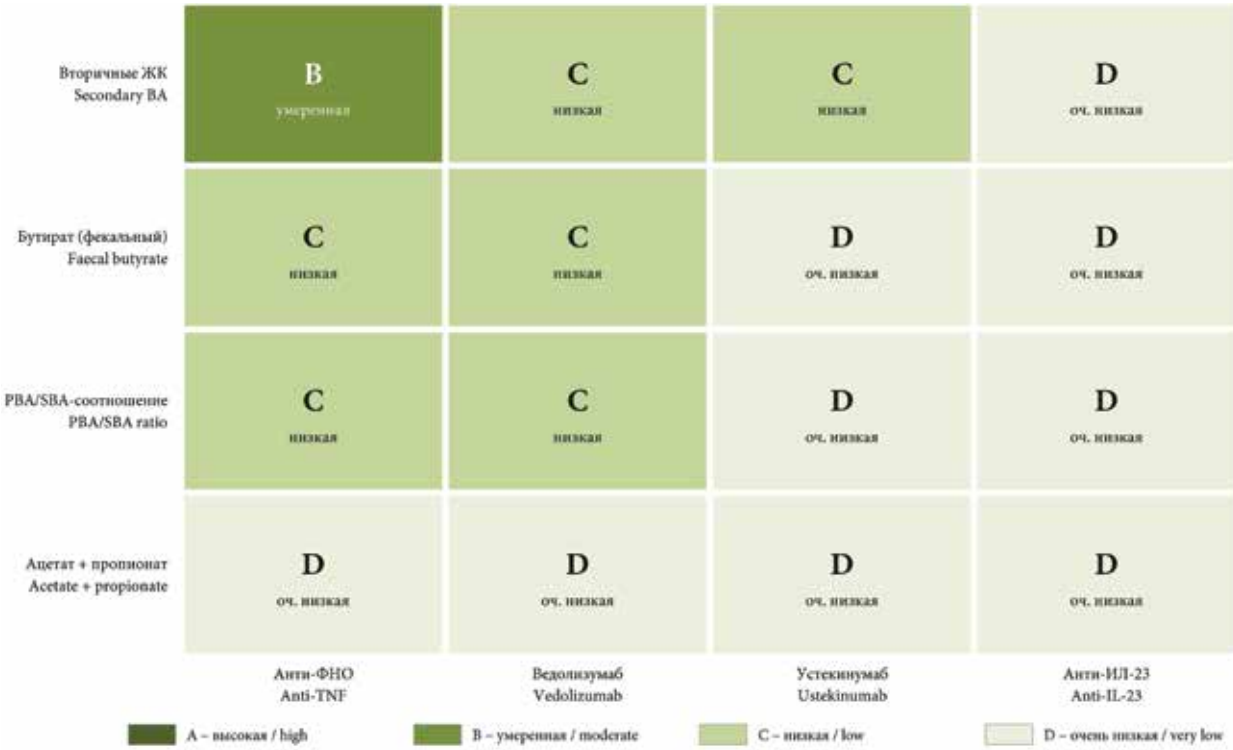


Рис. 3. Матрица достоверности доказательств (GRADE) для биомаркеров КЦЖК/ЖК по классам биологической терапии

Сводные данные о диагностической и предиктивной точности биомаркерных панелей представлены в табл. 3 и на рис. 2.

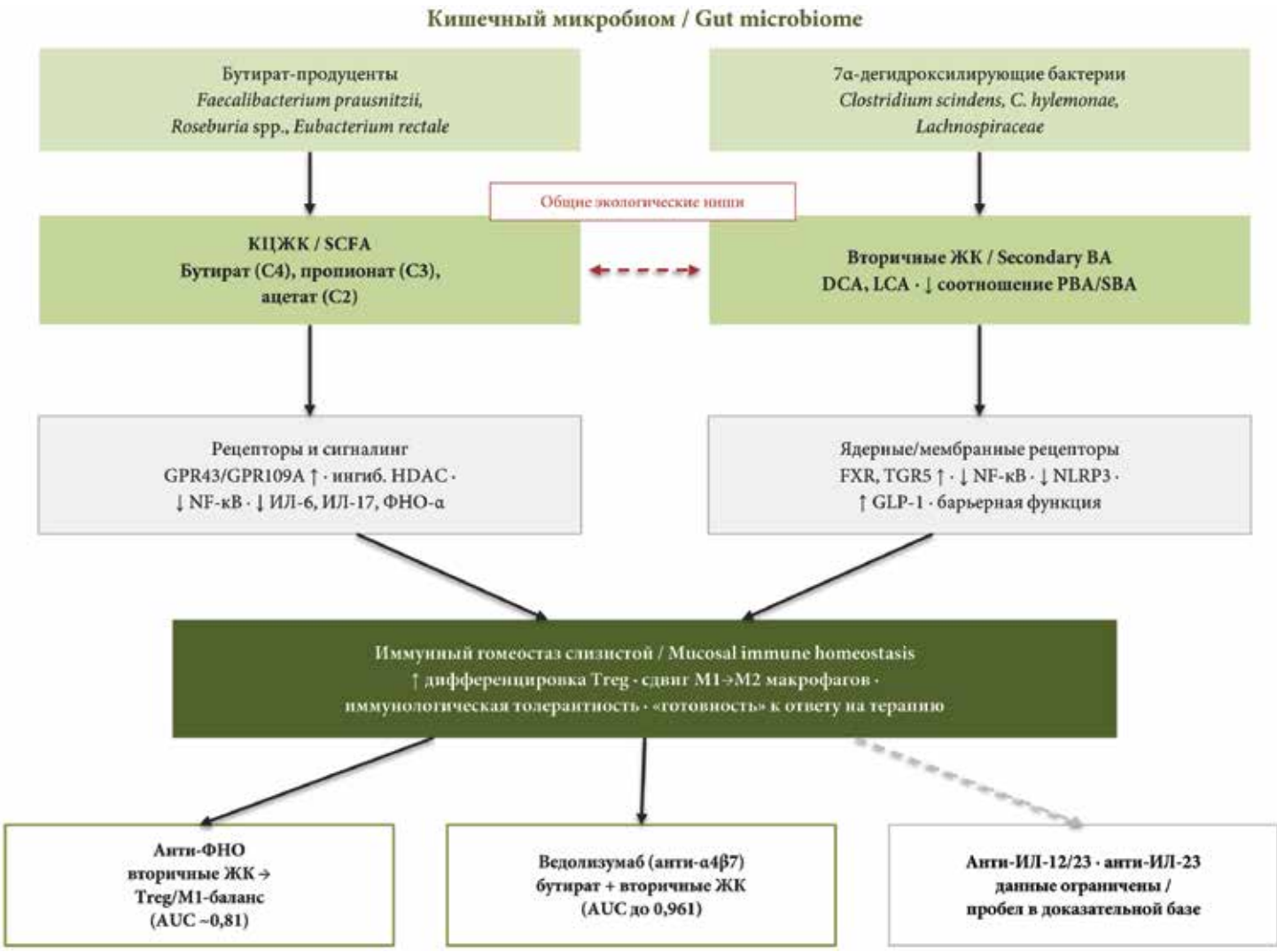
Оценка качества доказательств (AMSTAR-2 / GRADE)

Сводная оценка методологического качества включенных систематических обзоров по AMSTAR-2 приведена в табл. 4, достоверность доказательств по GRADE – в табл. 5 и на рис. 3.

Обсуждение

Главные находки и их клиническое значение

Проведенный синтез свидетельствует о том, что базальный метаболомный профиль по КЦЖК и ЖК несет значимую предиктивную информацию о вероятности ответа на биологическую терапию при ВЗК, хотя уровень доказательности остается умеренным или низким вследствие малых размеров выборок и методологической гетерогенности первичных исследований. Это согласуется с представлениями о роли фекального метаболома как перспективного инструмента стратификации па-



Примечание. Падение бутират-продуцентов и 7α-дегидроксилирующих бактерий → «двойной иммунологический дефицит» (↓КЦЖК + ↓вторичных ЖК), снижающий вероятность ответа на терапию.

Рис. 4. Ось «микробиом – КЦЖК – желчные кислоты – иммунный ответ» и ее связь с классами биологической терапии

циентов для персонализированной терапии [7, 29]. Ключевой вывод состоит в том, что предиктивные профили КЦЖК и ЖК не являются универсальными – они специфичны для класса биологического препарата. Анти-α4β7 терапия (ведолизумаб), ингибирующая миграцию эффекторных Т-лимфоцитов в слизистую оболочку, в большей степени зависит от локальной метаболической поддержки через достаточный уровень бутирата и вторичных ЖК, стимулирующих Treg-дифференцировку. Механизм действия анти-ФНО-α-терапии более системен: здесь пул вторичных ЖК важен через регуляцию M1/M2-поляризации макрофагов и формирование иммунологической толерантности слизистой [3, 9, 13].

Интеграция данных: КЦЖК – ЖК – микробиом – иммунный ответ

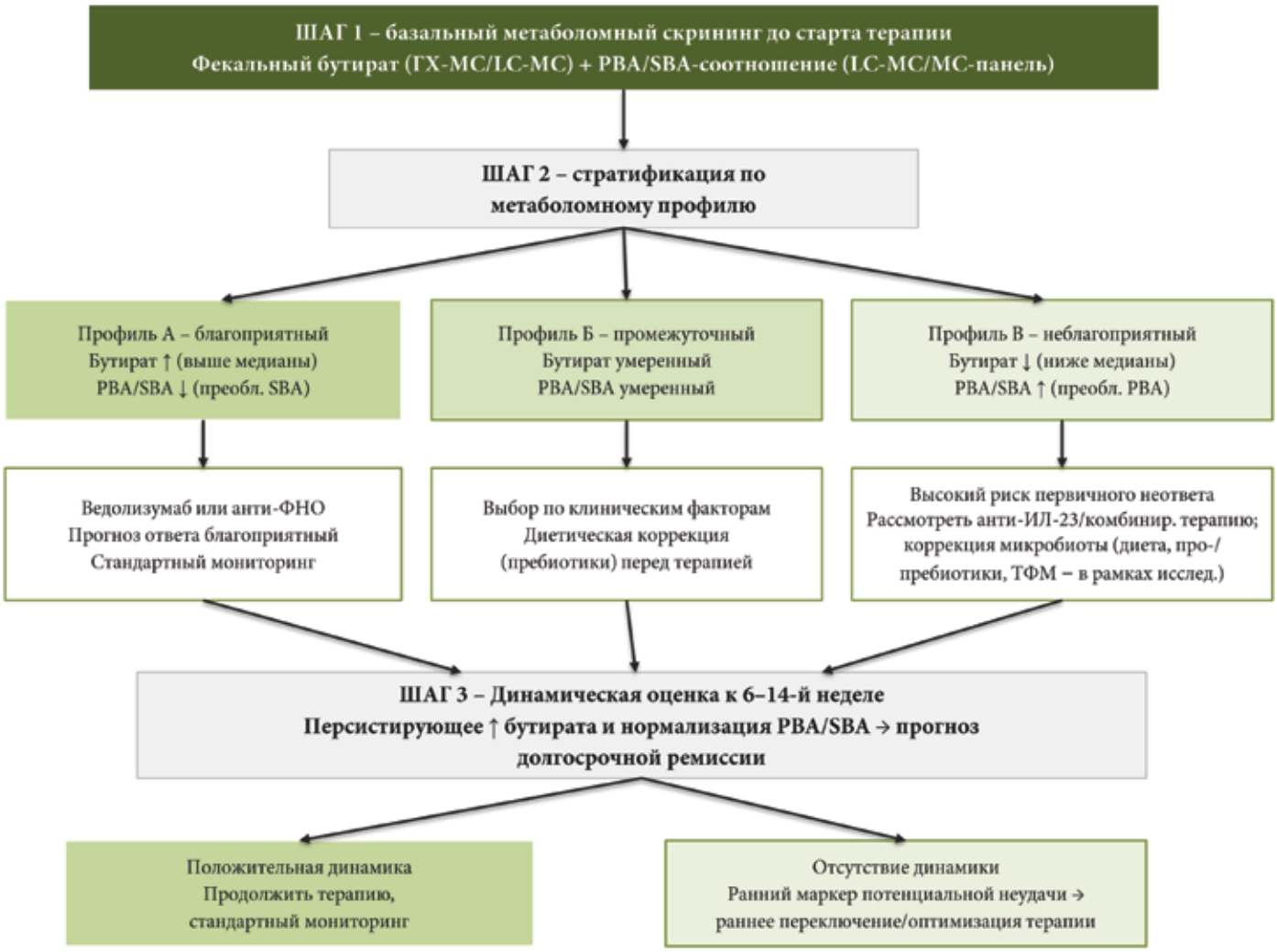
Доказательная база указывает на тесную биологическую взаимосвязь между осями КЦЖК и ЖК в контексте предикции ответа на терапию (рис. 4). Бутират-продуцирующие бактерии (*Roseburia*, *Faecalibacterium*) и 7α-дегидроксилирующие микроорганизмы (*Clostridium scindens*, представители *Lachnospiraceae*) принадлежат к смежным экологическим нишам кишечного микробиома. Падение их численности при тяжелом дисбиозе одновременно снижает уровни и КЦЖК, и вторичных ЖК, создавая «двойной иммунологический дефицит», препятствующий полноценному ответу на биологическую терапию [8, 9, 13].

Таурохолевая кислота (TCA) демонстрирует синергизм с КЦЖК в поддержании барьерной функции эпителия и оказывает противовоспалительные эффекты через связывание с TGR5 и стимуляцию синтеза глюкагоноподобного пеп-

Таблица 6. Стратификация пациентов по предтерапевтическому метаболомному профилю

Профиль	Бутират	PBA/SBA	Клиническая интерпретация и рекомендация
А – благоприятный	↑(выше медианы)	↑(преобладают SBA)	Ведолизумаб или анти-ФНО-терапия; прогноз ответа благоприятный; стандартный мониторинг
Б – промежуточный	умеренный	умеренный	Выбор на основе клинических факторов; диетическая коррекция (пребиотики) перед терапией
В – неблагоприятный	↓(ниже медианы)	↓(преобладают PBA)	Высокий риск первичного неответа; рассмотреть анти-ИЛ-23 или комбинированную терапию; предтерапевтическая коррекция микробиоты (диета, про-/пребиотики, ТФМ – в рамках исследований)

Примечание. Концептуальная модель; требует проспективной мультицентровой валидации. ТФМ – трансплантация фекальной микробиоты; SBA – вторичные ЖК; PBA – первичные ЖК.



Примечание. Концептуальная модель требует проспективной мультицентровой валидации перед клиническим внедрением.

Рис. 5. Концептуальный алгоритм персонализации биологической терапии при ВЗК на основе предтерапевтического метаболомного профилирования (требуется проспективная мультицентровая апробация перед клиническим внедрением)

тида 1 (GLP-1). Это открывает перспективу оценки комбинированного TCA+бутират-индекса как базального биомаркера [8, 16].

Концептуальная модель персонализации биологической терапии

На основании синтезированных данных авторами предлагается концептуальный алгоритм предтерапевтического метаболомного профилирования (рис. 5), включающий три шага. Шаг 1 – базальный метаболомный скрининг: анализ фекального бутирата (ГХ-МС или LC-MC) и PBA/

SBA-соотношения (LC-MC/MC-панель). Шаг 2 – стратификация по метаболомному профилю на благоприятный (профиль А: бутират ↑, PBA/SBA ↑), промежуточный (профиль Б) и неблагоприятный (профиль В: бутират ↓, PBA/SBA ↓) с соответствующими терапевтическими рекомендациями. Шаг 3 – динамическая оценка к 6–14-й неделе: персистирующее улучшение бутирата и нормализация PBA/SBA коррелируют с долгосрочной ремиссией, тогда как отсутствие динамики служит ранним маркером потенциальной неудачи терапии. Соответствие метаболомных профилей и клинических рекомендаций представлено в табл. 6. Предложенная модель согласуется со стратегией прецизионной микробиомной терапии [29].

Противоречия в доказательной базе и критический пробел по анти-ИЛ-23

Следует прямо указать на существенное противоречие: исследование F.M. Prins и соавт. (2024) – одно из наиболее методологически строгих из опубликованных (проспективное, с внешней валидацией) – не подтвердило самостоятельной предиктивной ценности микробиома и метаболома сверх клинических факторов. Авторы не смогли воспроизвести ранее опубликованные предиктивные сигналы в независимой когорте, что ставит под сомнение генерализуемость результатов небольших одноцентровых исследований [21]. В качестве основных причин данного противоречия можно выделить:

- гетерогенность популяций – соотношение БК/ЯК, предшествующая анти-ФНО-терапия, сопутствующие иммуномодуляторы;
- различия аналитических методов – таргетная *vs* нетаргетная метаболомика; ГХ-МС *vs* LC-MC/MC; способы нормализации данных;
- определения конечных точек – клиническая (HBI/индекс Мейо) *vs* эндоскопическая *vs* биохимическая ремиссия;
- малые выборки – большинство исследований имеют n < 50 пар «ответ/неответ», что недостаточно для выявления умеренных эффектов;
- публикационное смещение – позитивные результаты небольших исследований публикуются непропорционально чаще.

Отдельного внимания заслуживает критический пробел: по состоянию на июнь 2026 г. в рецензируемой литературе отсутствуют оригинальные данные о КЦЖК, желчных кислотах или метаболоме кишечника как предикторах ответа на ингибиторы ИЛ-23 (ризанкизумаб, мирикизумаб) при ВЗК [5]. Проспективные мультиомиксные программы, включающие пациентов, получающих новые препараты генно-инженерной биологической терапии (например, канадское исследование OPTIMIST), находятся на стадии набора и пока не предоставили результатов [30].

Ограничения настоящего обзора

К ограничениям настоящей работы следует отнести:

- дефицит метааналитических данных: большинство доступных обзоров являются качественными, без количественного синтеза, что не позволяет рассчитать обобщенные сводные показатели;
- гетерогенность определений исходов снижает сопоставимость между исследованиями;
- ограниченные данные по препаратам: ризанкизумаб, мирикизумаб, озанимод, упадацитиниб представлены единичными первичными исследованиями или не охвачены вовсе;
- отсутствие стандартизации преаналитических условий: хранение и транспортировка образцов способны критически влиять на результаты метаболомных измерений;
- возможное публикационное смещение вследствие непропорционального опубликования позитивных результатов небольших одноцентровых исследований.

Заключение

Настоящий обзор обзоров (umbrella review) систематизирует доказательства предиктивной роли КЦЖК и желчных кислот как метаболомных биомаркеров ответа на биологическую терапию при ВЗК. Совокупность имеющихся данных свидетельствует о биологически обоснованной и потенциально клинически значимой ассоциации между базальным метаболомным профилем и ответом на терапию, однако достоверность этих доказательств остается умеренной/низкой [7].

В результате анализа выявлены наиболее перспективные предиктивные сигналы:

- фекальный бутират как предиктор ответа на ведолизумаб (особенно в комбинации с микробиомными маркерами; AUC до 0,961);
- вторичные желчные кислоты и PBA/SBA-соотношение как предикторы ответа на анти-ФНО (AUC ~0,81) и ведолизумаб;
- ось «микробиом – желчные кислоты» (*Bifidobacterium* → вторичные ЖК → баланс Treg/M1) как потенциальный ключевой механизм, определяющий иммунологическую готовность к биологической терапии.

Клиническое внедрение данных подходов требует полного цикла доказательности: проспективное мультицентровое накопление данных → разработка и валидация предиктивного алгоритма → рандомизированное клиническое исследование стратегии выбора препаратов таргетной биологической терапии на основе метаболомного профиля. Этот путь представляется достижимым в перспективе ближайших 5–7 лет при координации усилий международных консорциумов [29, 30].

Протокол исследования зарегистрирован: PROSPERO CRD420261432325.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют*

об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Источник финансирования. *Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-15-00516.*

Литература

1. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369 (9573): 1641–1657.
2. Meade S., Liu Chen Kiow J., Massaro C., et al. Gut microbiome-associated predictors as biomarkers of response to advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review. Gut Microbes. 2023; 15 (2): 2287073.
3. Han B., Tang D., Lv X., et al. Integrated multi-omics reveal gut microbiota-mediated bile acid metabolism alteration regulating immunotherapy responses to anti-alpha4beta7-integrin in Crohn's disease. Gut Microbes. 2024; 16 (1): 2310894.
4. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., Nunez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat. Rev. Immunol. 2013; 13 (5): 321–335.
5. Iliev I.D., Ananthakrishnan A.N., Guo C.J. Microbiota in inflammatory bowel disease: mechanisms of disease and therapeutic opportunities. Nat. Rev. Microbiol. 2025; 23 (8): 509–524.
6. Guggeis M.A., Harris D.M., Welz L., et al. Microbiota-derived metabolites in inflammatory bowel disease. Semin. Immunopathol. 2025; 47 (1): 19.
7. Vich Vila A., Zhang J., Liu M., et al. Untargeted faecal metabolomics for the discovery of biomarkers and treatment targets for inflammatory bowel diseases. Gut. 2024; 73 (11): 1909–1920.
8. Bai S.H., Chandnani A., Cao S. Bile acids in inflammatory bowel disease: from pathophysiology to treatment. Biomedicines. 2024; 12 (12): 2910.
9. Pan Y., Zhang H., Li M., et al. Novel approaches in IBD therapy: targeting the gut microbiota-bile acid axis. Gut Microbes. 2024; 16 (1): 2356284.
10. Xu R.H., Shen J.N., Lu J.B., et al. Bile acid profiles and classification model accuracy for inflammatory bowel disease diagnosis. Medicine (Baltimore). 2024; 103 (23): e38457.
11. Malinauskiene V., Cijauskaite E., Sadauskaite G., Stundiene I. Role of gut microbiota and metabolomics in predicting response to vedolizumab in inflammatory bowel disease: a systematic review. Pharmaceutics. 2025; 17 (4): 476.
12. Dutta A.K., Vishruth S., Kovi S.L., et al. Gut microbiota as a potential predictor of therapeutic response in adults with Crohn's disease: a systematic review. World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2025; 16 (4): 112961.
13. Lee J.W.J., Plichta D., Hogstrom L., et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. Cell. Host. Microbe. 2021; 29 (8): 1294–1304.e4.
14. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.
15. Gates M., Gates A., Pieper D., et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. BMJ. 2022; 378: e070849.
16. Aromataris E., Lockwood C., Porritt K., et al., editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI, 2024. https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01.
17. Pollock M., Fernandes R.M., Becker L.A., et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4. London: Cochrane, 2023.
18. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017; 358: j4008.
19. Liu J., Fang H., Hong N., et al. Gut microbiome and metabonomic profile predict early remission to anti-integrin therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Microbiol. Spectr. 2023; 11 (3): e0145723.
20. Palmieri O., Bossa F., Castellana S., et al. Deciphering microbial composition in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapeutic response to biologic agents. Microorganisms. 2024; 12 (7): 1260.
21. Prins F.M., Hidding I.J., Klaassen M.A.Y., et al. Limited predictive value of the gut microbiome and metabolome for response to biological therapy in inflammatory bowel disease. Gut Microbes. 2024; 16 (1): 2391505.
22. Tamburini F.B., Tripathi A., Gold M.P., et al. Gut microbial species and endotypes associate with remission in ulcerative colitis patients treated with anti-TNF or anti-integrin therapy. J. Crohns Colitis. 2024; 18 (11): 1819–1831.
23. Han B., Lv X., Liu G., et al. Gut microbiota-related bile acid metabolism-FXR/TGR5 axis impacts the response to anti-alpha4beta7-integrin therapy in humanized mice with colitis. Gut. Microbes. 2023; 15 (1): 2232143.
24. Lv X., Han B., Lv X., et al. Gut microbiota-related bile acid metabolism-FXR/TGR5 axis impacts the response to anti-alpha4beta7-integrin therapy in humanized mice with colitis [P0094, ECCO 2026 abstract]. J. Crohns Colitis. 2026; 20 (Suppl. 1): jjaf231.275.

25. Caenepeel C., Falony G., Machiels K., et al. Dysbiosis and associated stool features improve prediction of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2024; 166 (3): 483–495.
26. Al Radi Z.M.A., Prins F.M., Collij V., et al. Exploring the predictive value of gut microbiome signatures for therapy intensification in patients with inflammatory bowel disease: a 10-year follow-up study. Inflamm. Bowel. Dis. 2024; 30 (10): 1642–1653.
27. Martinez Gonzalez P.J., Baldan-Martin M., Gil-Redondo R., et al. Identification of metabolic predictive biomarkers of response to inflammatory bowel disease treatment [P0093, ECCO 2025 abstract]. J. Crohns Colitis. 2025; 19 (Suppl. 1): i462–i464.
28. Vich Vila A., Hu S., Andreu-Sanchez S., et al. Faecal metabolome and its determinants in inflammatory bowel disease. Gut. 2023; 72 (8): 1472–1485.
29. Nagayama M., Gogokhia L., Longman R.S. Precision microbiota therapy for IBD: premise and promise. Gut Microbes. 2025; 17 (1): 2489067.
30. Massaro C.A., Meade S., Lemarie F.L., et al. Gut microbiome predictors of advanced therapy response in Crohn's disease: protocol for the OPTIMIST prospective, longitudinal, observational pilot study in Canada. BMJ Open. 2025; 15 (3): e094280.

Metabolomic Predictors of Response to Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: an Umbrella Review

S.V. Lyamina, PhD, M.K. Devkota, A.V. Zaborovskiy, PhD, Prof., I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS

Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Svetlana V. Lyamina, svlvs@mail.ru

Aim *– to systematise and critically appraise the body of evidence from published systematic reviews, meta-analyses and large prospective cohort studies on the association between baseline faecal and serum levels of short-chain fatty acids (SCFAs) and bile acids (BAs) and response to biologic therapy in inflammatory bowel disease (IBD), and to propose a conceptual model for personalising treatment choice based on a patient's metabolomic profile.*

Material and methods. *An umbrella review was performed in accordance with JBI and PRIOR guidance; a search was conducted in PubMed/MEDLINE, Embase, the Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science and PROSPERO with no date restriction up to June 2026. Methodological quality of included reviews was appraised with AMSTAR-2 and certainty of the body of evidence with GRADE.*

Results. *Synthesis indicates that the predictive value of SCFAs and BAs is biologic-class specific. The most robust data concern vedolizumab (anti-alpha4beta7): elevated baseline butyrate and secondary BAs are associated with a higher probability of remission (AUC up to 0.961 when combined with microbiome markers). For anti-TNF agents, secondary Bas-modulating the regulatory T-cell balance and macrophage polarization – represent the key predictive signal (AUC ~0.81). Data for IL-12/23 and IL-23 inhibitors are limited and inconsistent. The log ratio of primary to secondary BAs (PBA/SBA) is considered an integral biomarker of dysbiosis. Certainty of evidence ranged from moderate (GRADE B – secondary BAs with anti-TNF) to very low (GRADE D – SCFAs with anti-IL-23).*

Conclusion. *The baseline SCFA/BA metabolomic profile carries biologically plausible and potentially clinically relevant predictive information regarding response to biologic therapy in IBD; however, the certainty of evidence remains moderate-to-low owing to small sample sizes and methodological heterogeneity of primary studies. Clinical implementation will require prospective multicentre studies with standardised pre-analytical protocols and external validation of predictive algorithms.*

Highlights:

- *The predictive value of short-chain fatty acids and bile acids in IBD is biologic-class-specific rather than universal;*
- *The most compelling evidence has been obtained for vedolizumab: baseline butyrate levels and secondary bile acids, combined with microbiome markers, reach an AUC of up to 0.961;*
- *For TNF-α inhibitors, secondary bile acids serve as the key signal (AUC ~0.81), whereas data for IL-23 inhibitors are limited;*
- *A conceptual model is proposed for personalizing the choice of biologic therapy based on the patient's baseline metabolomic profile.*

Keywords: *inflammatory bowel disease, short-chain fatty acids, bile acids, biologic therapy, gut microbiome, metabolomics, predictor of response, personalised medicine*

АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

XXV

Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России

/С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ/

«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

К 115-летию со дня рождения академика Нины Ивановны Нисевич

7-8 декабря 2026 года, Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Евразии, 2

Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Национальная медицинская палата
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва (Пироговский Университет)
- Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва (Сеченовский Университет)
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Национальное общество диетологов
- Евразийская Федерация детских докторов
- Союз педиатров России
- Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы
- Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
- Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
- Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
- Туберкулез у детей и подростков
- Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
- ВИЧ-инфекция
- Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
- Инфекционная патология в практике участкового педиатра
- Медицина путешествий

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **не позднее 01 октября 2026 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте **www.child.congress-infection.ru**

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.
Регистрация очного участия будет доступна на сайте **www.child.congress-infection.ru**

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте **www.child.congress-infection.ru**. Тезисы должны быть высланы через сайт **www.child.congress-infection.ru** не позднее **09 ноября 2026 г.** Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а **направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом**.

Конкурс молодых учёных «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.
Для участия в конкурсе необходимо **до 22 ноября 2026 г.** прислать заявку на участие и резюме работы в конкурсную комиссию, тема письма: «Конкурс молодых ученых» по адресу: rtishchev@inbox.ru

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» **7–8 декабря 2026 г.**

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская» (Москва, пл. Евразии, 2). Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

www.child.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов
Воронцова Анна
E-mail: childinf@mm-agency.ru; **телефон:** +7 (495) 139-80-70; **моб.** +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе
Захаров Сергей Валентинович
E-mail: zsv@mm-agency.ru; **телефон:** +7 (925) 839-63-97
Макарова Татьяна Владимировна
E-mail: mtv@mm-agency.ru; **телефон:** +7 (495) 517-70-55

Технический организатор
Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный информационный партнер
Издательство Династия
www.phdynasty.ru

Реклама

[1] ООО «Олимп Клиник Марс», Москва

[2] Ильинская больница, Красногорск, Московская область

Дисахаридазная недостаточность у взрослых: патогенез, диагностика и перспективы коррекции

Н.В. Новожилов[1], А.А. Атаева[2], А.В. Киселева[2], Ю.А. Кучерявый, к.м.н.[2]

Адрес для переписки: Юрий Александрович Кучерявый, proped@mail.com

Для цитирования: Новожилов Н.В., Атаева А.А., Киселева А.В., Кучерявый Ю.А. Дисахаридазная недостаточность у взрослых: патогенез, диагностика и перспективы коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 74–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-74-83

Дисахаридазная недостаточность объединяет первичные и вторичные нарушения мембранного гидролиза углеводов в тонкой кишке. Снижение активности ферментов щеточной каймы приводит к неполному расщеплению лактозы, сахарозы и продуктов гидролиза крахмала. Нерасщепленные углеводы повышают осмотическую нагрузку и поступают в просвет кишки, где подвергаются бактериальной ферментации. Клиническими проявлениями могут быть постпрандиальное вздутие живота, метеоризм, урчание, абдоминальная боль и диарея. Тяжесть симптомов не всегда соответствует степени ферментного дефицита. Поэтому ферментный дефицит, мальабсорбция и клиническая непереносимость не являются равнозначными понятиями.

В статье обобщены современные данные о лактазной недостаточности, снижении активности сахаразы-изомальтазы и мальтазы-глюкоамилазы у взрослых. Рассмотрены эпидемиология, патогенез, клинические проявления и диагностические возможности дыхательных тестов, количественного анализа дисахаридаз в биоптатах двенадцатиперстной кишки, гистологического и генетического исследований.

Особое внимание уделено разграничению синдрома дисахаридазной недостаточности и синдрома раздраженного кишечника, которые могут иметь сходные проявления и сочетаться у одного пациента.

Лечение предусматривает коррекцию вторичной причины, индивидуальное ограничение плохо переносимого углевода и последующее расширение рациона. Длительная строгая диета с низким содержанием FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols – в переводе с английского – ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы) – low-FODMAP-диета не является универсальным методом коррекции ферментного дефицита и требует соблюдения этапов реинтродукции и персонализации рациона. Ферментозаместительная терапия дисахаридазами позволяет воздействовать на конкретный пищевой субстрат и потенциально сохранить пациенту разнообразие питания. Наиболее убедительные данные получены для лактазы и сакрозидазы. Эффективность использования α-галактозидазы зависит от клинического фенотипа синдрома, а успешность применения комбинированных ферментных препаратов еще предстоит оценить в независимых контролируемых исследованиях у взрослых.

Ключевые слова: *дисахаридазная недостаточность, лактаза, сахараза-изомальтаза, мальтаза-глюкоамилаза, мальдигестия углеводов, ферментная терапия, синдром раздраженного кишечника (СРК)*

Введение

Дисахаридазы щеточной каймы энтероцитов тонкой кишки обеспечивают заключительный этап мембранного пищеварения углеводов. Они расщепляют дисахариды и короткие олигосахариды до моносахаридов, доступных для всасывания. Лактаза-флоризин-гидролаза гидролизует лактозу, а сахараза-изомальтаза и мальтаза-глюкоамилаза совместно участвуют в переваривании сахарозы и продуктов расщепления крахмала [1, 2].

Снижение активности этих ферментов в тонкой кишке может вызывать вздутие живота, метеоризм, абдоминальную боль и расстройства стула после приема пищи. Такие проявления неспецифичны и часто

напоминают синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром избыточного бактериального роста (СИБР) и другие функциональные и дисбиотические расстройства ЖКТ. Диагностику этого синдрома дополнительно затрудняют ограниченная доступность ферментного анализа биоптатов и отсутствие единых референсных интервалов. В результате истинная мальдигестия может оставаться нераспознанной, тогда как диагноз пищевой непереносимости нередко устанавливают только на основании жалоб и пищевого анамнеза [2, 3].

Цель – обобщить современные данные о дисахаридазной недостаточности у взрослых, сопоставить результаты российских и зарубежных исследований, представить практический подход к диагностике и оценить место диетических мероприятий и ферментной заместительной терапии вводимыми извне дисахаридазами.

Методология поиска литературы

Для проведения целевого нарративного поиска публикаций использовали базы PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.RU и официальные сайты российских и зарубежных научных журналов. Поиск выполняли по следующим терминам: disaccharidase deficiency, lactase deficiency, lactose malabsorption, sucrase-isomaltase, maltase-glucoamylase, breath test, duodenal biopsy, enzyme replacement therapy, alpha-galactosidase, low-FODMAP diet, а также их русскоязычным эквивалентам.

Приоритет отдавали клиническим рекомендациям, систематическим обзорам, контролируемым исследованиям и работам с участием взрослых пациентов, опубликованным в 2020–2026 гг. Для описания физиологии, генетики и методов диагностики включали и более ранние базовые публикации. Библиографические данные проверяли по индексирующей базе и странице издателя или официальному сайту журнала. Из-за неоднородности исследований выполнен качественный синтез данных.

Терминология и классификация

В клинической практике важно различать ферментный дефицит, мальдигестию, мальабсорбцию и непереносимость углеводов. Мальдигестия – это неполное расщепление углевода в тонкой кишке, а мальабсорбция – нарушение его усвоения, подтвержденное объективным методом, например дыхательным тестом. Термин «непереносимость» используют при воспроизводимом появлении симптомов после употребления определенного углевода.

Эти состояния могут сочетаться, но не являются равнозначными. Положительный дыхательный тест при отсутствии жалоб свидетельствует о мальабсорбции, но не подтверждает клиническую непереносимость. Напротив, появление симптомов после приема молочных продуктов само по себе не доказывает непереносимость лактозы и требует оценки реакции на конкретную пищевую нагрузку [3].

Таблица 1. Разграничение ферментного дефицита, мальдигестии, мальабсорбции и непереносимости углеводов

Термин	Определение
Ферментный дефицит	Снижение активности одного или нескольких ферментов щеточной каймы тонкой кишки
Мальдигестия	Неполное ферментативное расщепление углевода в тонкой кишке
Мальабсорбция	Неполное усвоение углевода, подтвержденное объективным методом, например дыхательным тестом
Непереносимость углеводов	Воспроизводимое появление желудочно-кишечных симптомов после употребления определенного углевода

Дисахаридазная недостаточность, таким образом, является собирательным термином, объединяющим и сниженную активность ферментов щеточной каемки энтероцитов, и их мальдигестию, и мальабсорбцию, что клинически может проявляться пищевой субстратной непереносимостью при скомпрометированной чувствительности кишки [4].

Непереносимость лактозы, сахарозы и других углеводов при дисахаридазной недостаточности не относится к аллергическим реакциям. Ее развитие связано с неполным ферментативным расщеплением и последующей бактериальной ферментацией углеводов, а не с иммунным ответом. В частности, непереносимость лактозы необходимо отличать от аллергии на белки коровьего молока, поскольку эти состояния различаются по патогенезу, диагностике и лечению [3].

Выделяют первичную и вторичную дисахаридазную недостаточность. К первичным формам относят: редкие врожденные дефекты генов лактазы и сахаразы-изомальтазы; гипоморфные варианты гена SI; лактазную недостаточность взрослого типа, связанную с регуляторными вариантами области LCT/MCM6 [4, 5]. При появлении симптомов после употребления лактозы используют термин «непереносимость лактозы».

Вторичная дисахаридазная недостаточность развивается при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов с изначально нормальной экспрессией соответствующих генов. Наиболее частыми причинами являются целиакия, инфекционный энтерит, болезнь Крона с поражением тонкой кишки, лекарственное и лучевое повреждение, а также последствия хирургических вмешательств. Поскольку лактаза преимущественно локализована на верхушках ворсинок, ее активность обычно снижается раньше активности других ферментов. При сочетанном дефиците нескольких дисахаридаз требуется исключение распространенного поражения слизистой оболочки и возможных преаналитических ошибок [2, 3, 6].

Патогенез

Нерасщепленные углеводы повышают осмолярность химуса и вследствие этого удерживают воду в просвете тонкой кишки. При значительной углеводной нагрузке это может ускорять кишечный транзит, сокращать время контакта содержимого со слизистой

Таблица 2. Основные формы дисахаридазной недостаточности

Клиническая форма	Основные причины
Лактазная недостаточность взрослого типа	Генетически обусловленное снижение активности лактазы, связанное с регуляторными вариантами области LCT/MCM6
Врожденная лактазная недостаточность	Редкие мутации гена LCT
Недостаточность сахаразы-изомальтазы	Патогенные или гипоморфные варианты гена SI
Вторичная дисахаридазная недостаточность	Целиакия, инфекционный энтерит, болезнь Крона с поражением тонкой кишки, лекарственное или лучевое повреждение, хирургические вмешательства
Сочетанная или пан-дисахаридазная недостаточность	Распространенное поражение слизистой оболочки тонкой кишки; реже – нарушение забора, транспортировки или хранения биоптата

оболочкой и дополнительно снижать эффективность переваривания и всасывания. В результате часть субстрата поступает в толстую кишку.

В толстой кишке углеводы подвергаются бактериальной ферментации с образованием водорода, метана, углекислого газа, короткоцепочечных жирных кислот и других метаболитов. Короткоцепочечные жирные кислоты в норме преимущественно всасываются и используются колоноцитами. Однако при быстром поступлении большого количества субстрата ферментативной и абсорбционной способностей толстой кишки может оказаться недостаточно. Сохраняющаяся осмотическая нагрузка и увеличение объема воды в просвете способствуют развитию диареи [2, 7].

Газообразование вызывает растяжение кишки и может изменять ее двигательную активность. При этом клинические проявления определяются не только общим объемом газов. Часть водорода используется метаногенными и другими микроорганизмами, часть всасывается или выводится с выдыхаемым воздухом. Метан может замедлять кишечный транзит, поэтому характер стула зависит от преобладающего пути микробного метаболизма и индивидуальных особенностей моторики [7].

Выраженность симптомов зависит от скорости желудочного опорожнения, состава пищи, дозы углевода, кишечного транзита, микробиоты и способности толстой кишки адаптироваться к регулярному поступлению субстрата. Существенную роль играет висцеральная чувствительность: одинаковая степень мальабсорбции и сопоставимый прирост водорода при дыхательном тесте могут сопровождаться как выраженными жалобами, так и полным отсутствием симптомов [3, 7, 8].

Роль висцеральной чувствительности показана в исследовании M. Di Stefano и соавт., проведенном в Италии, в котором у 30 участников оценивали всасывание лактозы, желудочное опорожнение, оро-цекальный транзит и чувствительность ректосигмоидного отдела кишки. После нагрузки лактозой и стимуляции таким образом кишечной ферментации порог дискомфорта был снижен только у пациентов с непереносимостью лактозы, но не изменялся у пациентов с бессимптомной мальабсорбцией. Тяжесть симптомов коррелировала с низким порогом дискомфорта, тогда как различия транзита не объясняли клиническую реакцию. Эти данные подтверждают, что непереносимость определяется сочетанием мальабсорбции и повышенной висцеральной чувствительности, а не только количеством нерасщепленного углевода [8].

Таким образом, снижение ферментной активности создает условия для осмотической нагрузки и бактериальной ферментации, но клинический ответ определяется также моторикой, микробиотой и висцеральной чувствительностью. Поэтому результаты тестирования необходимо сопоставлять с клинической симптоматикой пациента.

Основные механизмы формирования симптомов представлены на рис. 1.

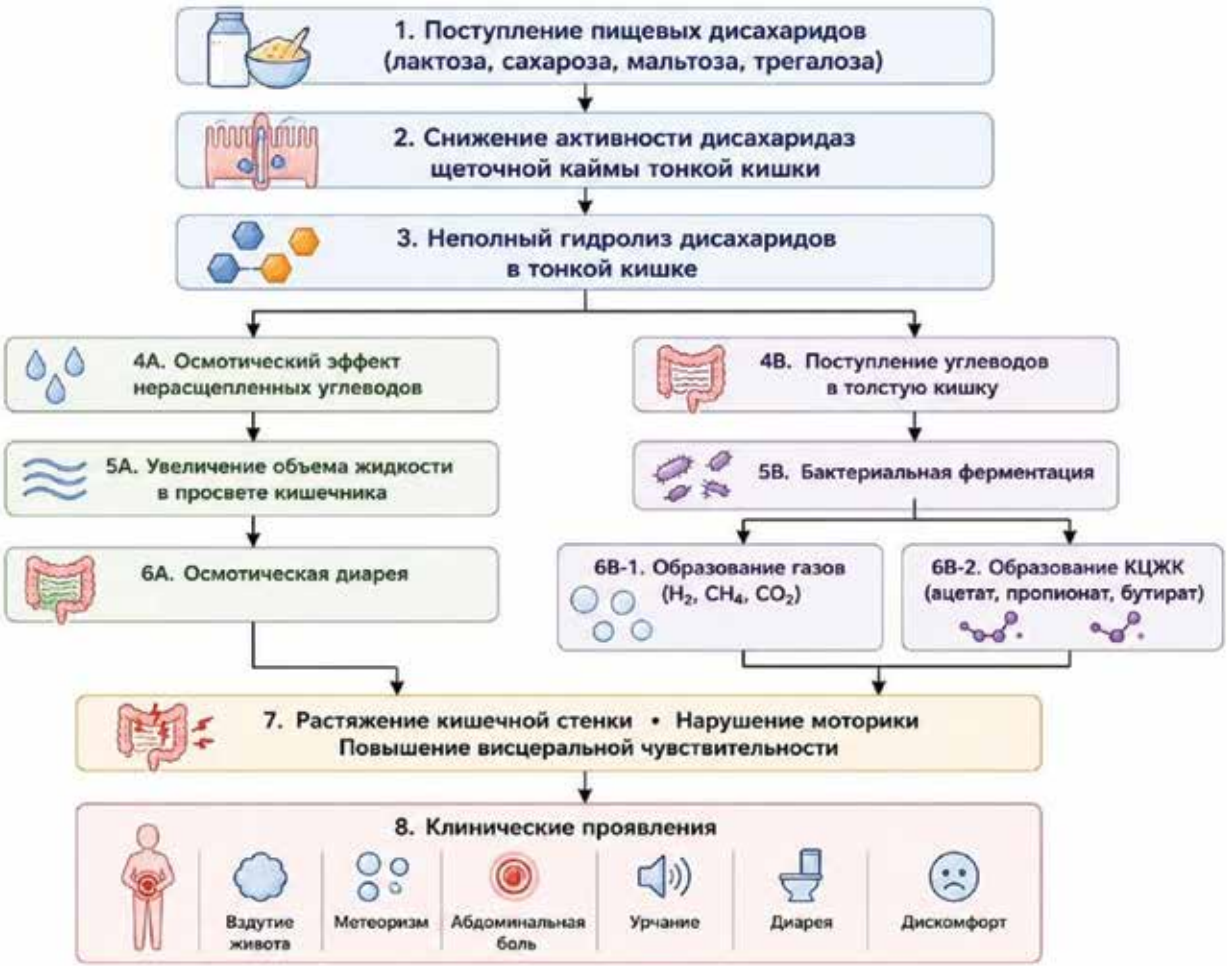
Эпидемиология

Данные о распространенности дисахаридазной недостаточности продолжают накапливаться, однако их интерпретация варьирует и зависит от изучаемой популяции и используемых диагностических критериев. Для лактазной недостаточности доступны крупные генетические исследования, тогда как сведения о дефиците других ферментов получены преимущественно в небольших клинических выборках, поэтому частоту генетических вариантов, снижение активности ферментов и распространенность клинической непереносимости следует оценивать раздельно.

Распространенность генетически обусловленного снижения активности лактазы значительно различается между этническими группами и связана с распределением регуляторных вариантов LCT/MCM6. Генотип риска указывает на вероятность снижения активности фермента после детского возраста, однако сам по себе не подтверждает клиническую непереносимость лактозы [3, 5].

В крупнейшем российском многоэтническом исследовании Е.В. Коваленко и соавт. проанализировали данные 24 439 человек, представлявших 56 популяций. Генотип rs4988235 GG выявлен у 45,2% участников общей российской выборки и у 42,8% восточных славян; в разных регионах его частота варьировала от 22,8 до 83,2% [5]. Эти показатели отражают распространенность генетического признака, но не клинической непереносимости лактозы: наличие варианта риска не определяет индивидуальную клиническую реакцию на пищевую нагрузку.

В российском одноцентровом исследовании группа ученых под руководством проф. А.И. Парфенова выявила, что среди 74 взрослых с функциональными заболеваниями кишечника снижение активности лактазы выявлено у 87,8%, мальтазы – у 48,6%, сахаразы – у 51,3%, глюкоамилазы – у 85,1% пациентов. Активность всех четырех ферментов была снижена у 31,1% пациентов [9].



Примечание. КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

Рис. 1. Патогенез дисахаридазной недостаточности

В исследовании О.В. Ахмадуллиной и соавт. оценивали активность ферментов щеточной каймы у пациентов с целиакией, длительно соблюдавших аглютеновую диету. Даже при гистологическом восстановлении структуры слизистой у части больных сохранялось снижение активности одной или нескольких дисахаридаз [10]. Эти наблюдения показывают, что морфологическая ремиссия не всегда сопровождается одновременным восстановлением мембранного пищеварения.

Зарубежные данные также получены преимущественно в специализированных центрах. В США L. Viswanathan и соавт. выявили снижение активности хотя бы одной дисахаридазы у 46,7% из 120 взрослых с хроническими необъясненными желудочно-кишечными симптомами [11]. В другой американской когорте B. Kemple и S.S.C. Rao среди 496 пациентов с метеоризмом и вздутием обнаружили изолированный дефицит у 28,8%, двойной – у 1,8%, пан-дисахаридазный – у 9,7% исследуемых [12]. Эти клинические выборки не являются популяционными и могут завышать частоту нарушений.

Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутантными вариантами гена SI. Классический вариант манифестирует у детей после введения в прикорм сахарозы и крахмала и проявляется водянистой диареей, вздутием, метеоризмом и абдоминальной болью; у детей возможна недостаточная прибавка массы тела. Клиническая картина зависит от остаточной активности фермента и состава рациона. При частичном сохранении активности фермента сахаразы-изомальтазы симптомы могут быть умеренными, появляться в старшем возрасте и напоминать СРК, поэтому отсутствие тяжелой диареи в раннем детстве не исключает врожденную форму заболевания [6].

В Канаде J.L. Marcadier и соавт. выявили у ребенка инуитского происхождения с тяжелой диареей и задержкой физического развития гомозиготный вариант SI c.273_274delAG, приводящий к утрате функции фермента. При последующем обследовании 128 представителей инуитских популяций Канадской Арктики частота патологического аллеля составила около 17%, что соответствует расчетной частоте заболевания около 3% [13]. Высокую частоту варианта связывают с эффектом основателя: редкий аллель,

присутствовавший у одного или нескольких предков в небольшой изолированной популяции, со временем стал чаще встречаться у их потомков.

M. Henström и соавт. выявили связь функциональных вариантов гена SI с повышенным риском СРК [14]. Однако наличие генетически гипоморфного варианта само по себе не позволяет установить клинически значимую недостаточность без оценки рациона, симптомов и результатов функциональных исследований.

Клинические проявления

Наиболее частые проявления дисахаридазной недостаточности – вздутие живота, метеоризм, урчание, схваткообразная боль, императивные позывы и жидкий стул. Как правило, симптомы возникают в течение нескольких часов после еды и зависят от вида и количества употребленного углевода.

Связь жалоб с употреблением молока, мороженого и других традиционных молочных продуктов может указывать на непереносимость лактозы. Симптомы после употребления сахарозы, кондитерских изделий и некоторых крахмалсодержащих продуктов позволяют предположить снижение активности сахаразы-изомальтазы. Реакция на бобовые и другие продукты, богатые галактоолигосахаридами, имеет иной механизм: у человека отсутствует эндогенная α-галактозидаза, необходимая для их полноценного расщепления. Поэтому такое состояние в строгом смысле не относится к дисахаридазной недостаточности.

При этом ни характер, ни выраженность симптомов не позволяют надежно определить, активность какого именно фермента снижена, и не предсказывают его активность в биоптате [11, 12]. Поэтому клиническую оценку следует дополнять объективными методами, выбранными с учетом предполагаемого пищевого триггера.

Особые трудности вызывает разграничение дисахаридазной недостаточности и СРК. Оба состояния могут проявляться вздутием, абдоминальной болью, метеоризмом и расстройствами стула. В результате углеводная мальдигестия иногда ошибочно расценивается как СРК, особенно если связь симптомов с конкретными продуктами не была подробно проанализирована. Вместе с тем диагноз СРК не исключает сопутствующей дисахаридазной недостаточности. Неполное расщепление углеводов может усиливать симптомы у пациента с нарушением моторики и висцеральной гиперчувствительностью. В многоцентровом исследовании ROMERUS, проведенном в 35 клинических центрах, академик РАН, проф., д.м.н. И.В. Маев и соавт. подтвердили необходимость стандартизированного обследования: при использовании Римских критериев IV и рекомендованного диагностического алгоритма диагноз СРК был подтвержден у 96,3% пациентов [15]. Эти данные подчеркивают важность единообразного подхода и исключения состояний, способных имитировать СРК, включая нарушения переваривания углеводов. Дополнительную сложность создает частое перекрытие расстройств взаимодействия кишечника и головного мозга. В метаанализе 38 исследований Д.Н. Андреев и соавт. показали, что функциональная диспепсия выявлялась примерно у трети пациентов с СРК, а СРК – у сопоставимой доли пациентов с функциональной диспепсией [16]. При таком сочетании постпрандиальный дискомфорт, вздутие и расстройства стула трудно отнести к одному механизму только по жалобам.

До проведения специальных тестов необходимо исключить органические заболевания и вторичные причины снижения ферментной активности. Следует оценить симптомы тревоги, лекарственный анамнез и возможные заболевания, сопровождающиеся поражением слизистой тонкой кишки. Дифференциальную диагностику проводят с целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника, постинфекционным энтеритом, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, синдромом избыточного бактериального роста, хологенной диареей, нарушениями моторики и СРК. Сходная клиническая картина возможна при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и СИБР [17]. Поэтому наличие одного из этих состояний не исключает дисахаридазную недостаточность, а разграничение не должно основываться только на симптомах. Основные ориентиры, помогающие различать дисахаридазную недостаточность и СРК, представлены на рис. 2.

Диагностика

Задача диагностики – подтвердить нарушение усвоения углевода и установить его клиническое значение. На первом этапе уточняют продукт, дозу и время появления симптомов, используют краткий пищевой дневник и, при необходимости, ограниченную по времени элиминационно-провокационную пробу. Длительная строгая диета до исключения органической патологии нежелательна: одновременное исключение нескольких продуктов может проявиться эффектом плацебо или ноцебо и потому затрудняет интерпретацию.

Дыхательные тесты

Водородно-метановые дыхательные тесты – наиболее доступный неинвазивный метод оценки углеводной мальабсорбции. Согласно Европейскому руководству по проведению дыхательных тестов и Североамериканскому консенсусу, диагностическим критерием углеводной мальабсорбции считается повышение концентрации H_2 не менее чем на 20 ppm относительно исходного уровня [7, 18]. Интерпретация CH_4 зависит от протокола исследования и клинической задачи. Во время теста необходимо регистрировать симптомы. Ложные результаты возможны при нарушении подготовки, недавнем приеме антибиотиков, измененном транзите, нелеченом СИБР и низкой продукции водорода резидентной микробиотой кишки.

Признак	Дисахаридазная недостаточность	Синдром раздраженного кишечника (СРК)
Связь с пищей	Четкая связь с употреблением соответствующих дисахаридов (лактоза, сахароза и др.)	Отсутствует или связь неустойчивая
Вздутие и метеоризм	Выражены, возникают вскоре после приема «провоцирующих» продуктов	Могут быть, но не всегда связаны с пищей
Характер стула	Чаще осмотическая диарея	Диарея, запор или их чередование
Дыхательные тесты на H_2/CH_4	Положительные (повышение H_2/CH_4) при нагрузке соответствующим дисахаридом	Как правило, отрицательные
Активность ферментов	Снижена в биоптате тонкой кишки или по результатам неинвазивных тестов	Нормальная
Ответ на диету	Выраженное улучшение при исключении соответствующего дисахарида	Эффект непредсказуем, зависит от индивидуальных факторов
Генетические факторы	Врожденные формы связаны с мутациями (например, SI, LCT)	Специфических генетических маркеров нет
Дополнительные признаки	Признаки мальдигестии: водянистый стул, урчание, абдоминальный дискомфорт после определенных продуктов	Часто сопутствуют тревожность, депрессия, нарушения сна, висцеральная гиперчувствительность
Объективные данные	Объективные изменения выявляются при тестировании	Объективных органических изменений не выявляется
Эндоскопия	Обычно без патологических изменений (при первичной форме)	Обычно без патологических изменений

Ключевой момент:
При подозрении на СРК важно исключить дисахаридазную недостаточность, так как она может быть причиной симптомов или сопутствующим фактором, влияющим на выраженность клинической картины.

Результат дифференциальной диагностики:
Правильное установление причины симптомов позволяет выбрать патогенетически обоснованную терапию и улучшить качество жизни пациента.

Примечание. У части пациентов оба состояния могут сосуществовать, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению.

Рис. 2. Клинические ориентиры дифференциальной диагностики дисахаридазной недостаточности и синдрома раздраженного кишечника. У одного пациента оба этих состояния могут сочетаться

Анализ дисахаридаз в биоптатах

Прямым методом остается количественное определение активности лактазы, сахаразы, мальтазы и изомальтазы в биоптатах двенадцатиперстной кишки по методу Dahlqvist. Результат зависит от места и качества забора, массы образца, условий транспортировки и лабораторных референсных значений. Из-за мозаичного распределения ферментов один биоптат не всегда отражает состояние всей тонкой кишки [19–20]. Материал для ферментного анализа нельзя помещать в формалин; отдельные биоптаты дополнительно направляют для гистологического исследования для исключения вторичной причины.

Генетические методы

Исследование вариантов генов LCT/MCM6 может подтвердить генетическую предрасположенность к лактазной недостаточности взрослого типа, но не выявляет вторичный дефицит дисахаридаз и не прогнозирует симптомы после конкретной дозы лактозы. Секвенирование гена SI наиболее обоснованно при раннем дебюте, семейном анамнезе, выраженной реакции на сахарозу или крахмал и подтвержденном снижении активности сахаразы. Отрицательная ограниченная панель не исключает редкий функционально значимый гипоморфный вариант аллеля [4, 6].

Тесты с сахарозой

H.F. Dale и соавт. в Норвегии сравнили ^{13}C-сахарозный дыхательный тест с активностью сахаразы в дуоденальных биоптатах у 40 взрослых. Достаточной корреляции между методами не выявлено [21]. Поэтому неинвазивные тесты с сахарозой пока не могут заменить прямое определение активности фермента в биоптате.

Лечение

При вторичной дисахаридазной недостаточности основное значение имеет лечение заболевания, вызвавшего повреждение слизистой тонкой кишки. При использовании элиминационной диеты ограничивать чаще всего следует прежде всего тот углевод, который провоцирует симптомы. Обычно такая мера носит временный характер: после восстановления слизистой переносимость продукта необходимо оценить повторно.

При лактазной недостаточности взрослого типа многие пациенты сохраняют переносимость небольших количеств лактозы, особенно в составе смешанной пищи и ферментированных продуктов.

Таблица 3. Сравнительная характеристика диагностических методов

Метод	Преимущества	Ограничения
Элиминационно-провокационная проба	Доступность; оценка клинической значимости	Плацебо/ноцебо; смешанные триггеры; риск чрезмерных ограничений
H_2/CH_4-дыхательный тест	Неинвазивность; динамическая оценка	Зависимость от подготовки, транзита, микробиоты и бактериального роста
Ферментный анализ биоптата	Прямое количественное измерение; сочетанные дефициты	Инвазивность; мозаичность; преаналитика; локальные референсы
Гистология тонкой кишки	Диагностика атрофии и воспаления	Нормальная морфология не исключает снижения функциональности ферментов
Генетическое исследование	Неинвазивность; полезно при раннем и семейном фенотипе	Не доказывает непереносимость; панель может не включать редкий вариант генетического аллеля

Поэтому полное исключение молочных продуктов не должно назначаться автоматически. Необоснованно строгая диета может приводить к недостаточному поступлению белка, кальция и витамина D [3].

Low-FODMAP-диета уменьшает поступление короткоцепочечных ферментируемых углеводов и может снижать выраженность симптомов СРК у большого процента (но далеко не у всех) пациентов, но не является диагностическим тестом на дисахаридазную недостаточность. Американская коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) рассматривает ее как ограниченную по времени лечебную пробу [22]. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological Association) рекомендует три этапа: редукцию FODMAP-углеводов в течение четырех – шести недель, последовательную их реинтродукцию и персонализацию рациона [23].

Основные ограничения строгой диеты – сложность соблюдения, сокращение пищевого разнообразия и возможное снижение потребления клетчатки и микронутриентов. Систематический обзор D. So и соавт. показал, что закономерным последствием low-FODMAP-диеты в отношении кишечной микробиоты является уменьшение колонизации *Bifidobacterium* [24]. Напротив, некоторые штаммы рода *Bifidobacterium* доказали участие в восстановлении экспрессии гена лактазы. Крупных работ, устанавливающих клиническое значение изменений кишечной микробиоты, нами найдено не было, тем не менее даже с клинических позиций бессрочная строгая элиминация не обоснована.

Low-FODMAP-диета не всегда соответствует конкретному ферментному дефекту: она ограничивает лактозу и галактоолигосахариды, но не направлена специально на сахарозу и крахмал. В шведском исследовании B. Roth и соавт. четырехнедельная диета со снижением сахарозы и крахмала не уступала low-FODMAP-диете по доле пациентов с клиническим ответом [25]. Это не доказывает дисахаридазную недостаточность у этой подгруппы пациентов, но поддерживает возможность более простой субстрат-ориентированной стратегии у части из них.

Генетическая стратификация пока не пригодна для рутинного выбора диеты. В европейском исследовании отдельные варианты аллелей гена SI были связаны с клиническим ответом на ограничение сахарозы и крахмала [26], однако в австралийской когорте не была подтверждена связь одиночных вариантов аллеля SI с краткосрочным или длительным эффектом от low-FODMAP-диеты [27].

Ферментная заместительная терапия воздействует на конкретный пищевой субстрат и потенциально способна помочь сохранить разнообразие рациона. Клинический эффект зависит от соответствия фермента углеводу, дозы фермента, времени приема, устойчивости в желудочно-кишечном тракте и количества субстрата. При сравнении препаратов необходимо учитывать метод и единицы определения активности: одинаковое число единиц на упаковке не гарантирует одинаковых биофармацевтических свойств и клинической эффективности. В исследовании академика РАН, проф., д.м.н. И.В. Маева и соавт. препараты капсулированного панкреатина, представленные в России и странах СНГ в симметричных дозах активности панкреатина, различались по фактической активности, размеру частиц и профилю высвобождения [28]. Эти результаты получены для панкреатина и не могут напрямую переноситься на дисахаридазы, но подтверждают общий принцип: ферментные препараты с одинаковой заявленной дозой не следует автоматически считать эквивалентными.

Лактаза

Наиболее убедительные данные по ферментной терапии получены для лактазы. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании R. Baijal и соавт. среди взрослых с подтвержденной непереносимостью лактозы прием лактазы 13 500 FCC перед нагрузкой 25 г лактозы уменьшал выраженность симптомов и снижал суммарную экскрецию водорода примерно на 55% по сравнению с плацебо [29].

В исследовании K.-P. Gao и соавт. 10 000 FCC лактазы, принятые одновременно с 300 мл молока, содержащими около 18 г лактозы, эффективно снижали выраженность симптомов мальабсорбции; прием той же дозы за 30 минут до молока был значительно менее эффективен [30].

Таким образом, универсальная оптимальная доза лактазы не установлена. Ее следует соотносить с количеством лактозы в пище, временем приема и характеристиками конкретного ферментного препарата.

Сакрозидаза и инвертазная активность

В контролируемом исследовании W.R. Treem и соавт. сакрозидаза уменьшала симптомы у детей с врожденной недостаточностью сахаразы-изомальтазы при употреблении сахарозы [31]. Эти данные, однако, некорректно напрямую переносить на взрослых с гипоморфными аллелями SI или вторичным дефицитом. Сакрозидаза преимущественно компенсирует гидролиз сахарозы и не полностью заменяет изомальтазную активность при переваривании продуктов гидролиза крахмала.

α-Галактозидаза

α-Галактозидаза расщепляет раффинозу, стахиозу и другие галактоолигосахариды, содержащиеся прежде всего в бобовых. Поскольку у человека отсутствует эндогенная α-галактозидаза, ее применение следует рассматривать не как заместительную терапию дисахаридаз, а как субстрат-специфическую пищеварительную поддержку. Такой подход потенциально позволяет уменьшить поступление ферментируемых олигосахаридов в толстую кишку, снизить газообразование и связанные с ним симптомы, при этом не исключая из рациона целые группы продуктов.

Клиническая эффективность α-галактозидазы показана не во всех исследованиях, однако данные указывают на пользу ее применения у правильно подобранных пациентов. C.J. Tuck и соавт. продемонстрировали уменьшение симптомов у больных СРК с чувствительностью к галактоолигосахаридам [32], тогда как в пилотном исследовании L. Böhn и соавт. значимого преимущества над плацебо не было получено [33]. Таким образом, наибольшую практическую ценность α-галактозидаза может иметь у пациентов с четкой и воспроизводимой связью симптомов с употреблением бобовых и других продуктов, богатыми галактоолигосахаридами, позволяя уменьшить выраженность симптомов без неоправданного ограничения рациона.

Нерешенные вопросы и исследовательские приоритеты

Доказательная база по дисахаридазной недостаточности у взрослых ограничена преимущественно исследованиями пациентов в условиях специализированных центров. Сопоставление работ затрудняют различия в месте и числе биоптатов кишки, условиях хранения, лабораторных референсах и порогах активности. Кроме того, лабораторно выявленный дефицит не всегда сопровождается симптомами. Поэтому будущие исследования должны одновременно оценивать ферментативную активность, стандартизованную углеводную нагрузку и воспроизводимую клиническую реакцию.

Особенно важны популяционные исследования, дополняющие генетические данные оценкой привычного питания, данными дыхательных тестов, оценкой симптомов с учетом этнической принадлежности и сопутствующих заболеваний. Это позволит разграничить генетическую предрасположенность, объективную мальабсорбцию и клиническую непереносимость.

Вопрос вторичной дисахаридазной недостаточности нуждается в углубленном изучении. При целиакии необходимо определить сроки восстановления активности ферментов-дисахаридаз после морфологической ремиссии [10]. В онкологии важно оценить влияние заболевания и лечения: химиотерапия вызывает апоптоз клеток крипт тонкой кишки [34], а при лучевой терапии органов малого таза в качестве последствий описаны мальабсорбция лактозы и СИБР [35].

Недостаточно изучены нарушения ферментации углеводов после операций на желудке и кишечнике. Послеоперационные изменения анатомии пищеварительной трубки и кишечного транзита могут влиять на переносимость субстратов: например, после рукавной гастрэктомии у части пациентов впервые возникала непереносимость лактозы [36]. Необходимы более крупные работы для изучения распространенности дисахаридазной недостаточности после абдоминальной хирургии, ее обратимости и показаний к проведению тестирования на активность дисахаридаз.

Для взрослых со сниженной активностью сахаразы-изомальтазы и мальтазы-глюкоамилазы приоритетны проспективные исследования, валидация неинвазивных тестов и сопоставление их с ферментным анализом биоптатов. Независимые рандомизированные испытания ферментной терапии, включая комбинации, должны оценивать не только симптомы, но и переносимость продуктов, расширение рациона, качество жизни и вопросы безопасности.

Заключение

Дисахаридазную недостаточность следует включать в круг дифференциального диагноза у взрослых с устойчивыми постпрандиальными симптомами, особенно при их дозозависимой связи с определенными углеводами, у пациентов с известными заболеваниями тонкой кишки или при недостаточном эффекте терапии СРК. Диагноз не должен основываться только на жалобах, генотипе или одном тесте. Обоснованный подход включает исключение вторичных причин, подтверждение нарушения переваривания или всасывания углеводов и сопоставление результата с воспроизводимой клинической реакцией. Выраженность симптомов определяется не только остаточной активностью фермента, но и дозой субстрата, свойствами пищевого продукта, скоростью транзита, особенностями микробного метаболизма и висцеральной чувствительностью; поэтому лабораторные данные следует интерпретировать только в клиническом контексте.

Ферментная заместительная терапия дисахаридазами при точном соответствии фермента субстрату может уменьшать симптомы и сохранять полноценность рациона у скомпрометированных пациентов. Наиболее убедительные данные получены для лактазы и сакрозидазы; эффективность α-галактозидазы зависит от пищевого триггера. Перспективы направления связаны со стандартизацией активности, точным отбором пациентов и качественными сравнительными исследованиями.

Литература

1. Nichols B.L., Avery S., Sen P., et al. The maltase-glucoamylase gene: common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100 (3): 1432–1437.
2. Viswanathan L., Rao S.S.C. Intestinal disaccharidase deficiency in adults: evaluation and treatment. Curr. Gastroenterol. Rep. 2023; 25 (6): 134–139.
3. Misselwitz B., Butter M., Verbeke K., Fox M.R. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019; 68 (11): 2080–2091.
4. Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. Nat. Genet. 2002; 30 (2): 233–237.
5. Коваленко Е.В., Вергасова Е.О., Шошина О.О. и др. Генетика лактазной недостаточности в России. Вопросы питания. 2025; 94 (2): 38–51.
6. Danialifar T.F., Chumpitazi B.P., Mehta D.I., Di Lorenzo C. Genetic and acquired sucrase-isomaltase deficiency: a clinical review. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2024; 78 (4): 774–782.
7. Hammer H.F., Fox M.R., Keller J., et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. United European Gastroenterol. J. 2022; 10 (1): 15–40.
8. Di Stefano M., Miceli E., Mazzocchi S., et al. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. Neurogastroenterol. Motil. 2007; 19 (11): 887–895.
9. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А. и др. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. Терапевтический архив. 2017; 89 (4): 45–52.
10. Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И. и др. Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (18): 78–81.
11. Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K., et al. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms. J. Neurogastroenterol. Motil. 2020; 26 (3): 384–390.
12. Kemple B., Rao S.S.C. Disaccharidase enzyme deficiency in adult patients with gas and bloating. Clin. Transl. Gastroenterol. 2025; 16 (3): e00809.
13. Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. CMAJ. 2015; 187 (2): 102–107.
14. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. Gut. 2018; 67 (2): 263–270.
15. Маев И.В., Охлобыстина О.З., Халиф И.Л., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. Терапевтический архив. 2023; 95 (1): 38–51.
16. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Вьючнова Е.С. и др. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием Римских критериев III–IV пересмотра. Терапевтический архив. 2022; 94 (9): 1099–1108.
17. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 20 (5): 63–68.
18. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American Consensus. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112 (5): 775–784.
19. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. Anal. Biochem. 1964; 7: 18–25.
20. Hackenmueller S.A., Grenache D.G. Reference intervals for intestinal disaccharidase activities determined from a non-reference population. J. Appl. Lab. Med. 2016; 1 (2): 172–180.
21. Dale H.F., Hagen M., Deb C., et al. Diagnosing sucrase-isomaltase deficiency: a comparison of a 13C-sucrose breath test and a duodenal enzyme assay. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2024; 84 (4): 268–272.
22. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. Am. J. Gastroenterol. 2021; 116 (1): 17–44.
23. Chey W.D., Hashash J.G., Manning L., Chang L. AGA clinical practice update on the role of diet in irritable bowel syndrome: expert review. Gastroenterology. 2022; 162 (6): 1737–1745.e5.
24. So D., Loughman A., Staudacher H.M. Effects of a low FODMAP diet on the colonic microbiome in irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2022; 116 (4): 943–952.

25. Roth B., Nseir M., Jeppsson H., et al. A starch- and sucrose-reduced diet has similar efficiency as low FODMAP in IBS: a randomized non-inferiority study. Nutrients. 2024; 16 (17): 3039.
26. Zamfir-Taranu A., Löscher B.S., Husein D.M., et al. Sucrase-isomaltase genotype and response to a starch-reduced and sucrose-reduced diet in IBS-D patients. Gut. 2024; 73 (4): 706–708.
27. Silva H., Zheng T., Porter J., et al. The associations of sucrase-isomaltase hypomorphic variants with long-term outcomes and dietary intake in an Australian irritable bowel syndrome population educated on the FODMAP diet: a cross-sectional and retrospective study. United European Gastroenterol. J. 2026; 14 (1): e70173.
28. Maev I.V., Kucheryavyy Y.A., Gubergrits N.B., et al. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. Drugs R D. 2020; 20 (4): 369–376.
29. Baijal R., Tandon R.K. Effect of lactase on symptoms and hydrogen breath levels in lactose intolerance: a crossover placebo-controlled study. JGH Open. 2021; 5 (1): 143–148.
30. Gao K.-P., Mitsui T., Fujiki K., et al. Effect of lactase preparations in asymptomatic individuals with lactase deficiency: gastric digestion of lactose and breath hydrogen analysis. Nagoya J. Med. Sci. 2002; 65 (1–2): 21–28.
31. Treem W.R., McAdams L., Stanford L., et al. Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 28 (2): 137–142.
32. Tuck C.J., Taylor K.M., Gibson P.R., et al. Increasing symptoms in irritable bowel symptoms with ingestion of galacto-oligosaccharides are mitigated by alpha-galactosidase treatment. Am. J. Gastroenterol. 2018; 113 (1): 124–134.
33. Böhn L., Törnblom H., Van Oudenhove L., et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover pilot study: acute effects of the enzyme alpha-galactosidase on gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients. Neurogastroenterol. Motil. 2021; 33 (7): e14094.
34. Keefe D.M., Brealey J., Goland G.J., Cummins A.G. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. Gut. 2000; 47 (5): 632–637.
35. Wedlake L., Thomas K., McGough C., Andreyev H.J.N. Small bowel bacterial overgrowth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: an observational study. Eur. J. Cancer. 2008; 44 (15): 2212–2217.
36. Amini M., Sepehrimanesh M., Vafa L., Poorbaghi S.L. The first report about the laparoscopic sleeve gastrectomy-induced lactose intolerance. Obes. Surg. 2019; 29 (3): 1081–1082.

Disaccharidase Deficiency in Adults: Pathogenesis, Diagnosis, and Prospects for Management

N.V. Novozhilov[1], A.A. Ataeva[2], A.V. Kiseleva[2], Yu.A. Kucheryavyy, PhD[2]

[1] *"Olymp Clinic Mars", Moscow*
[2] *Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow region*

Contact person: Yuri A. Kucheryavy, proped@mail.com

Disaccharidase deficiency encompasses primary and secondary disorders of membrane carbohydrate digestion in the small intestine. Reduced brush-border enzyme activity results in incomplete hydrolysis of lactose, sucrose, and starch-derived oligosaccharides. Undigested carbohydrates increase the luminal osmotic load and reach the colon, where they undergo bacterial fermentation. Clinical manifestations may include postprandial bloating, flatulence, borborygmi, abdominal pain, and diarrhea. Symptom severity does not always correspond to the degree of enzyme deficiency. Enzyme deficiency, carbohydrate malabsorption, and clinical intolerance should therefore not be regarded as equivalent conditions.

This narrative review summarizes current evidence on lactase deficiency and reduced sucrase-isomaltase and maltase-glucoamylase activity in adults. It discusses epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and the diagnostic roles of hydrogen-methane breath tests, quantitative disaccharidase assays in duodenal biopsy specimens, histology, and genetic testing. Particular attention is paid to the distinction between disaccharidase deficiency and irritable bowel syndrome, which may present with similar symptoms and coexist in the same patient.

Management should include identification and treatment of secondary causes, individualized restriction of the poorly tolerated carbohydrate, and subsequent dietary liberalization. A prolonged strict low-FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) diet is not a universal treatment for enzyme deficiency and requires structured reintroduction and personalization. Enzyme replacement therapy targets a specific substrate and may help preserve dietary diversity. The strongest evidence supports lactase for lactose intolerance and sacrosidase for congenital sucrase-isomaltase deficiency. The efficacy of alpha-galactosidase depends on the clinical phenotype, whereas combined enzyme preparations require further evaluation in controlled trials involving adults.

Keywords: *disaccharidase deficiency, lactase, sucrase-isomaltase, maltase-glucoamylase, carbohydrate maldigestion, enzyme replacement therapy, irritable bowel syndrome (IBS)*

Омский государственный медицинский университет

Микробиом кишечника: что важно учитывать при проведении диагностических тестов

М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, О.В. Гаус, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Ливзан М.А., Гаус О.В. Микробиом кишечника: что важно учитывать при проведении диагностических тестов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 84–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-84-92

В условиях стремительного накопления данных о модуляции кишечной микробиоты при различных заболеваниях, включая патологии пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и эндокринной систем, растет интерес к использованию микробиома в качестве потенциального диагностического инструмента. Однако доказательств, подтверждающих клиническую полезность рутинной оценки кишечной микробиоты, в настоящее время недостаточно. Все больше коммерческих поставщиков предлагают различные диагностические тесты по исследованию микробиома напрямую потребителям без предъявления требований к их стандартизации или доказанной ценности в клинической практике, что, безусловно, может привести не только к значительной трате финансовых ресурсов, но и к выбору нерациональной тактики ведения пациентов. С этой точки зрения актуальной и важной стала публикация согласительного документа международной междисциплинарной экспертной группы по стандартизации передовых методов тестирования микробиома для клинического применения. В данной статье представлены ключевые положения консенсуса, включая рекомендации по общим принципам и минимальным требованиям к проведению различных методов диагностики микробиома, показаниям, протоколам предварительного тестирования, методам анализа, представлению результатов и их потенциальной клинической ценности. Кроме того, на примере синдрома раздраженного кишечника показана роль модуляции кишечной микробиоты в развитии и персистенции симптомов заболевания, а также на основе данных литературы представлена критическая оценка наиболее эффективных методов пробиотической терапии, в том числе эффективности и безопасности применения штамма Bifidobacterium longum 35624® в курации пациентов.

Ключевые слова: *микробиом кишечника, метаболом, культуральный метод, ампликонное секвенирование, полногеномное секвенирование, хроматографические методы, синдром раздраженного кишечника, пробиотики, Bifidobacterium longum 35624®*

Микробиом кишечника рассматривается сегодня в качестве потенциальной мишени как в профилактической медицине, так и для таргетной терапии при курации пациентов не только с заболеваниями органов пищеварения, но и с негастроинтестинальной патологией – сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, эндокринной систем и др. Объем научных знаний по особенностям модуляции микробиома в зависимости от пола, возраста, питания, уровня физической активности и факторов окружающей среды, а также при формировании и прогрессировании различных заболеваний увеличивается лавинообразно. С позиции реальной клинической практики критически важным становится понимание необходимости и, при ее наличии, применение наиболее надежных, информативных методов диагностики нарушений микробиома, а также подходов к коррекции микробного пейзажа.

При анализе имеющихся диагностических ресурсов следует выделить наиболее распространенные методы

исследования микробиоты, такие как культуральный с применением различных питательных сред, хроматографические, позволяющие провести оценку конечных продуктов биохимических реакций в бактериальной клетке (метаболом), и современные молекулярно-генетические [1, 2]. Последние позволяют идентифицировать любые микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы, простейшие) посредством определения уникальной последовательности оснований ДНК или РНК. К ним относятся полимеразная цепная реакция (ПЦР), методы секвенирования нового поколения – ампликонное (таргетное 16s и 18s рРНК секвенирование, секвенирование внутреннего транскрибируемого спейсера) и полногеномное (метагеномное или секвенирование методом дробовика (shotgun-секвенирование), метатранскриптомное секвенирование).

Безусловно, для оценки информативности и надежности тестов необходимо ориентироваться на доказательные данные. В этой связи особый интерес представляют результаты международного консенсуса по стандартизации передовых методов тестирования микробиома для клинического применения, включая рекомендации по общим принципам и требованиям к их проведению, показаниям, методам анализа и потенциальной клинической ценности [3]. Цель консенсуса состояла в том, чтобы создать основу для регулирования тестирования микробиома и минимизировать использование неподходящих тестов, а также дать рекомендации для разработки и использования диагностических методов на основе доказательств в отношении микробиома человека в клинической медицине.

В разработке консенсуса приняли участие 69 экспертов из 18 стран, которые рассмотрели и приняли заключение по пяти направлениям: общие принципы и минимальные требования к проведению тестирования микробиома; этапы процедуры перед проведением тестирования; анализ микробиома; характеристики отчетов; актуальность тестирования микробиома в текущей и будущей клинической практике. Заявления и пояснительные комментарии каждой рабочей группы были отредактированы соответствующими координаторами, а затем загружены вместе с подтверждающими ссылками в онлайн-систему электронного голосования. Всей экспертной группе было предложено оценить заявления, опубликованные рабочими группами. Для достижения консенсуса использовали метод Дельфи. Авторы консенсуса подчеркивают необходимость взвешенного подхода к оценке диагностической ценности применения методов исследования микробиома в рутинной практике. Все положения вместе с долей согласия приведены в таблице. Далее сделан акцент на ключевых положениях консенсуса, а также на основе данных литературы дана критическая оценка наиболее эффективных методов пробиотической терапии на примере характерных стигм модуляции микробиоты при синдроме раздраженного кишечника (СРК).

Эксперты первой рабочей группы акцентировали внимание на том, что проведение микробиомного теста представляет собой сложный процесс – от сбора биологических образцов до секвенирования генома микроорганизмов и вычислительного анализа и до выдачи интерпретируемого заключения. В команду, выполняющую микробиомное тестирование, должны входить эксперты из различных областей (например, секвенирования нового поколения, вычислительной биологии, микробной экологии и клинической микробиологии). Врачи также могут привлекаться в качестве консультантов для интерпретации микробиомного теста. Любое изменение тактики ведения пациента на основании микробиомного теста должно осуществляться только направившими его врачами или иными медицинскими работниками (положение 3). Клинические решения – результат сложного процесса, оценивающего все аспекты анамнеза пациента, а не единичного теста. Поэтому только направивший врач или медицинский работник, назначивший тест, должен курировать любое изменение тактики ведения пациента на основании его результатов. Рабочая группа также согласилась с тем, что лаборатории, выполняющие микробиомное тестирование, должны гарантировать высокие стандарты качества, а также защиту персональных данных пациента, быть аккредитованными и находиться под регуляторным контролем (положение 4).

Эксперты второй рабочей группы подчеркивают необходимость назначения таких тестов только врачами. Рабочая группа согласилась, что до тестирования следует собрать ключевые клинические данные пациента, включая те, которые могут влиять на характеристики кишечного микробиома: возраст, пол, индекс массы тела, особенности питания, статус курения и употребления алкоголя, время кишечного транзита, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты (положение 7). Экспертная группа рекомендовала пациентам не прекращать терапию и не менять привычный рацион перед тестированием, если это не предписано направившим врачом (положение 8). Тремя положениями были рассмотрены сбор, транспортировка и хранение образцов. Во-первых, сбор образцов кала должен исключать любое загрязнение из окружающей среды и обеспечивать сохранность генетического материала (положение 9). Во-вторых, собранные образцы следует доставлять в лаборатории, отвечающие требованиям к секвенированию микробиома, в рекомендованные сроки и при условиях, описанных в инструкциях к наборам для сбора; после поступления образцы должны храниться при температуре -80 °C до дальнейшей обработки (положение 10).

Члены рабочей группы 3, сосредоточенной на рекомендациях по анализу микробиома, согласились, что к надлежащим методам профилирования микробного сообщества кишечника относятся ампликонное и полногеномное секвенирование (положение 12) и что мультиплексная ПЦР и бактериологические посевы, хотя и могут быть полезны, не могут считаться микробиомным тестированием и использоваться как замена профилирования микробиома (положение 13). В настоящее время как ампликонное, так и полногеномное секвенирование являются надежными вариантами для профилирования микробиомов на уровне сообщества, хотя и имеют свои преимущества и недостатки.

Сводка положений консенсуса

№	Согласие	Формулировка
Рабочая группа 1: общие принципы и минимальные требования к проведению микробиомного тестирования		
1	100%	Поставщики услуг микробиомного тестирования должны предоставлять обоснованное, достоверное, прозрачное и научно корректное описание теста, четко информируя клиентов об ограниченности доказательной базы для его применения в клинической практике
2	96%	Проведение микробиомного теста предполагает сложный процесс – от сбора биологических образцов до секвенирования генома микроорганизмов и компьютерного анализа и до выдачи интерпретируемого заключения. Поэтому в состав поставщиков услуг микробиомного тестирования должны входить специалисты с мультидисциплинарными компетенциями
3	100%	Любое изменение тактики ведения пациента на основании микробиомного теста должно осуществляться только направившими его врачами или иными медицинскими работниками
4	100%	Лаборатории, выполняющие микробиомное тестирование, должны гарантировать высокие стандарты качества и защиту персональных данных пациента, а также быть аккредитованными, зарегистрированными и находиться под регуляторным контролем
5	96%	Для проведения микробиомного тестирования необходимы валидированные и актуальные вычислительные программные конвейеры и базы данных, предназначенные для определения таксономии микроорганизмов
Рабочая группа 2: процедурные этапы до тестирования		
6	80,4%	Поскольку доказательств применимости тестирования кишечного микробиома в клинической практике недостаточно, самостоятельное обращение пациентов за микробиомным тестированием без клинических показаний не рекомендуется
7	87%	До проведения теста следует собрать ключевые клинические данные пациента, в том числе те, которые могут влиять на характеристики кишечного микробиома. Как минимум необходимо зафиксировать возраст, пол, индекс массы тела, особенности питания, статус курения и употребления алкоголя, время кишечного транзита, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты, а также анамнез
8	100%	Пациенты не должны прекращать проводимую терапию или менять привычный рацион перед тестированием, если это не рекомендовано направившим врачом
9	98%	Сбор образцов кала должен исключать любое загрязнение из окружающей среды и обеспечивать сохранность генетического материала
10	97,5%	Собранные образцы следует доставлять в лаборатории, отвечающие требованиям к секвенированию микробиома, в рекомендованные сроки и при соблюдении условий, указанных в инструкциях к наборам для сбора. После поступления образцы должны храниться при -80 °C до дальнейшей обработки
11	97,5%	Анализ микробиома из биологических образцов, отличных от кала, включая вагинальные, кожные и оральные мазки, слюну и грудное молоко, должен выполняться в соответствии с имеющимися научными данными и клиническими показаниями
Рабочая группа 3: анализ микробиома		
12	98%	К надлежащим методам профилирования микробного сообщества кишечника относятся ампликонное секвенирование и полногеномное секвенирование
13	90%	Мультиплексная ПЦР и бактериологические посевы, хотя и могут быть полезны, не могут считаться микробиомным тестированием и не могут быть использованы в качестве замены профилирования микробиома
14	100%	Предварительная обработка «сырых» данных секвенирования должна быть подробно описана до проведения анализа
15	92%	Анализ микробиома должен включать показатели альфа-разнообразия, в том числе видовое богатство и выравненность
16	92%	В анализ микробиома должны быть включены показатели бета-разнообразия
17	98%	Полное таксономическое профилирование микробных сообществ кишечника является обязательным компонентом микробиомного тестирования
18	88%	Для облегчения интерпретации таксономического профиля и профиля разнообразия пациента в микробиомное тестирование следует включать корректное сравнение с сопоставимой группой здорового контроля
19	80%	Продольная (динамическая) оценка микробиома пациента в разные моменты времени может быть полезна в отдельных клинических ситуациях
20	90%	Метаболомный анализ биологических жидкостей не рекомендуется в клинической практике. Оценка «метаболического потенциала» микробиома пациента на основе его таксономического профиля не рекомендуется
Рабочая группа 4: характеристики заключений		
21	94%	Данные анамнеза пациента должны быть отражены в итоговом заключении
22	94%	В заключении следует кратко описать протокол теста, включая методы сбора и хранения кала, экстракции ДНК, амплификации, секвенирования и постсеквенированного анализа
23	90%	Показатели альфа- и бета-разнообразия, оцененные на этапе тестирования, должны быть включены в итоговое заключение
24	96%	Состав микробиома следует описывать с максимально возможным таксономическим разрешением
25	80,5%	В заключение следует включать все таксоны, значимо отклоняющиеся от показателей сопоставимого здорового контроля, а также известные микробные патогены. Указание отдельных значимых для здоровья таксонов и кластеров, независимо от их обилия, может представлять интерес, несмотря на скудость данных о причинно-следственной связи с заболеваниями человека
26	86%	Указание соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* в микробиомном тестировании не рекомендуется
27	90%	Данных для включения какого-либо индекса дисбиоза в заключение микробиомного теста недостаточно, однако такие показатели заслуживают дальнейшего изучения
28	90%	В целом информации недостаточно, чтобы приводить строгие референсные диапазоны относительного обилия видов у здоровых лиц
29	92%	Для удобства интерпретации заключения рекомендуется использовать наглядную инфографику (например, столбчатые диаграммы или «ящики с усами», отображающие относительное обилие ключевых таксонов). При этом простых ординаций таксонов следует избегать
30	98%	Экспертная группа не рекомендует включать какие-либо терапевтические рекомендации по результатам теста со стороны поставщика услуг микробиомного тестирования
31	87,8%	«Сырые» данные могут быть предоставлены пациенту по запросу (например, для получения второго мнения) в виде ампликонных или метагеномных прочтений (в зависимости от метода секвенирования)
Рабочая группа 5: значение микробиомного тестирования в клинической практике – настоящее и будущее		
32	90%	Недостаточно данных, чтобы широко рекомендовать рутинное использование микробиомного тестирования в клинической практике. Такое применение должно быть подкреплено специально спланированными исследованиями
33	92%	Качественные или количественные данные, извлекаемые из микробиомных заключений, могут быть полезны в ведении ряда заболеваний, однако доказательств для их применения в клинической практике пока недостаточно
34	94%	Необходимы исследования, направленные на оценку значимости микробиомного профилирования при различных заболеваниях, чтобы обеспечить внедрение тестирования в клиническую практику
35	96%	Для содействия внедрению и распространению микробиомного тестирования в клиническую практику рекомендуется раскрывать его потенциальные преимущества и ограничения, а также проводить обучение основам микробиомной науки и интерпретации микробиомных заключений

Классические микробиологические посевы или молекулярные методы (например, мультиплексная ПЦР) чрезвычайно полезны в ряде клинических ситуаций, главным образом при выявлении конкретных патогенов, однако не подходят для оценки состава микробных сообществ. Рабочая группа также рассмотрела виды анализа, выполняемого после секвенирования генома. Было согласовано, что анализ микробиома должен включать показатели альфа-разнообразия (положение 15), и бета-разнообразия (положение 16). Альфа-разнообразие – экологический показатель сложности и разнообразия экосистемы, который может ассоциироваться с клиническим ответом, и его всегда следует рассчитывать в рамках тестирования. Бета-разнообразие – экологический показатель сходства состава двух микробных сообществ, который следует рассчитывать при сравнении продольных или множественных образцов из разных участков либо при сопоставлении с иными нормальными или патологическими результатами. Для определения четкой роли показателей альфа- и бета-разнообразия в клинической практике необходимы дополнительные данные.

Кроме того, эксперты рабочей группы согласились, что полное таксономическое профилирование микробных сообществ кишечника является обязательным компонентом микробиомного тестирования (положение 17). Таксоны должны определяться на максимально возможных уровнях – от типа (phylum) до рода или вида для ампликонного секвенирования и до вида или штамма для полногеномного, с оценкой их относительного вклада во все сообщество.

Эксперты рабочей группы уточнили, что для облегчения интерпретации таксономического профиля и профиля разнообразия пациента в микробиомное тестирование следует включать корректное сравнение с сопоставимой группой здорового контроля (положение 18), и согласились с тем, что метаболомный анализ биологических жидкостей в настоящее время не рекомендуется в клинической практике, как и оценка «метаболического потенциала» микробиома пациента на основе его таксономического профиля (положение 20). Метаболомика – весьма ценный инструмент для понимания взаимодействий «хозяин – микробиом», однако доказательств ее эффективного использования в клинической практике на сегодняшний день недостаточно.

Эксперты рабочей группы 4, которые определяли, что следует включать в микробиомные заключения (и исключать из них), согласились с тем, что данные анамнеза пациента должны быть отражены в итоговом заключении (положение 21) и что в нем также следует кратко описать протокол теста, включая методы сбора и хранения кала, экстракции ДНК, амплификации, секвенирования и постсеквенированного анализа (положение 22).

Эксперты рабочей группы 5 рассмотрели текущее значение микробиомного тестирования в клинической практике и будущие стратегии, необходимые для формирования доказательной базы его применения и расширения использования в пределах научно обоснованных границ. Было отмечено, что в настоящее время недостаточно данных, чтобы широко рекомендовать рутинное использование микробиомного тестирования в клинической практике, и такое применение должно подкрепляться специально спланированными исследованиями (положение 32).

Ключевая роль кишечного микробиома во влиянии на здоровье и болезни человека подтверждается растущим массивом данных и все шире признается в научном сообществе. Более того, ряд модуляторов кишечного микробиома широко применяется в клинической практике. Рифаксимин рекомендован для лечения печеночной энцефалопатии и СРК без запора. Международные руководства рекомендуют пробиотики при инфекционной или антибиотик-ассоциированной диарее в качестве вспомогательных средств в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*, при ведении язвенного колита и при других заболеваниях, в том числе и функциональных. Эти терапевтические подходы были рекомендованы для соответствующих заболеваний после того, как доказали свою клиническую эффективность. Эксперты также заявили, что качественные или количественные данные, извлекаемые из микробиомных заключений, могут быть полезны в клинической практике, хотя доказательств для их применения пока недостаточно (положение 33). Наконец, эксперты согласились, что необходимы исследования, направленные на оценку значимости микробиомного профилирования при различных заболеваниях, для обеспечения внедрения тестирования в клиническую практику (положение 34), и что для содействия внедрению и распространению микробиомного тестирования рекомендуется раскрывать его потенциальные преимущества и ограничения, а также проводить обучение основам микробиомной науки и интерпретации микробиомных заключений (положение 35). Для получения прямых доказательств потенциальной пользы микробиомной диагностики в клинической практике необходимы крупные наблюдательные исследования, предпочтительно соответствующие рекомендациям STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) для исследований точности диагностических тестов (например, чтобы подтвердить, может ли микробиомный тест быть надежным инструментом для ранней диагностики заболеваний или достоверного прогнозирования ответа на терапевтические вмешательства путем выявления четких воспроизводимых сигнатур). Кроме того, необходимы интервенционные исследования, предпочтительно с рандомизированным дизайном, для сравнения эффективности целенаправленной модуляции микробиома (по результатам микробиомного теста) со стандартными унифицированными подходами с использованием пробиотиков или иных модуляторов микробиома. Обучение и просвещение медицинского сообщества – еще одна важнейшая веха для внедрения микробиомного тестирования в клиническую практику.

В заключение заседания авторы консенсуса акцентировали внимание на том, что все большее число коммерческих компаний предлагает потребителям микробиомные диагностические тесты напрямую, без какого-либо согласия в отношении их регулирования и без доказан-

ной ценности в клинической практике, что может приводить к значительному расходованию индивидуальных ресурсов и ресурсов системы здравоохранения, а также к неблагоприятным последствиям для пациентов. Традиционные микробные культуры или молекулярные методы (например, мультиплексная ПЦР) чрезвычайно полезны в нескольких клинических контекстах, главным образом для идентификации специфических патогенов, но они не подходят для оценки состава микробных сообществ и, следовательно, не могут рассматриваться ни как тестирование микробиома, ни как средство для профилирования микробиома. К сожалению, врачи зачастую назначают пациентам анализ Колонофлор с последующим получением ложных выводов из-за низкой чувствительности мультиплексной ПЦР. Вследствие конкуренции за ферменты (ДНК-полимеразу) и нуклеотиды реакция на один микроорганизм может подавлять реакцию на другой. Мультиплексная ПЦР для разных семейств и классов микроорганизмов имеет разную чувствительность по причине разного строения клеточной стенки микроорганизмов и влияния на экстрактивность генетического материала [4]. Прочность клеточной стенки бифидо- и лактобактерий очень сильно варьирует от штамма к штамму [5], при этом лактобактерии обладают очень ригидной клеточной стенкой [6], а значит, их ДНК/РНК плохо выделяется. Вероятно, в силу перечисленных причин с помощью мультиплексной ПЦР часто обнаруживается снижение лактобактерий при СРК, хотя это и противоречит данным, полученным методом секвенирования.

Согласно современным представлениям, СРК классифицируется как расстройство взаимодействия по оси «кишечник – мозг» и характеризуется наличием рецидивирующих болей и/или дискомфорта в животе, связанных с изменениями в работе кишечника. Обновленные диагностические критерии Рима V, опубликованные в апреле 2026 г., определяют, что боль и/или дискомфорт в животе должны возникать не менее трех дней в месяц в течение последних трех месяцев и быть ассоциированы с изменением частоты и/или формы стула [7].

Данные, полученные в последние годы с помощью высокоинформативных методов секвенирования, позволили сделать вывод, что неотъемлемым звеном, опосредующим взаимодействие между кишечником и мозгом, является кишечная микробиота, а нарушение ее состава и/или метаболической активности ассоциировано с СРК [8]. Установлено, что характерной особенностью микробиоты при СРК является снижение микробного разнообразия и изменение относительной численности определенных таксонов бактерий [9]. Метаанализ 16 исследований с участием 777 пациентов с СРК и 461 контрольного лица показал, что для пациентов с СРК характерно увеличение соотношения *Firmicutes*/*Bacteroidetes,* которое считается важным показателем «здорового баланса» кишечной микробиоты [10]. На более низких таксономических уровнях наблюдалось увеличение количества *Clostridium* и *Clostridiales* при уменьшении *Bacteroides* и *Bacteroidales* [11]. Сокращение представительства *Bacteroidetes* может привести к снижению противовоспалительной активности, в то время как чрезмерный рост *Firmicutes*, напротив, связан с развитием воспаления в слизистой оболочке кишечника и усугублением симптомов СРК.

Метаанализ 24 исследований, проведенных с 2011 по 2018 г., продемонстрировал наличие специфических микробных сигнатур при СРК в виде увеличения количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), семейства *Lactobacillaceae* и рода *Bacteroides* на фоне снижения родов *Faecalibacterium* (включая *Faecalibacterium prausnitzii*) и *Bifidobacterium* [12]. Исследование W. Zhong и соавт. показало, что у пациентов с СРК количество *Bifidobacteria* значительно сокращается не только в составе полостного содержимого, но и в образцах, полученных при биопсии слизистой оболочки толстой кишки [13]. В опубликованном недавно критическом обзоре также подчеркивается, что изменения кишечной микробиоты при СРК характеризуются уменьшением количества облигатных анаэробов *Bacteroidetes*, *Bifidobacteria* и *Faecalibacterium* при одновременном расширении представительства факультативных анаэробов *Firmicutes,* включая *Lactobacillus* [14]. В исследовании 2024 г., охватывающем в общей сложности 9204 образца, впервые была выявлена воспроизводимая в разных географических регионах микробная сигнатура СРК. Анализ позволил выделить два ключевых кластера: первый, с преобладанием облигатных анаэробов *Faecalitalea, Fusicatenibacter* и *Ruminococcus*, и второй, с высокой концентрацией факультативных анаэробов, представителей оральной микробиоты, таких как *Streptococcus* [15].

В ряде работ отмечено, что отличительной особенностью кишечной микробиоты для всех пациентов с СРК независимо от подтипа и степени тяжести заболевания является снижение количества бактерий рода *Bifidobacterium* [12, 14, 16]. Род *Bifidobacterium* относится к типу *Actinobacteria* и включает в себя около 80 видов [17]. *Bifidobacterium* spp. – грамположительные, неподвижные, неспорообразующие анаэробные бациллы, они первые колонизируют пищеварительный тракт человека, что обусловлено бифидогенной активностью олигосахаридов материнского молока. В кишечнике младенцев, находящихся на грудном вскармливании, на долю *Bifidobacterium* приходится от 40 до 80% микроорганизмов [18]. С возрастом общее содержание *Bifidobacterium* снижается, но остается относительно стабильным (2–14%) на протяжении всей взрослой жизни и снова снижается в пожилом возрасте [19]. Наиболее часто выявляемые виды в кишечнике взрослого человека включают *B. adolescentis* и *B. catenulatum*, за которыми следуют *B. longum* и *B. bifidum* [20]. Представители рода *Bifidobacterium* – основные продуценты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как ацетат, пропионат и бутират. Образующиеся в результате анаэробной ферментации углеводов КЦЖК служат ключевым источником энергии эпителиальных клеток толстой кишки. При дефиците бутирата происходит переключение физиологического процесса получения энергии колоноцитами β-окисления жирных кислот на гликолиз, для которого не требуется кисло-

род, в результате чего последний накапливается в просвете кишки и в условиях повышенной эпителиальной проницаемости диффундирует обратно в слизистую оболочку, что способствует дальнейшему прогрессированию дисбиотических нарушений в виде сокращения количества облигатных анаэробов [14]. КЦЖК являются также важными сигнальными молекулами, модулирующими иммунитет организма хозяина. В частности, бутират выступает мощным ингибитором гистондеацетилазы, вызывая эпигенетическую экспрессию воспалительных генов. Кроме того, связываясь с рецепторами G-белков на поверхности эпителиальных и иммунных клеток, стимулирует дифференцировку регуляторных Т-клеток и поддержание иммунной толерантности слизистой оболочки кишечника [21]. Бутират также индуцирует экспрессию белков плотных контактов, снижая кишечную проницаемость и предотвращая колонизацию патогенных микроорганизмов [22].

С учетом важной роли кишечной микробиоты в патогенезе СРК в качестве одной из стратегий ведения пациентов для повышения эффективности проводимой терапии предложены подходы, основанные на методах модуляции микробиоты, в том числе с помощью применения пробиотиков. В настоящее время среди различных пробиотических штаммов, имеющих доказанный благоприятный эффект для здоровья человека и признанный статус «безопасных», наиболее изученными и используемыми в клинической практике представляются *Bifidobacterium* spp. Доказанные действия *Bifidobacterium* многочисленны и включают в себя следующие: поддержание здоровой микробиоты; защита от патогенов; укрепление эпителиального кишечного барьера; модуляция иммунного ответа хозяина; синтез полифенолов, антиоксидантов, нейромедиаторов, витаминов, бактериоцинов и КЦЖК; переваривание растительных олиго- и полисахаридов; подавление производства потенциально токсичных и канцерогенных метаболитов. Добавление *Bifidobacterium* в качестве пробиотиков может восстанавливать функцию эпителиального барьера путем индукции экспрессии белков плотных контактов и увеличения секреции муцинов слизи [17]. Так, в недавнем двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании применение пробиотиков, в том числе *Bifidobacterium*, начиная с восьмой недели лечения способствовало уменьшению тяжести симптомов при всех подтипах СРК, что сопровождалось значительным повышением уровней ацетата, пропионата и бутирата [23]. Повышение уровня КЦЖК положительно коррелировало со снижением кишечной проницаемости, повышением экспрессии окклюдина, клаудина 1 и зонулина, а также со снижением воспалительных маркеров. Вместе с тем нарушение целостности кишечного барьера, или «синдром повышенной эпителиальной проницаемости», вызванный микробным дисбиозом и снижением выработки КЦЖК, является одним из центральных механизмов активации иммунной системы и поддержания воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки при СРК и, как следствие, персистенции симптомов и рецидивирования заболевания.

Важно еще раз подчеркнуть, что свойства пробиотиков специфичны и зависят от конкретного штамма, поэтому в лечении различных заболеваний, в том числе при СРК, применяют только те культуры, которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в ходе рандомизированных клинических исследований. С этой точки зрения особый интерес представляет запатентованный штамм *Bifidobacterium longum 35624*® (ранее *Bifidobacterium infantis*). В целом ряде работ продемонстрировано значительное уменьшение выраженности симптомов СРК, снижение степени тяжести и частоты рецидивов заболевания, а также улучшение показателей качества жизни пациентов по сравнению с исходным уровнем на фоне приема *Bifidobacterium longum 35624*® [24–27]. При этом убедительно показано, что дополнительное преимущество в терапии пациентов с СРК в виде более эффективного уменьшения выраженности симптомов и снижения частоты рецидивов заболевания может быть получено при увеличении продолжительности приема *Bifidobacterium longum 35624*® до 12 недель [28, 29]. Данный факт подтвержден результатами систематического обзора пяти исследований, проведенных во Франции (n = 2), Ирландии (n = 1), Великобритании (n = 1) и России (n = 1) с участием 796 пациентов с СРК [30]. Кроме того, пролонгированный курс назначения *Bifidobacterium longum* 35624® ассоциирован с наличием «постпробиотического эффекта», который заключается в сохранении или продолжающемся улучшении клинических проявлений СРК и показателей качества жизни пациентов после завершения лечебного воздействия [31].

С учетом полученных доказательств натуральный бактериальный штамм *Bifidobacterium longum 35624*® был внесен в соответствующие рекомендации национальных и международных профильных сообществ как пробиотик выбора в лечении пациентов с СРК с высоким уровнем убедительности и достоверности доказательств [1, 32–34].

Заключение

Микробиом кишечника представляет собой сложную экосистему, играющую ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека и патогенезе различных заболеваний. Современные высокоинформативные методы оценки кишечной микробиоты, прежде всего ампликонного и полногеномного секвенирования, открыли новые возможности для изучения микробных сообществ. Однако для их широкого внедрения в клиническую практику необходимы строгая стандартизация, наличие доказательной базы в отношении клинической ценности, а также параллельное распространение соответствующих образовательных программ среди медицинских работников и поставщиков медицинских услуг. Положения опубликованного в 2025 г. международного консенсуса по стандартизации передовых методов тестирования микробиома для клинического применения подчеркивают необходимость взвешенного подхода к проведению тестирования и интерпретации результатов с акцентом на ограничение методов, не являющихся истинным профилированием микро-

биома, таких как культуральный или мультиплексная ПЦР. При этом эксперты отмечают, что в настоящее время нет прямых доказательств того, что стандартизация процедур микробиомного тестирования и широкое их внедрение в рутинную практику улучшают ведение пациентов. Поэтому актуальными представляются дальнейшие консолидация данных и укрепление доказательной базы для того, чтобы тестирование микробиома перешло от неспецифических тестов (например, генетических тестов риска для здоровья), предлагаемых непосредственно потребителям, к ценным диагностическим инструментам для принятия клинических решений на основе выявления специфических микробных сигнатур. В частности, результаты проведенных исследований подтверждают, что модуляция кишечной микробиоты играет важную роль в патогенезе СРК, а применение таргетной пробиотической терапии, например штаммом *Bifidobacterium longum* 35624®, позволяет повысить эффективность проводимого лечения. Таким образом, будущие исследования, направленные на оценку прогностической и диагностической ценности микробиомного профилирования, а также образовательные инициативы для медицинского сообщества могут стать основой для внедрения персонализированных подходов к коррекции кишечной микробиоты при различных заболеваниях.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (4): 113–136.
2. Огай М., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Преимущества и недостатки различных методов диагностики нарушений микробиоты кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025; 2: 179–186.
3. Porcari S., Mullish B.H., Asnicar F., et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2025; 10 (2): 154–167.
4. Gosiewski T., Jurkiewicz-Badacz D., Sroka A., et al. A novel, nested, multiplex, real-time PCR for detection of bacteria and fungi in blood. BMC Microbiol. 2014; 14: 144.
5. Mokrozub V.V., Lazarenko L.M., Sichel L.M., et al. The role of beneficial bacteria wall elasticity in regulating innate immune response. EPMA J. 2015; 6 (1): 13.
6. Shida K., Kiyoshima-Shibata J., Nagaoka M., et al. Induction of interleukin-12 by Lactobacillus strains having a rigid cell wall resistant to intracellular digestion. J. Dairy Sci. 2006; 89 (9): 3306–3317.
7. Corsetti M., Shin A., Lacy B.E., et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2026; 170 (6): 1261–1282.
8. Chen Y., Feng S., Li Y., et al. Gut microbiota and intestinal immunity – A crosstalk in irritable bowel syndrome. Immunology. 2024; 172 (1): 1–20.
9. Mazzawi T., Hausken T., Hov J.R., et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels. Scand. J. Gastroenterol. 2019; 54 (6): 690–699.
10. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? Nutrients. 2020; 12 (5): 1474.
11. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16S rRNA-targeted sequencing: a systematic review. Clin. Transl. Gastroenterol. 2019; 10 (2): e00012.
12. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – A systematic review. Gastroenterology. 2019; 157 (1): 97–108.
13. Zhong W., Lu X., Shi H., et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. J. Clin. Gastroenterol. 2019; 53 (9): 660–672.
14. Andoh A., Miwa H. Association between the gut microbiota and the pathophysiology of irritable bowel syndrome: a narrative review. Digestion. 2026; 5: 1–10.
15. Li J., Ghosh T.S., Arendt E., et al. Cross-cohort gut microbiome signatures of irritable bowel syndrome presentation and treatment. Adv. Sci. (Weinh.). 2024; 11 (41): e2308313.
16. Гаус О.В., Ливзан М.А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. РМЖ. 2023; 5: 12–19.
17. Abdulqadir R., Engers J., Al-Sadi R. Role of Bifidobacterium in modulating the intestinal epithelial tight junction barrier: current knowledge and perspectives. Curr. Dev. Nutr. 2023; 7 (12): 102026.
18. Lin C., Lin Y., Zhang H., et al. Intestinal 'Infant-Type' Bifidobacteria mediate immune system development in the first 1000 days of life. Nutrients. 2022; 14 (7): 1498.
19. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016; 16: 90.
20. Чаплин А.В., Бржозовский А.Г., Парфёнова Т.В. и др. Изучение видового разнообразия бактерий рода Bifidobacterium кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 70 (4): 435–440.

Симбиозис Альфа — проверенный эффект, НОВОЕ ИМЯ





Содержит таргетный штамм ***Bifidobacterium longum* 35624®** **для облегчения проявлений раздраженного кишечника** (абдоминальная боль, нарушение стула, вздутие)[1, 2, 3]

Единственный пробиотик с уровнем доказательности А1, вошедший в рекомендации НСОИМ и РГА для ведения пациентов с СРК[4]

Включен в клинические рекомендации МЗ «Синдром раздраженного кишечника»[5]

Один из самых изученных штаммов в мире — более 50 публикаций

1 капсула в день и 1 упаковка на курс[3] (не менее 1 месяца, возможно увеличение продолжительности курса)

1.Williams N. T. Probiotics // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2010. — № 67 (6). — P. 449–458. 2. Среди пробиотиков, рекомендованных при СРК, уровень доказательности — 2. World Gastroenterology Organisation* Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics Jul. 2024. * WGO — Всемирная организация гастроэнтерологов. 3. Инструкция (дополнительная информация для потребителей) «Симбиозис Альфа». 4. Ивашкин В. Т. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2024. — № 34 (4). — С. 113–136. — URL: https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312. 5. Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации. — 2024. — 64 с. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/892_1.

ООО «БИОКОДЕКС», 127051, г. Москва, Цветной б-р, 2. **Тел.:** +7 (495) 783-26-80. **E-mail:** phv@biocodex-corp.ru.
biocodex.ru АМ.01.48.01.003.R.000264.10.24

ПМ-RX-2025-06-088

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

реклама

21. Almonajjed M.B., Wardeh M., Atlagh A., et al. Impact of microbiota on irritable bowel syndrome pathogenesis and management: a narrative review. Medicina (Kaunas). 2025; 61 (1): 109.
22. García Mansilla M.J., Rodríguez Sojo M.J., Lista A.R., et al. Exploring gut microbiota imbalance in irritable bowel syndrome: potential therapeutic effects of probiotics and their metabolites. Nutrients. 2024; 17 (1): 155.
23. Li E., Wang J., Guo B., Zhang W. Effects of short-chain fatty acid-producing probiotic metabolites on symptom relief and intestinal barrier function in patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized controlled trial. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2025; 15: 1616066.
24. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (7): 1581–1590.
25. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. 2005; 128 (3): 541–551.
26. Sabaté J.M., Iglicki F. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2022; 28 (7): 732–744.
27. Гаус О.В., Ливзан М.А. Фенотипы синдрома раздраженного кишечника и стратегии пациентоориентированной курации больного. Лечащий врач. 2023; 7–8 (26): 36–44.
28. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021; 70 (7): 1214–1240.
29. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Мамиева З.А. Результаты многоцентровой наблюдательной программы по изучению влияния Bifidobacterium longum longum 35624® на симптомы и качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (SAGA). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (5): 47–58.
30. Andreev D.N., Bordin D.S., Maev I.V., Cheremushkin S.V. Effectiveness of Bifidobacterium longum 35624 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. Microb. Health Dis. 2024; 6: e998.
31. Соловьева О.И., Некрасова А.С., Топалова Ю.Г. и др. Пролонгированное назначение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: осознанная необходимость. Терапевтический архив. 2023; 95 (8): 679–685.
32. Barbara G., Cremon C., Bellini M., et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint Consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) and Pediatrics (SIP). Dig. Liver Dis. 2023; 55 (2): 187–207.
33. Клинические рекомендации Минздрава России. Синдром раздраженного кишечника. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/892_1.
34. Hungin A.P., Mulligan C., Pot B., et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013; 38 (8): 864–886.

The Gut Microbiome: What is Important While Running Diagnostic Tests

M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS, O.V. Gaus, PhD, Prof.

Omsk State Medical University

Contact person: Olga V. Gaus, gaus_olga@bk.ru

The rapid accumulation of data on the gut microbiota modulation in various diseases, including pathologies of the digestive, cardiovascular, nervous, immune, and endocrine systems, has raised the interest to use microbiome as a potential diagnostic tool. However, currently there is no sufficient evidence base confirming the clinical effectiveness of routine microbiota testing. An increasing number of commercial suppliers are offering various diagnostic tests of microbiome directly to consumers without imposing any requirements for their standardization or proven value in the clinical practice, which, of course, can lead not only to a significant waste of financial resources but also to the choice of an irrational management of the patient. That is why, publication of the consensus document written by an international interdisciplinary expert group on the standardization of advanced microbiome testing methods for clinical application has become relevant and important. This article presents key provisions of the above-mentioned consensus, including recommendations on general principles and minimum requirements for their provision, indications, preliminary testing protocols, testing techniques, presentation of results, and potential clinical value. In addition, the authors took the irritable bowel syndrome as an example, with which they demonstrate the role of gut microbiota modulation in the development and persistence of disease symptoms. They also have analyzed literature data and presented a critical assessment of the most effective modalities of probiotic therapy, including the efficacy and safety of Bifidobacterium longum 35624® strain for treating patients.

***Keywords**: gut microbiome, metabolome, culture-based method, amplicon sequencing, whole-genome sequencing, chromatographic methods, irritable bowel syndrome, probiotics, Bifidobacterium longum 35624®*



19 20 НОЯБРЯ

Евразийский международный медицинский форум

ЕММФ 2026

Технический организатор МЕДФОРУМ

Реклама

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

Первичный билиарный холангит – аутоиммунный гепатит: новая терминология и интегральный подход к диагностике и лечению. Ключевые положения международного Delphi-консенсуса 2026 года

А.В. Анисонян, к.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Анастасия Владимировна Анисонян, Anastasiya7651@yandex.ru

Для цитирования: Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. Первичный билиарный холангит – аутоиммунный гепатит: новая терминология и интегральный подход к диагностике и лечению. Ключевые положения международного Delphi-консенсуса 2026 года. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 94–101.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-94-101

Сочетание признаков первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ) остается сложной и дискуссионной проблемой гепатологии вследствие клинической, биохимической и морфологической гетерогенности и отсутствия единого валидированного диагностического стандарта. В статье изложена эволюция представлений о данном состоянии – от концепции «перекрестного синдрома» к современной концепции варианта ПБХ – АИГ. Рассмотрены возможности и ограничения Парижских критериев и критериев Чжана (Zhang), роль гистологической оценки и выраженности интерфейс-гепатита при принятии решения о назначении иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Особое внимание уделено международному Delphi-консенсусу 2026 года, в рамках которого достигнуто согласие использовать термин «вариант ПБХ – АИГ» вместо «перекрестный синдром», основывать диагностику на интегральной оценке клинических, биохимических, серологических и морфологических данных, выполнять биопсию печени для установления диагноза и проводить его динамическую переоценку. Решение о назначении ИСТ рекомендовано принимать с учетом выраженности интерфейс-гепатита, стадии заболевания, возраста, сопутствующей патологии, соотношения пользы и риска и предпочтений пациента.

Ключевые слова: *первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, вариант ПБХ – АИГ, перекрестный синдром, Delphi-консенсус*

Введение

В современной гепатологии вариантная форма первичного билиарного холангита (ПБХ) с признаками аутоиммунного гепатита (АИГ) остается одной из наиболее дискутабельных нозологических категорий. Это обусловлено многолетней эволюцией представлений о данном состоянии – от первых клинических наблюдений до современного понимания его как гетерогенного клинического фенотипа с необходимостью интегрального диагностического подхода. Распространенность таких вариантных форм оценивается в 8–10% среди взрослых пациентов с ПБХ, однако частота их выявления неуклонно растет благодаря более широкому применению иммунологических и морфологических методов диагностики. Хотя сочетание признаков ПБХ и АИГ описывается в литературе на протяжении нескольких десятилетий, до настоящего времени дискуссионными остаются вопросы терминологии, диагностических критериев, патогенеза и места данного фенотипа в спектре аутоиммунных заболеваний печени [1–3].

Эволюция терминологии и представлений о сущности варианта ПБХ – АИГ

Исторически изучение ПБХ и АИГ развивалось независимо, однако уже в конце 1970-х гг. появились первые описания пациентов с сочетанием их морфологических признаков. Эволюцию взглядов на сочетание признаков первичного ПБХ и АИГ у одного пациента можно условно разделить на четыре основных этапа. Каждый из них отражает не только изменение терминологии, но и последовательное формирование представлений о природе данного состояния, подходах к его диагностике и принципах лечения.

Первый этап – накопление клинических наблюдений и отсутствие единой концепции (1970–1997)

До конца 1990-х гг. в литературе были представлены преимущественно отдельные клинические наблюдения и небольшие серии пациентов с сочетанием признаков ПБХ и АИГ. Единой концепции природы подобных состояний не существовало. Их рассматривали как необычный вариант течения одного из заболеваний, последовательное развитие двух аутоиммунных заболеваний печени либо как самостоятельную форму аутоиммунной холангиопатии. Унифицированные диагностические критерии и общепринятая терминология отсутствовали [4–6].

Второй этап – формирование термина «перекрестный синдром» (ПС, overlap syndrome) (1998–2010)

Ключевым событием данного периода стала публикация O. Chazouillères и соавт. (1998), в которой пациенты с сочетанием признаков ПБХ и АИГ впервые были выделены в самостоятельную клиническую группу [7]. Авторы предложили диагностический подход, основанный на сочетании клинических, биохимических, иммунологических и морфологических признаков обоих заболеваний (впоследствии «Парижские критерии»), а также показали эффективность комбинации урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и ИСТ. Именно эта работа заложила основу концепции ПС, согласно которой сочетание признаков ПБХ и АИГ рассматривалось как особая клиническая форма двух аутоиммунных заболеваний печени.

Важным итогом данного этапа стала работа E.M. Kuiper и соавт., в которой была выполнена внешняя валидация Парижских критериев с демонстрацией высокой чувствительности (92%) и специфичности (97%) при диагностике классического ПБХ – АИГ [8]. После этой публикации Парижские критерии получили широкое международное признание и на многие годы стали основным инструментом диагностики ПБХ – АИГ. Вместе с тем они были ориентированы преимущественно на пациентов с выраженными признаками обоих заболеваний и не учитывали более широкий спектр промежуточных вариантов.

Третий этап – переосмысление концепции перекрестного синдрома и формирование представлений о вариантных формах ПБХ и АИГ (2011–2025)

Переломным событием стало опубликование позиционного документа Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG), в котором эксперты подчеркнули, что термин ПС следует рассматривать как клиническое описание пациентов с признаками нескольких аутоиммунных заболеваний печени, тогда как классификация должна основываться на преобладающем заболевании [9].

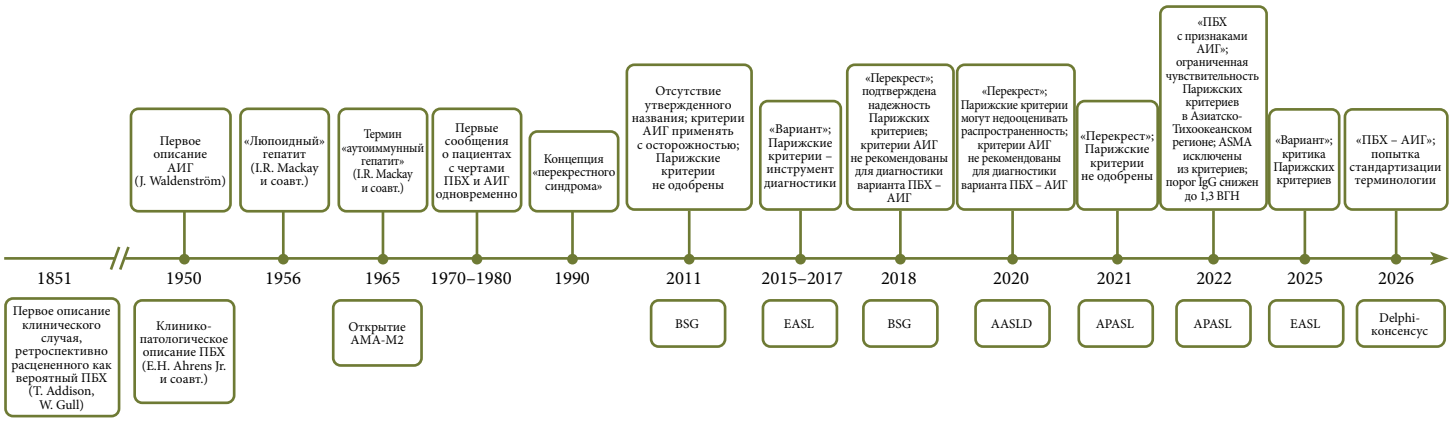
В 2016 г. в обзоре C. Weiler-Normann и A.W. Lohse сочетание признаков ПБХ и АИГ было рассмотрено в рамках концепции вариантного синдрома, отражающей представление о подобных состояниях как о вариантах спектра аутоиммунных заболеваний печени. Авторы подчеркнули, что диагностика должна основываться на комплексной оценке клинических, иммунологических, морфологических данных и результатов визуализации желчных протоков [10].

Следующим важным шагом стало исследование A.E.C. Stoelinga и соавт. в 2024 г., где на большой когорте была продемонстрирована ограниченная диагностическая чувствительность существующих диагностических систем (Парижских критериев и критериев Чжана), а также обоснована необходимость пересмотра диагностических подходов в сторону более гибкой клинической оценки с учетом всего спектра проявлений заболевания, а не только строгих лабораторных пороговых значений [11].

Четвертый этап – закрепление концепции варианта ПБХ – АИГ в международном экспертном Delphi-консенсусе (2026)

Логическим завершением многолетней эволюции представлений о сочетании ПБХ и АИГ стал опубликованный в 2026 г. международный Delphi-консенсус – Definition, Diagnosis, and Treatment of Primary Biliary Cholangitis – Autoimmune Hepatitis (PBC-AIH) Variant: An International Expert Delphi Consensus [12]. В Delphi-консенсусе 2026 г. эксперты достигли согласия рассматривать сочетание признаков ПБХ и АИГ как вариант ПБХ – АИГ (PBC–AIH variant), а не как «перекрестный синдром» (overlap syndrome). Такой подход отражает клиническую гетерогенность данного состояния и возможность как одновременного, так и последовательного возникновения признаков ПБХ и АИГ. В связи с этим экспертная группа рекомендовала периодически переоценивать диагноз в динамике заболевания. При этом использование термина «вариант» не следует интерпретировать как установление самостоятельной нозологической единицы с уникальным патогенезом; консенсус был сформирован в условиях ограниченности доказательной базы по данному состоянию [12].

Консенсусом были согласованы диагностические критерии варианта ПБХ – АИГ, при этом биопсия печени признана обязательным компонентом диагностической оценки. Диагностика должна основываться на интегральной оценке клинических, биохимических, серологических и морфологических признаков с учетом совокупности диагностических критериев. Особое значение при этом имеет оценка степени интерфейс-гепатита, включая, по возможности, экспертный пересмотр биопсийного материала [12].



Примечание. BSG – Британское общество гастроэнтерологов, EASL – Европейская ассоциация по изучению печени, AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени, APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени, AMA-M2 – антитела к митохондриям, ASMA – антитела к гладкой мускулатуре.

Эволюция концепций, определяющих современное понимание ПБХ – АИГ

В отношении лечения по результатам международного Delphi-консенсуса сформулированы принципы индивидуализации ИСТ. Терапевтическая тактика должна учитывать не только сочетание признаков ПБХ и АИГ, степень выраженности интерфейс-гепатита, но и индивидуальные клинические характеристики пациента [12].

Таким образом, по итогам международного Delphi-консенсуса 2026 года закреплена современная клинико-диагностическая концепция варианта ПБХ – АИГ, сформулированы согласованные диагностические критерии, определены основные принципы индивидуализации ИСТ и подчеркнута необходимость динамической переоценки фенотипа заболевания и дальнейшего накопления доказательной базы для совершенствования диагностики и лечения данного состояния.

На рисунке представлена хронология представлений об АИГ, ПБХ и концепции сочетания этих заболеваний [13–18].

Современные представления об иммунопатогенезе варианта ПБХ – АИГ

Современные представления об иммунопатогенезе варианта ПБХ – АИГ основаны преимущественно на данных о механизмах ПБХ и АИГ, поскольку специфические патогенетические особенности их сочетания изучены значительно менее подробно [9, 10, 19–22]. Для ПБХ и АИГ установлена роль генетической предрасположенности, нарушения иммунологической толерантности и взаимодействия клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа, однако вклад отдельных патогенетических факторов в формирование варианта ПБХ – АИГ остается не до конца определенным [20–22].

Ключевой особенностью данного варианта является сочетание иммунопатологических процессов, характерных для билиарного (холестатического) и гепатоцеллюлярного поражения, степень выраженности которых существенно варьирует между пациентами. При этом механизмы, лежащие в основе преобладания холестатического или гепатитного (воспалительного) компонента, а также их взаимного влияния остаются предметом дальнейшего изучения [19–22].

В литературе обсуждается возможное участие распространения аутоиммунного ответа, молекулярной мимикрии, нарушений апоптоза и антиген-презентации, взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета, а также изменений кишечной микробиоты [19–22]. Однако большинство этих механизмов изучено преимущественно при ПБХ или АИГ, тогда как их специфическая роль именно в формировании варианта ПБХ – АИГ пока не установлена. Современные молекулярные и транскриптомные исследования расширяют представления о клеточной и иммунологической гетерогенности аутоиммунных заболеваний печени, однако полученные данные нуждаются в дальнейшей валидации непосредственно в когортах пациентов с ПБХ – АИГ [19].

Таким образом, на современном этапе вариант ПБХ – АИГ целесообразно рассматривать как гетерогенный клинический фенотип, формирующийся при различном сочетании и взаимодействии иммунологических механизмов, характерных для ПБХ и АИГ. Специфический иммунопатогенез данного варианта окончательно не установлен; его понимание продолжает развиваться по мере накопления клинических, морфологических и молекулярных данных, что определяет необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов заболевания [19–22].

Диагностика ПБХ – АИГ

Диагностика варианта ПБХ – АИГ представляет собой сложную клиническую задачу вследствие значительной вариабельности соотношения холестатического и гепатитного компонентов, отсутствия единого общепризнанного золотого стандарта и сходства отдельных клинико-лабораторных и морфологических признаков с изолированными формами ПБХ и АИГ. В связи с этим на протяже-

*Таблица 1. Парижские критерии диагностики вариантной формы ПБХ – АИГ**

Нозология	Критерии
ПБХ	ЩФ ≥ 2 ВГН или ГГТП ≥ 5 ВГН Обнаружение АМА (титр ≥ 1:40) Данные биопсии печени: типичные повреждения желчных протоков («цветущие» желчные протоки)
АИГ	АЛТ ≥ 5 ВГН IgG ≥ 2 ВГН или обнаружение ASMA Данные биопсии печени: гистологическая картина умеренного или тяжелого пограничного гепатита (перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы) в биоптате

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза, ВГН – верхняя граница нормы, АМА – антимитохондриальные антитела, ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, IgG – иммуноглобулин G.

* Диагноз вариантной формы устанавливается при соответствии минимум двух критериев из трех для каждого из заболеваний.

нии длительного времени использовали различные диагностические подходы, наиболее известными среди которых были Парижские критерии, применяемые до появления современных консенсусных подходов как базовый инструмент диагностики сочетания признаков ПБХ и АИГ и обоснования ИСТ [1–3, 11, 12, 23]. Такой подход предусматривает одновременную оценку признаков холестатического и гепатитного компонентов, включая биохимические, серологические и гистологические показатели (табл. 1).

Несмотря на высокую специфичность Парижских критериев, использование достаточно строгих пороговых значений гепатитного компонента может ограничивать выявление пациентов с менее выраженными проявлениями АИГ [11, 24, 25].

В отличие от Парижских, критерии Чжана (Zhang) предусматривают балльную оценку и включают более широкий спектр биохимических, иммунологических и гистологических параметров (табл. 2) [26]. Потенциальное преимущество такого подхода заключается в возможности выявления пациентов с менее выраженным гепатитным компонентом. Вместе с тем критерии Чжана не получили статуса международного диагностического стандарта, а использование отдельных гистологических признаков, включая розеткообразование гепатоцитов, нуждается в осторожной интерпретации, поскольку данные признаки не являются специфичными для АИГ.

Сравнительная оценка Парижских критериев и критериев Чжана была проведена в исследовании A.E.C. Stoelinga и соавт. (2024), включавшем 83 пациента с клиническим подозрением на вариант АИГ – ПБХ, получавших комбинированную ИСТ и УДХК [11]. В этой когорте Парижским критериям соответствовали 17 (24%) пациентов, тогда как критериям Чжана – 52 (70%). Пациенты, соответствовавшие и тем, и другим критериям, чаще имели более выраженные признаки воспаления и фиброза при гистологическом исследовании по сравнению с пациентами, соответствовавшими только критериям Чжана [11].

Десятилетняя выживаемость без трансплантации печени в общей группе пациентов с АИГ – ПБХ составила 87,3% и не различалась в зависимости от соответствия или несоответствия Парижским критериям или критериям Чжана. В то же время у пациентов с ПБХ и выраженным воспалением печени, не получавших ИСТ, выживаемость без трансплантации печени была достоверно ниже, чем у пациентов с АИГ – ПБХ, получавших комбинированную терапию (65 против 87%; отношение рисков – 0,52; p = 0,043) [11]. Эти результаты позволяют предположить, что часть пациентов с клиническим подозрением на вариант ПБХ – АИГ, не соответствующих строгим диагностическим критериям, может иметь клиническую пользу от включения иммуносупрессивного компонента в терапию, особенно при наличии выраженного воспалительного компонента. Однако ретроспективный характер исследования и отсутствие независимого золотого стандарта диагностики ограничивают возможность использования его результатов для непосредственного определения диагностической чувствительности критериев или формулирования универсальных показаний к ИСТ.

Таким образом, Парижские критерии и критерии Чжана обладают различными диагностическими характеристиками и имеют определенные ограничения. Парижские критерии обеспечивают высокую специфичность, но вследствие строгих пороговых значений могут не выявлять часть пациентов с менее выраженным гепатитным компонентом. Применение критериев Чжана позволяет классифицировать более широкую группу пациентов, однако они не имеют статуса международного стандарта, что обусловливает необходимость их дополнительной валидации. Эти ограничения отражают клиническую и морфологическую гетерогенность варианта ПБХ – АИГ и недостаточность единого валидированного референсного стандарта диагностики.

Для выработки согласованного международного подхода была инициирована экспертная Delphi-инициатива – структурированная методология достижения консенсуса посредством последовательных раундов анонимного голосования. Международный Delphi-процесс проводили с использованием модифицированного метода RAND/UCLA Appropriateness Method и применением двух раундов голосования. В финальную экспертную панель

Таблица 2. Критерии Zhang (2018)

Показатель	Результат	Баллы
АЛТ или АСТ	> 2 ВГН	+3
	1,5–2 ВГН	+2
	1–1,5 ВГН	+1
	Норма	0
ЩФ	> 1 ВГН	+2
	0,75–1 ВГН	+1
	< 0,75 ВГН	0
Сывороточный глобулин	> 1,5 ВГН	+2
	1–1,5 ВГН	+1
	< 1 ВГН	0
ANA, ASMA, или anti-LKM-1	> 1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0
Или		
Anti-SLA, pANCA	Положительный	+2
АМА	Положительный	+3
Гистология	Интерфейс-гепатит	
	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	
	Розетки гепатоцитов	
	Гранулемы	
	«Цветущее» поражение желчных протоков	
	Пролиферация желчных протоков	
	Дуктопения	
Маркеры вирусных гепатитов	Положительный	-3
	Отрицательный	+3
Потенциально гепатотоксичные ЛС	Да	-4
	Нет	+1
Алкоголь	< 25 г/сутки	+2
	> 60 г/сутки	-2
Интерпретация		
Определенный	≥ 21	
Вероятный	19–20	
Маловероятный	< 19	

Примечание. ANA – антинуклеарные антитела, anti-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек, Anti-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену, pANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ЛС – лекарственные средства.

вошли 88 специалистов – 74 гепатолога и 14 патологов из различных географических регионов [12]. Результаты международного экспертного Delphi-консенсуса по определению, диагностике и лечению варианта ПБХ – АИГ были опубликованы 14 мая 2026 г. в журнале *Hepatology* [12]. Консенсус был достигнут в отношении определения ПБХ – АИГ как варианта, а не перекрестного синдрома, диагностических критериев, необходимости биопсии печени для установления диагноза и индивидуализации терапии. Таким образом, Delphi-консенсус 2026 г. стал важным этапом международной стандартизации подходов к определению и диагностике варианта ПБХ – АИГ.

Результаты Delphi-консенсуса: номенклатура, диагностика и терапия

Номенклатура

По итогам Delphi-консенсуса достигнуто согласие: использовать термин «вариант ПБХ – АИГ», который, по мнению экспертов, отражает баланс между исторически сложившейся классификацией заболевания и необходимостью использования единого унифицированного термина, способствующего улучшению клинической коммуникации и сопоставимости результатов научных исследований. Порядок перечисления заболеваний в названии не наделяет ПБХ приоритетным статусом: термин остается ней-

тральным по отношению к обоим клиническим сценариям – доминированию ПБХ или АИГ, а также возможной эволюции фенотипа в процессе наблюдения.

Диагностические подходы

Диагностика варианта ПБХ – АИГ остается недостаточно стандартизированной. Эксперты пришли к согласию, что вариант ПБХ – АИГ следует подозревать у пациентов:

- с АИГ и положительным результатом теста на AMA, gp210 или sp100, а также с непропорциональным повышением ЩФ;
- ПБХ при недостаточном биохимическом ответе на терапию УДХК, сопровождающемся диспропорциональным повышением активности трансаминаз.

При этом определение понятия «диспропорциональное повышение» остается предметом дискуссии.

Эксперты не достигли согласия в отношении того, следует ли подозревать вариант ПБХ – АИГ уже при первичной диагностике ПБХ у пациентов с любым повышением активности трансаминаз, уровня IgG и/или наличием аутоантител. Несмотря на то что в первом раунде данное положение практически достигло порога согласия, после повторного обсуждения оно было отклонено.

Эксперты достигли консенсуса необходимости динамического пересмотра диагноза, поскольку признаки второго заболевания могут отсутствовать в дебюте и появляться по мере эволюции заболевания.

Биопсия печени признана обязательной у пациентов с ПБХ при наличии клинических или лабораторных признаков, подозрительных в отношении варианта ПБХ – АИГ.

У пациентов с ранее выполненной биопсией следует прежде всего рассмотреть возможность пересмотра имеющегося биопсийного материала опытным морфологом.

Гистологическая оценка

Гистологическое исследование имеет ключевое значение в диагностике варианта ПБХ – АИГ и в определении выраженности гепатитного компонента. У пациентов с АИГ наличие характерных для ПБХ поражений желчных протоков, включая «цветущие» поражения желчных протоков (florid duct lesion), и портальных гранулем может свидетельствовать о билиарном компоненте. При ПБХ, напротив, наличие выраженного интерфейс-гепатита имеет принципиальное значение для оценки вероятности варианта ПБХ – АИГ и решения вопроса о назначении ИСТ [12].

При этом единого морфологического порога, который позволял бы изолированно устанавливать диагноз варианта ПБХ – АИГ, не сформировано. Отсутствие интерфейс-гепатита не должно рассматриваться как самостоятельное основание для исключения варианта, поскольку гистологические признаки ПБХ и АИГ могут изменяться в динамике заболевания. Интерпретация биопсии, особенно при принятии решения об ИСТ, по возможности должна подтверждаться опытным гепатопатологом [12].

Отказ от универсальных диагностических критериев

Диагноз варианта ПБХ – АИГ рекомендуется устанавливать на основании интегральной оценки клинических, биохимических, серологических и морфологических данных. Эксперты не рекомендовали рассматривать Парижские критерии или критерии Чжана в качестве универсального диагностического стандарта [12]. Парижские критерии, несмотря на высокую специфичность, могут не охватывать весь спектр клинических фенотипов, тогда как критерии Чжана не имеют достаточной международной валидации. Не удалось также обосновать возможность универсального применения балльных систем, разработанных для диагностики классического АИГ, при установлении варианта ПБХ – АИГ.

Терапевтическая стратегия

Тактика лечения должна определяться индивидуально с учетом выраженности интерфейс-гепатита, стадии заболевания, возраста пациента, сопутствующей патологии, соотношения ожидаемой пользы и риска терапии и предпочтений пациента [12].

Ключевым фактором при решении вопроса о назначении ИСТ является степень выраженности интерфейс-гепатита. При тяжелом интерфейс-гепатите ИСТ рекомендуется, тогда как при умеренной активности решение о ее назначении должно приниматься индивидуально с учетом стадии заболевания, сопутствующих факторов и потенциальных рисков ИСТ [12]. Гистологическая оценка, определяющая тактику лечения, по возможности должна быть подтверждена опытным гепатопатологом.

Антихолестатическая терапия остается основой лечения билиарного компонента заболевания и должна проводиться в соответствии с современными принципами ведения ПБХ; при этом наличие выраженного гепатитного компонента требует отдельной оценки показаний к иммуносупрессии.

Мониторинг и прогноз

Консенсус подчеркивает необходимость динамического наблюдения и периодической переоценки фенотипа заболевания. Вариант ПБХ – АИГ ассоциирован с менее благоприятным прогнозом по сравнению с ПБХ при отсутствии адекватной ИСТ [12]. Поэтому мониторинг должен включать оценку биохимического ответа, активности заболевания, стадии фиброза, эффективности и безопасности терапии.

Нерешенные вопросы и направления будущих исследований

Несмотря на достижение международного экспертного консенсуса, ряд диагностических и терапевтических вопросов остается нерешенным. В дальнейшем необходимы проспективные исследования для валидации интегральных диагностических подходов, уточнения клинического и морфологического порога, определяющего необходимость ИСТ, стандарти-

зации оценки интерфейс-гепатита и разработки объективных биомаркеров, позволяющих более точно идентифицировать пациентов с клинически значимым гепатитным компонентом.

Заключение

Международный Delphi-консенсус 2026 года отражает современный этап эволюции представлений о сочетании признаков ПБХ и АИГ и формирует новое концептуальное основание для определения, диагностики и лечения данного состояния. Достигнутое экспертами согласие использовать термин «вариант ПБХ – АИГ» вместо «перекрестного синдрома» обусловлено необходимостью более точного отражения клинической и фенотипической гетерогенности заболевания, которую прежняя терминология не характеризовала в полной мере. При этом использование термина «вариант» не следует интерпретировать как доказательство существования самостоятельной нозологической единицы или, напротив, как окончательное опровержение возможности сосуществования признаков двух аутоиммунных заболеваний.

Одним из наиболее значимых положений консенсуса стало смещение акцента от формального соответствия отдельным диагностическим критериям к интегральной оценке клинических, биохимических, иммунологических и морфологических данных. Существенное значение при этом придается обязательной гистологической верификации диагноза и оценке выраженности интерфейс-гепатита, особенно при решении вопроса о назначении ИСТ. Такой подход позволяет учитывать более широкий спектр клинических фенотипов, включая пациентов, которые могут не соответствовать традиционным формальным критериям. Результаты исследования A.E.C. Stoelinga и соавт. показали, что соответствие Парижским критериям и критериям Чжана не позволяло полностью разграничить пациентов с вариантной формой заболевания по долгосрочным исходам, что подтверждает необходимость более комплексной оценки клинической ситуации [11].

Согласно Международному Delphi-консенсусу 2026 года, критически важным аспектом ведения пациентов является динамическая переоценка диагноза, поскольку признаки ПБХ и АИГ могут манифестировать не одновременно, а проявляться последовательно в ходе прогрессирования патологического процесса. Выбор ИСТ должен основываться прежде всего на выраженности интерфейс-гепатита с учетом стадии заболевания, возраста, сопутствующей патологии, потенциального соотношения пользы и риска и предпочтений пациента. Таким образом, предложенный подход создает основу для более индивидуализированного ведения пациентов с вариантом ПБХ – АИГ.

Вместе с тем по итогам консенсуса не устранены все существующие диагностические и терапевтические неопределенности: остаются нерешенными вопросы стандартизации морфологической оценки, определения оптимальных пороговых значений активности интерфейс-гепатита и валидации интегральных диагностических подходов. Отсутствие объективных биомаркеров и ограниченность проспективных данных определяют необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение критериев отбора пациентов для ИСТ и оценку долгосрочных клинических исходов.

Таким образом, Delphi-консенсус 2026 года представляет собой важный этап международной стандартизации подходов к определению, диагностике и лечению варианта ПБХ – АИГ с обозначением границ существующей доказательной базы. Дальнейшее развитие данной концепции будет зависеть от накопления проспективных данных, валидации предложенных диагностических подходов и уточнения критериев персонализированного выбора терапии.

Литература

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. J. Hepatol. 2025; 83 (2): 453–501.
2. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (6): 100–119.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J. Hepatol. 2017; 67 (1): 145–172.
4. Klöppel G., Seifert G., Lindner H., et al. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with mitochondrial antibodies of different specificity. Virchows Arch. A Patholog. Anat. Histol. 1977; 373 (2): 143–160.
5. Ben-Ari Z., Dhillon A.P., Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1993; 18 (1): 10–15.
6. Taylor S.L., Dean P.J., Riely C.A. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Am. J. Surg. Pathol. 1994; 18 (1): 91–99.
7. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., et al. Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology. 1998; 28 (2): 296–301.
8. Kuiper E.M., Zondervan P.E., van Buuren H.R. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8 (6): 530–534.

9. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. Journal of Hepatology. 2011; 54 (2): 374–385.
10. Weiler-Normann C., Lohse A.W. Variant syndromes of autoimmune liver diseases: classification, diagnosis and management. Dig. Dis. 2016; 34 (4): 334–339.
11. Stoelinga A.E.C., Biewenga M., Drenth J.P.H., et al. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH–PBC variant syndrome under combination therapy. JHEP Reports. 2024; 6 (7): 101088.
12. Gerussi A., Sebode M., Nofit E., et al. Definition, diagnosis, and treatment of primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis (PBC-AIH) variant: An international expert Delphi consensus. Hepatology. 2026 May 14. Online ahead of print.
13. Addison T., Gull W. On a certain affection of the skin – vitiligoidea-α plana, β tuberosa. Guy's Hospital Reports. 1851; 7: 265–276.
14. Ahrens E.H. Jr., Payne M.A., Kunkel H.G., Eisenmenger W.J., Blondheim S.H. Primary biliary cirrhosis. Medicine (Baltimore). 1950; 29 (4): 299–364.
15. Waldenström J. Leber. Blutproteine und Nahrungseiweiss. Deutsch Z. Verdau Stoffwechselkr. 1950; 15: 113–119.
16. Cowling D.C., Mackay I.R., Taft L.I. Lupoid hepatitis. Lancet. 1956; 271 (6957): 1323–1326.
17. Mackay I.R., Weiden S., Hasker J. Autoimmune hepatitis. Annals of the New York Academy of Sciences. 1965; 124 (2): 767–780.
18. Walker J.G., Doniach D., Roitt I.M., Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet. 1965; 1 (7390): 827–831.
19. Zhang Z. Unraveling immunological heterogeneity in recalcitrant AIH-PBC/PSC overlap syndromes: from molecular crosstalk to precision therapeutics. Front. Immunol. 2026; 17: 1819131.
20. Lleo A., Leung P.S.C., Hirschfield G.M., Gershwin M.E. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. Seminars in Liver Disease. 2020; 40 (1): 34–48.
21. Liberal R., Krawitt E.L., Vierling J.M., et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. J. Autoimmun. 2016; 75: 6–19.
22. Zhao Y., Wei S., Chen L., et al. Primary biliary cholangitis: molecular pathogenesis perspectives and therapeutic potential of natural products. Front. Immunol. 2023; 14: 1164202.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Первичный билиарный холангит: клинические рекомендации. Взрослые. 2026. ID: 1033_1. Разработчики: Ассоциация ревматологов России; Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Российское научное медицинское общество терапевтов; Российское общество по изучению печени; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний.
24. Graf M., Lange C.M., Langer M.M., et al. Primary Biliary Cholangitis (PBC)-Autoimmune Hepatitis (AIH) Variant Syndrome: Clinical Features, Response to Therapy and Long-Term Outcome. J. Clin. Med. 2023; 12 (22): 7047.
25. Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 40–49.
26. Zhang W., De D., Mohammed K.A., et al. New scoring classification for primary biliary cholangitis–autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepatol. Commun. 2018; 2 (3): 245–253.

Primary Biliary Cholangitis – Autoimmune Hepatitis: New Terminology and an Integrated Approach to Diagnosis and Management. Key Statements from the 2026 Delphi Consensus

A.V. Anisonyan, PhD, Yu.G. Sandler, PhD, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Anastasia V. Anisonyan, Anastasiya7651@yandex.ru

The coexistence of features of primary biliary cholangitis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) remains a challenging and controversial issue in hepatology due to substantial clinical, biochemical, and morphological heterogeneity and the absence of a single validated diagnostic standard. This article reviews the evolution of concepts regarding this condition, from the historical concept of an 'overlap syndrome' to the contemporary concept of the PBC–AIH variant. The diagnostic performance and limitations of the Paris and Zhang criteria, the role of histological assessment, and the importance of interface hepatitis in decisions regarding immunosuppressive therapy (IST) are discussed. Particular attention is given to the 2026 international Delphi consensus, which reached agreement on the use of the term 'PBC–AIH variant' instead of 'overlap syndrome', an integrated diagnostic assessment incorporating clinical, biochemical, serological, and morphological findings, the use of liver biopsy to establish the diagnosis, and dynamic reassessment of the diagnosis over time. Decisions regarding IST should take into account the severity of interface hepatitis, disease stage, patient age, comorbidities, the balance of potential benefits and risks, and patient preferences.

Keywords: *primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, overlap syndrome, PBC–AIH variant, Delphi consensus*

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

Поражение печени при DRESS-синдроме, индуцированном карбамазепином: трудности своевременной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Е.В. Винницкая, д.м.н., Е.С. Сбикина, к.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н., А.В. Анисонян, к.м.н., Т.Ю. Хайменова, к.м.н., А.Э. Шетманюк, С.Н. Бацких, д.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, VinnitskayaEV@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сбикина Е.С., Сандлер Ю.Г. и др. Поражение печени при DRESS-синдроме, индуцированном карбамазепином: трудности своевременной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 102–111.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-102-111

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) представляет собой редкую, потенциально жизнеугрожающую реакцию лекарственной гиперчувствительности, обусловленную идиосинкразическим иммунным ответом на лекарственный препарат. Заболевание характеризуется длительным латентным периодом после начала приема препарата, лихорадкой, кожной сыпью, гематологическими нарушениями и полиорганным поражением. Наиболее частыми триггерами являются ароматические противосудорожные препараты, включая карбамазепин, а также некоторые антибактериальные средства. Поражение печени является одним из наиболее частых висцеральных проявлений DRESS-синдрома и основной причиной летальных исходов. Вследствие клинического полиморфизма DRESS-синдром нередко остается нераспознанным, а поражение печени ошибочно интерпретируется как изолированное лекарственное поражение печени (ЛПП) без учета системного характера заболевания либо как проявление инфекционного процесса. Это приводит к задержке установления диагноза и начала адекватной терапии.

***Цель** – представить клиническое наблюдение DRESS-синдрома, индуцированного карбамазепином, с акцентом на диагностические сложности его распознавания у пациента с ЛПП, а также обобщить современные данные литературы по вопросам патогенеза, диагностики и лечения данного синдрома.*

***Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинического наблюдения пациента 55 лет с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных. Диагноз DRESS-синдрома верифицирован по шкале Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR). Дополнительно выполнен обзор современной литературы, посвященной эпидемиологии, патогенетическим механизмам, диагностическим критериям и современным подходам к терапии DRESS-синдрома.*

***Результаты.** У пациента, получавшего карбамазепин по поводу невралгии тройничного нерва, через четыре недели после начала терапии развились лихорадка, распространенная эритематозная сыпь, эозинофилия и выраженное лекарственно-индуцированное поражение печени с преобладанием цитолитического синдрома. На первоначальном этапе заболевание было расценено как ЛПП. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалось кратковременное клиническое улучшение, однако последующее рецидивирование симптомов сопровождалось прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности и поражением почек. Оценка по шкале RegiSCAR составила 8 баллов, что соответствовало достоверному диагнозу DRESS-синдрома. Назначение системной глюкокортикоидной терапии привело к регрессу клинических проявлений и нормализации*

лабораторных показателей. Проведенный обзор литературы подтвердил, что ведущими причинами поздней диагностики DRESS-синдрома остаются длительный латентный период, вариабельность клинической картины и отсутствие настороженности врачей в отношении данного синдрома у пациентов с ЛПП.
Заключение. *Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что DRESS-синдром следует рассматривать как одну из возможных причин ЛПП, особенно при наличии кожных проявлений, эозинофилии, полиорганного поражения и характерного латентного периода после начала приема лекарственного препарата. Для своевременной диагностики необходимо использование диагностических критериев RegiSCAR, исключение альтернативных причин поражения печени и активный поиск реактивации герпесвирусных инфекций. Своевременная отмена препарата-триггера и раннее назначение системных глюкокортикоидов остаются основой успешного лечения.*

Ключевые слова: *DRESS-синдром, карбамазепин, лекарственная гиперчувствительность, лекарственное поражение печени (ЛПП), RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions), полиорганное поражение, клиническое наблюдение*

Введение

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) представляет собой одну из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих форм нежелательных лекарственных реакций, обусловленных гиперчувствительностью замедленного типа. Заболевание характеризуется длительным латентным периодом (две – восемь недель от начала приема препарата-триггера), высокой лихорадкой, генерализованной экзантемой, лимфаденопатией, гематологическими изменениями (эозинофилией и атипичным лимфоцитозом), а также висцеральными поражениями, среди которых наиболее часто встречается лекарственное поражение печени (ЛПП), нередко протекающее по типу тяжелого гепатита с массивным некрозом гепатоцитов; реже вовлекаются миокард, интерстициальная ткань почек и легкие [1, 2]. Спектр клинических вариантов широк: от относительно легких форм, регрессирующих после отмены препарата-виновника, до быстро прогрессирующих с полиорганной недостаточностью. Летальность при указанном заболевании достигает 10% [2, 3].

В основе патогенеза DRESS-синдрома лежит сложное взаимодействие генетических, иммунологических факторов и вирусных агентов. В исследованиях было показано, что наличие аллели HLA-A*31:01 связано с реакциями гиперчувствительности, вызванными карбамазепином, у лиц североевропейского происхождения. Наличие этой аллели повышало риск с 5,0 до 26,0%, а ее отсутствие снижало риск с 5,0 до 3,8% [4, 5]. Доказана также ключевая роль реактивации герпесвирусов – вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1/2), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), цитомегаловируса (ЦМВ), – которая не только участвует в инициации воспалительного каскада, но и определяет характерное двухфазное течение синдрома – рецидив или усиление симптоматики через две – четыре недели после острой фазы [1, 3, 6].

Долгое время DRESS-синдром оставался малоизвестным, однако в последние десятилетия представления о его механизмах значительно расширились. Первые описания сходных реакций относятся к 1930-м годам у пациентов, принимавших фенитоин [7]. В 1950 г. был зарегистрирован случай лихорадки, эксфолиативного дерматита и гепатита, названный «гиперчувствительностью к дилантину» [8]. В дальнейшем аналогичные реакции описывали при применении карбамазепина, фенобарбитала, ламотриджина и других препаратов под множеством терминов – псевдолимфома, антиконвульсантная гиперчувствительность и др. В 1996 г. H. Bocquet и соавт. предложили универсальное название – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS-синдром) [9].

Накопленный к началу XXI в. клинический материал подтвердил высокую частоту поражения печени и гематологических нарушений, однако механизмы отсроченного и двухфазного течения оставались неясными. Ключевой прорыв произошел в 1998 г., когда Y. Suzuki и соавт. выявили реактивацию ВГЧ-6 у пациентов с DRESS-синдромом [10], что впоследствии было подтверждено для других герпесвирусов и легло в основу современной модели патогенеза. Позднее были установлены генетические предикторы – ассоциации с аллелями HLA, что открыло перспективы для персонализированного подхода к профилактике тяжелых реакций гиперчувствительности [4, 5, 11].

В настоящей работе представлен обзор современных данных об этиопатогенезе, клинических проявлениях и подходах к ведению пациентов с DRESS-синдромом, а также описание собственного клинического наблюдения, демонстрирующего трудности дифференциальной диагностики и значимость мультидисциплинарного подхода.

Эпидемиология и прогноз

Точная частота DRESS-синдрома в популяции остается неизвестной. По данным литературы, популяционный риск варьирует от 1 : 1000 до 1 : 10 000 случаев на число применений лекарственных препаратов [2, 12]; заболеваемость оценивается на уровне 0,9 на 100 тысяч населения в год, а среди госпитали-

зированных пациентов этот показатель колеблется от 2,18 до 40 на 100 тысяч населения в год [12]. Столь значительная вариабельность данных может быть обусловлена отсутствием унифицированных регистров и низкой выявляемостью (вследствие полиморфизма клинических проявлений). Прогноз при DRESS-синдроме определяется прежде всего тяжестью висцеральных поражений, причем ведущей причиной летальных исходов служит поражение печени, нередко протекающее с массивным некрозом гепатоцитов и острой печеночной недостаточностью.

Согласно результатам крупного проспективного исследования RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions – регистр тяжелых кожных нежелательных реакций), летальность в исходе DRESS-синдрома составляет 1,7% [13], однако, по результатам ряда других работ, этот показатель достигает 10% [2, 9], что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований, критериях включения и генетических особенностях популяций.

Помимо печеночной недостаточности, в структуру осложнений, потенциально ухудшающих прогноз, входят миокардит с риском развития сердечной недостаточности и фатальных аритмий, интерстициальный нефрит с исходом в острое почечное повреждение, а также тяжелый пневмонит. К более редким, но клинически значимым осложнениям относят перикардит и менингоэнцефалит, которые могут существенно затруднять дифференциальную диагностику и требовать дополнительных инструментальных и лабораторных методов верификации.

В клинической практике DRESS-синдром нередко остается нераспознанным на ранних этапах, что обусловлено широким спектром проявлений, отсутствием патогномоничных симптомов, сходством с инфекционными и аутоиммунными заболеваниями. Это диктует необходимость формирования у врачей различных специальностей четких представлений о клинической картине, ключевых патогенетических механизмах и факторах риска развития синдрома как необходимого условия для своевременной диагностики, отмены препарата-триггера и назначения адекватной терапии, что в конечном счете определяет благоприятный исход заболевания.

Этиопатогенез DRESS-синдрома

Триггерные препараты и факторы риска

DRESS-синдром может развиваться на фоне приема различных лекарственных средств. Наиболее частыми триггерами выступают антибактериальные средства, ароматические противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), противотуберкулезные и антиретровирусные препараты, аллопуринол, а также нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [2, 13]. Следует отметить, что в 10–20% случаев идентифицировать конкретный препарат-триггер не представляется возможным, что обусловлено полипрагмазией, стертой клинической картиной или недостаточной осведомленностью врачей об этом синдроме [13, 14]. По данным систематического обзора 2023 г. [13], среди наиболее часто вовлеченных в DRESS-синдром классов препаратов лидировали антибиотики – пиперациллин/тазобактам (7%) – и противоэпилептические средства – карбамазепин (8%) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение зарегистрированных случаев DRESS-синдрома по классам препаратов, абс. (по [13])

Важно подчеркнуть, что не все лекарственные средства обладают равным потенциалом к индукции DRESS-синдрома. Наибольший риск связан с препаратами, метаболизирующимися с образованием реактивных промежуточных соединений, способных ковалентно связываться с белками и выступать в роли гаптенов, запуская каскад иммунных реакций. К числу таких препаратов относятся ароматические антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин) и аллопуринол, которые рассматриваются в качестве классических «высокорисковых» триггеров. Вместе с тем в последние годы опубликованы сообщения о развитии DRESS-синдрома на фоне приема относительно новых классов лекарственных средств, включая ингибиторы протонной помпы, блокаторы рецепторов ангиотензина II и биологические препараты, что существенно расширяет спектр потенциальных этиологических факторов и требует от клиницистов постоянной настороженности [13, 14].

Генетическая предрасположенность

Значительную роль в реализации лекарственной гиперчувствительности играют генетические факторы. Установлено, что носительство определенных аллелей HLA достоверно повышает риск развития реакции. Для карбамазепина ассоциированными являются HLA-B*15:02 (преимущественно у лиц юго-восточноазиатского происхождения) и HLA-A*31:01 (у европеоидов и японцев), для аллопуринола – HLA-B*58:01 [4–6]. Данные находки не только подтверждают иммунологическую природу синдрома, но и открывают возможности для превентивного генетического скрининга в группах высокого риска. Наряду с этим полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков (эпоксидгидролазы и глутатион-S-трансферазы) также влияет на индивидуальную восприимчивость к развитию DRESS-синдрома, способствуя внутриклеточному накоплению реактивных промежуточных метаболитов [12].

Помимо генетической предрасположенности, в качестве факторов риска рассматриваются женский

пол, пожилой возраст, наличие аутоиммунных заболеваний, а также в некоторых случаях определенные дозозависимые эффекты, однако эти ассоциации остаются дискутабельными и требуют дальнейшего изучения [12].

Молекулярные модели Т-клеточного распознавания

В отношении молекулярных механизмов распознавания низкомолекулярных лекарственных соединений Т-клеточными рецепторами с последующей активацией иммунного ответа предложен ряд концептуальных моделей. В настоящее время наиболее широкое обсуждение в литературе получили три основные гипотезы: гаптеновая/прогаптеновая модель, модель фармакологического взаимодействия и модель измененного пептидного репертуара [3, 15].

Гаптеновая модель. Классический гаптеновый (метаболический) путь преимущественно описан для ароматических антиконвульсантов (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин). Согласно этой концепции, низкомолекулярные соединения (молекулярная масса < 1000 Да) сами по себе не обладают иммуногенностью; их аллергенный потенциал реализуется либо через ковалентное связывание с белками-носителями (гаптены), либо посредством метаболической активации до реактивных интермедиатов (прогаптены). Образующийся гаптен-белковый конъюгат активирует факторы врожденного иммунитета (в том числе через Toll-подобные рецепторы 7 и 8), подвергается процессингу и презентируется в комплексе с молекулами HLA, что индуцирует Т-клеточный ответ и, потенциально, стимуляцию В-клеток. Кроме того, дефицит ферментов детоксикации способствует накоплению реактивных эпоксидов, которые генерируют сигналы опасности и ковалентно модифицируют пептиды, формируя неоантигены, презентируемые в контексте HLA, с последующей инициацией Т-клеточного ответа [3, 14]. Данная модель объясняет иммуногенность многих лекарственных средств, однако неприменима к химически инертным соединениям, для которых предложена альтернативная концепция прямого фармакологического взаимодействия (p-i).

Концепция p-i. Наряду с гаптеновым путем для ряда препаратов, индуцирующих DRESS-синдром (включая карбамазепин и аллопуринол), предложена гипотеза фармакологического взаимодействия с иммунными рецепторами (p-i – pharmacological interaction with immune receptors) [16]. В рамках этой модели лекарственное средство связывается с иммунным (Т-клеточным) рецептором посредством нековалентных связей без участия пептида, генерируя первичный сигнал, который в большинстве случаев недостаточен для полноценной активации Т-клеток с последующим синтезом цитокинов и пролиферацией. Усиление сигнала происходит за счет дополнительного взаимодействия с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Совокупное связывание с препаратом и HLA стимулирует Т-клетки. Поскольку данный механизм активации отклоняется от канонических правил развития физиологического иммунного ответа, последующие эффекты проявляются хаотично и нескоординированно (как *in vivo*, так и *in vitro*). В отличие от гаптеновой модели, p-i предполагает прямое обратимое связывание лекарства или его метаболита с Т-клеточным рецептором и/или HLA-молекулой без обязательной ковалентной модификации пептида. Эта концепция позволяет объяснить отсроченный характер реакции (требуется время для накопления p-i-реактивных Т-клеток), двухфазность течения, а также феномен множественной лекарственной гиперчувствительности. Таким образом, в зависимости от химической структуры препарата инициация Т-клеточного ответа может реализоваться по p-i пути (прямое связывание), по гаптеновому пути (через реактивные метаболиты) или комбинированно [16].

Согласно *модели измененного пептидного репертуара*, препарат нековалентно «встраивается» в связывающем кармане (или карманах) HLA, изменяет ее конформацию, что заставляет ее представлять иммунной системе совершенно иные аутоантигены (пептиды), которые в норме с ней не ассоциированы. Поскольку такие пептиды не встречались в тимусе в период формирования Т-клеточной толерантности, у носителей HLA они распознаются активированными $CD8^+$ Т-лимфоцитами как чужеродные, что запускает массивный иммунный ответ с лихорадкой, сыпью и поражением внутренних органов [3, 15].

Все три модели в итоге приводят к Т-клеточной активации, которая индуцирует цитокиновый шторм и транзиторную иммуносупрессию, облегчающую реактивацию латентных герпесвирусов, особенно ВГЧ-6.

Реактивация герпесвирусов и Т-клеточный дисбаланс

Активированные Т-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 6 и интерферон гамма (ИФН-γ) [17, 18]. Эти медиаторы, с одной стороны, поддерживают системное воспаление, с другой – создают состояние транзиторной иммуносупрессии, достаточной для реактивации герпесвирусов, персистирующих в латентной форме в Т-лимфоцитах и моноцитах, в первую очередь ВГЧ-6. Реактивация ВГЧ-6 подтверждается у большинства пациентов с DRESS-синдромом нарастанием титра специфических иммуноглобулинов (Ig) G и выявлением вирусной ДНК; реже реактивируются ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-7. Длительный латентный период между началом приема препарата и развернутой клинической картиной отражает время, необходимое для накопления реактивных Т-клеток и последующей амплификации вирусной репликации [17, 18]. Ключевым звеном, определяющим тяжесть и двухфазность DRESS-синдрома, служит дисбаланс регуляторных Т-клеток (Treg). В острую фазу (0–11 дней) цитокины, особенно ИЛ-6, стимулируют экспансию Treg, которые обладают высокой чувствительностью к инфицированию ВГЧ-6: вирус проникает в них, и их чрезмерная пролиферация сопровождается утратой супрессорной функции. Вследствие этого Treg

вместо подавления иммунного ответа теряют способность эффективно контролировать воспаление, и иммунная реакция, направленная против лекарства и вируса, не сдерживается, а усиливается. В подострой стадии (11–36 дней) высокий уровень ИЛ-6 способствует переключению Treg-клеток на Th17-фенотип. Th17-лимфоциты, в свою очередь, продуцируют дополнительные провоспалительные цитокины (ИЛ-17, ИЛ-22), потенцируя системное воспаление и полиорганное поражение [17]. Данный трехфазный каскад: лекарственная активация → реактивация ВГЧ-6 → дисфункция Treg и сдвиг в Th17 – объясняет как характерную двухфазную динамику клинических симптомов, так и высокий риск тяжелых висцеральных осложнений при DRESS-синдроме [17].

Таким образом, патогенез DRESS-синдрома представляет собой последовательный каскад, запускаемый лекарственным препаратом (через p-i или гаптеновый путь) и ведущий к Т-клеточной активации, цитокиновому шторму и транзиторной иммуносупрессии. Это создает условия для реактивации вирусов (ВЭБ, ВПГ-1/2, ВГЧ-6, ЦМВ), которые, инфицируя регуляторные Т-клетки, лишают их супрессорной функции и индуцируют переключение на Th17-фенотип. Замыкающийся порочный круг воспаления объясняет отсроченный дебют, двухфазность и полиорганное поражение, что обосновывает терапию, направленную на иммуносупрессию и контроль вирусной реактивации.

Диагностические критерии

Первые диагностические критерии DRESS-синдрома были предложены H. Bocquet и соавт. в 1996 г. и включали три обязательных признака: обширные кожные высыпания, эозинофилию > 1,5 × 10^9/л или наличие атипичных лимфоцитов, а также поражение как минимум одного внутреннего органа [9]. Однако в последующем было установлено, что чувствительность и специфичность данных критериев недостаточны для клинического применения, что послужило основанием для разработки двух современных диагностических систем – шкалы RegiSCAR (2007) и критериев J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions – японский исследовательский комитет по тяжелым кожным нежелательным реакциям) (2006) [19, 20].

Шкала RegiSCAR представляет собой балльную систему, включающую оценку следующих параметров: лихорадка ≥ 38,5 °C, лимфаденопатия (поражение не менее двух групп лимфатических узлов), эозинофилия ≥ 0,7 × 10^9/л или > 10%, наличие атипичных лимфоцитов, кожная сыпь с отеком лица, поражение внутренних органов, а также затяжной регресс симптомов более 15 дней. Сумма набранных баллов позволяет классифицировать случай как определенный (≥ 6 баллов), вероятный (4–5 баллов), возможный (2–3 балла) или исключенный (< 2 баллов). Валидационные исследования продемонстрировали чувствительность шкалы на уровне 94,3% при специфичности 60% [1, 19].

Критерии J-SCAR, в свою очередь, отличаются включением реактивации ВГЧ-6 в качестве обязательного седьмого признака для верификации типичного случая [20]. Однако практическое применение данной системы ограничено необходимостью проведения специализированного вирусологического тестирования, что не всегда доступно в рутинной клинической практике. Сравнительные исследования выявили значительно более низкую чувствительность J-SCAR: в работе S. Sasidharanpillai и соавт. (2022) лишь 35,8% пациентов с подтвержденным по шкале RegiSCAR DRESS-синдромом соответствовали ее критериям; среди тяжелых случаев данный показатель составил 55,2 против 98,3% [21].

Таким образом, для применения в рутинной клинической практике и эпидемиологических исследованиях предпочтительной является шкала RegiSCAR, характеризующаяся высокой чувствительностью и отсутствием необходимости в специализированных вирусологических тестах. Критерии J-SCAR сохраняют свою ценность преимущественно для научных исследований, направленных на изучение патогенетической роли герпесвирусов в развитии DRESS-синдрома.

Клиническое наблюдение

Пациент, мужчина 55 лет, поступил в отделение заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова 24 марта 2026 г. с жалобами на резкую слабость, снижение массы тела на 10 кг за последний месяц и интермиттирующий кожный зуд.

Анамнез жизни – без особенностей; алкоголь употреблял эпизодически, в умеренных дозах; сопутствующей патологии не выявлено; лекарственной и пищевой аллергии не отмечалось.

Анамнез заболевания: в начале января 2026 г. после экстракции зуба развилась невралгия второй ветви правого тройничного нерва, по поводу чего пациент получал кортексин, сермион, амитриптилин, эпизодически – кеторол, а также карбамазепин (200 мг/сут). Через четыре недели от начала терапии зафиксировано повышение температуры тела до 38,8–39 °C, а спустя еще два дня появилась распространенная пятнисто-папулезная сыпь на лице, шее, туловище и конечностях (без поражения слизистых оболочек). После полной отмены лекарственной терапии лихорадка и экзантема сохранялись.

С 9 марта в лабораторных анализах выявлены умеренное повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) 57,4 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 78,3 Ед/л), билирубина (до 43,0 мкмоль/л) и эозинофилия периферической крови (10%, абс. 1,01 × 10^9/л). К 13 марта лабораторные показатели ухудшились: АЛТ – 542,6 Ед/л, АСТ – 215,0 Ед/л, общий билирубин – 53,2 мкмоль/л. Маркеры вирусных гепатитов (поверхностный антиген вирусного гепатита В, антитела к вирусу гепатита С) и антитела класса IgM к герпесвирусам (ВЭБ, ВПГ-1/2, ВГЧ-6, ЦМВ) не обнаружены. Одна-



Рис. 2. Кожные высыпания в стадии регресса: бледно-розовые папулы и пятна с отрубевидным шелушением, стойкие очаги поствоспалительной гиперпигментации у наблюдаемого пациента (фото от 24.03.2026 г.)

ко при исследовании IgG выявлены низкие титры к ВЭБ и ВПГ-1/2, а также титр 1 : 320 к ВГЧ-6; антитела класса G к ЦМВ не обнаружены.

Диагностирован лекарственный гепатит; проведен короткий курс дексаметазона (4 мг) и цефтриаксона без клинического эффекта.

При объективном осмотре у пациента отмечалась значительная гепатомегалия (край печени достигал гребня подвздошной кости), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости признаков портальной гипертензии не выявлено. С учетом нарастания проявлений цитолиза и холестаза с 16 по 19 марта проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (с временным улучшением), однако после ее окончания цитолиз и холестаз снова усилились, что потребовало госпитализации в специализированный центр.

Объективный статус при поступлении (24.03.2026 г.): состояние средней тяжести. Индекс массы тела 24 кг/м^2. Температура тела 36,7 °С. Сознание ясное. Кожные высыпания в стадии регресса: бледно-розовые элементы с отрубевидным шелушением, стойкие очаги поствоспалительной гиперпигментации (рис. 2). Сердечно-легочная система без патологии. Живот мягкий, безболезненный. Печень +5 см, плотноэластическая. Селезенка не пальпируется.

Лабораторные данные при поступлении (25.03.2026 г.): в анализах крови: лейкоцитоз – 10,02 × 10^9/л, эозинофилия – 6,8%, выраженный цитолиз (АЛТ/АСТ – 525,9/159,1 Ед/л) и холестаз (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 553,6 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 323,9 Ед/л). Коагулограмма: международное нормализованное отношение (МНО) – 1,44. Иммунограмма: гипергаммаглобулинемия (IgG 20,3 г/л), антинуклеарный фактор (АНФ) 1 : 160 (мелко-/крупнокрапчатое), антитела к гладкой мускулатуре (Anti-Smooth Muscle Antibody, ASMA) 1 : 80.

Инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия (123/166 мм), лимфоаденопатия гепатодуоденальной зоны (17 × 8,20 × 8 мм) и парапанкреатической области (17 × 7 мм); диаметр воротной вены – 13 мм, селезенка обычных размеров. Признаков портальной гипертензии нет.

Компьютерная томограмма (КТ) органов грудной клетки и органов брюшной полости с контрастированием: без значимых патологических изменений. Отмечены стеатоз печени и поджелудочной железы; гепатомегалия (238 × 123 × 179 мм). Селезенка обычных размеров. При чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) вегетации на клапанах сердца не обнаружены.

Дифференциальный диагноз и течение: при поступлении в качестве ведущего диагноза рассматривался острый лекарственный гепатит, индуцированный карбамазепином (с возможным дополнительным вкладом амитриптилина и сермиона). Дифференциально исключалась бактериальная инфекция, связанная с недавней экстракцией зуба, а также лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит (на основании АНФ 1 : 160, ASMA 1 : 80, IgG 20,3 г/л). Лекарственный генез подтверждался: временной связью с карбамазепином (четыре недели), периферической эозинофилией, отсутствием маркеров вирусов гепатитов В и С и острой герпесвирусной инфекции (IgM к ВЭБ, ВПГ-1/2, ВГЧ-6, ЦМВ отрицательно). В то же время лихорадка, повышение С-реактивного белка (СРБ), ферритина (СРБ – 38,7 мг/л, ферритин – 1005 мкг/л) и недавняя экстракция зуба диктовали необходимость исключения инфекции; эмпирически назначен цефтриаксон с последующей заменой на резервные антибиотики и антимикотики, однако посевы крови стерильны.

После пульс-терапии метилпреднизолоном отмечено снижение трансаминаз, однако к 31 марта, несмотря на их дальнейшее падение, нарастали признаки печеночной недостаточности (альбумин – с 30,1 до 25,7 г/л, МНО – с 1,44 до 1,6) (рис. 3).

Нарастание печеночной недостаточности, нефритический синдром (протеинурия до 2,5 г/л, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия с 31 марта) и резкий подъем СРБ позволили расценить клиническую картину как системное поражение, объединив разрозненные данные (отсроченный дебют после карбамазепина, экзантема, лихорадка, эозинофилия, лимфаденопатия, гепатит с холестазом, нефрит, двухфазное течение с рецидивом после пульс-терапии) в единый синдромальный комплекс. Был установлен диагноз DRESS-синдрома. Проведенный расчет по шкале RegiSCAR подтвердил предположение: сумма баллов составила 8, что соответствует достоверному (определенному) DRESS-синдрому (таблица).

Интерпретация баллов по шкале RegiSCAR [12] для DRESS-синдрома: < 2 – исключение, 2–3 – возможный, 4–5 – вероятный, ≥ 6 – достоверный.

У данного пациента по шкале RegiSCAR сумма баллов, равная 8, соответствует достоверному (определенному)

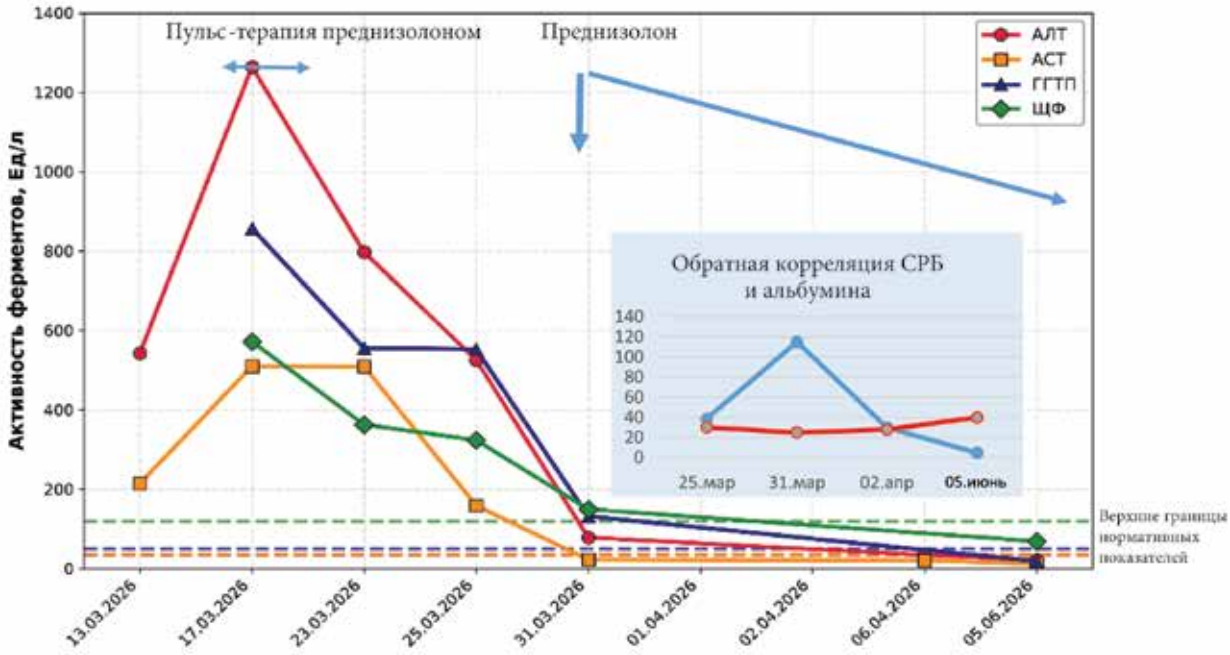


Рис. 3. Динамика основных лабораторных параметров в период с 13.03.2026 по 05.06.2026 г.

DRESS-синдрому (пороговое значение ≥ 6 баллов). Таким образом, диагноз DRESS-синдрома у пациента верифицирован на основании объективных критериев. Косвенным подтверждением служит выявление IgG-антител к ВГЧ-6 в титре 1 : 320 – серологического маркера, ассоциированного с DRESS-синдромом, однако этот показатель не оценивали в динамике, и он не входит в балльную систему RegiSCAR.

Лечение и исход

В связи с подтвержденным DRESS-синдромом и сохраняющейся полиорганной дисфункцией с 31 марта инициирована терапия системными глюкокортикоидами. Преднизолон назначали внутривенно в стартовой дозе 180 мг/сут (2 мг/кг/сут) с последующим переходом на пероральный прием (80 мг/сут) и медленным титрованием (по 10 мг каждые 5–7 дней) под контролем печеночных ферментов и СРБ. К 5 июня доза снижена до 40 мг/сут; дана рекомендация продолжать терапию не менее трех месяцев с последующей постепенной отменой, что соответствует современным рекомендациям для тяжелых форм с полиорганным поражением [1, 2]. Эксперты в целом сходятся во мнении, что после стабилизации клинических и лабораторных показателей целесообразно медленное снижение дозы в течение нескольких недель или месяцев с учетом склонности к рецидивам DRESS-синдрома [17, 22].

На фоне лечения к 4 апреля достигнута нормализация биохимических маркеров (АЛТ – 34,7 Ед/л, СРБ – 4,8 мг/л, альбумин – 40,5 г/л, МНО – 0,98) и полная редукция нефритического синдрома (протеинурия, гематурия, цилиндрурия – регресс).

Пациент выписан на 12-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить амбулаторный прием преднизолона по нисходящей схеме под контролем биохимических показателей и клинического анализа мочи, с мониторингом функции щитовидной железы и аутоантител в периоде реконвалесценции. Единых рекомендаций по частоте и продолжительности наблюдения не существует, однако ввиду возможных отдаленных последствий, проявляющихся в течение двух лет [23], целесообразно динамическое наблюдение в течение как минимум этого периода, а также скрининг психологических симптомов (депрессия, тревожность, фармакофобия) в первые 12 месяцев [1].

Обсуждение

Значимость представленного клинического наблюдения определяется не только редкостью DRESS-синдрома, но и сложностью его ранней верификации, а также недостаточной осведомленностью клиницистов относительно этого тяжелого, жизнеугрожающего осложнения лекарственной терапии.

Ретроспективный анализ данного клинического случая позволил определить несколько аспектов истории болезни, затруднивших диагностику и заслуживающих внимания врачей широкой практики.

Существенным препятствием для своевременной диагностики послужила неполноценная интерпретация ранних клинических данных. В дебюте заболевания лихорадка и макулопапулезная сыпь, развившиеся спустя четыре недели от начала приема карбамазепина, и неврологами, и терапевтами амбулаторного звена не были ассоциированы с лекарственно-индуцированным гиперчувствительным синдромом. Несмотря на то что карбамазепин относится к препаратам наиболее высокого риска DRESS-синдрома, состояние пациента рассматривалось как обычная аллергическая реакция на препарат без признаков системного поражения.

Результаты оценки диагностических критериев DRESS-синдрома по шкале RegiSCAR у наблюдаемого пациента

№	Критерий	Данные из истории болезни	Балл
1	Лихорадка ≥ 38,5 °C	Гипертермия до 39 °C	**+1**
2	Увеличение лимфоузлов ≥ 2 областей, > 1 см	УЗИ от 25.03.2026: л/у по ходу гепатодуоденальной связки 17 × 8 мм и 20 × 8 мм, парапанкреатический 17 × 7 мм (размеры > 1 см, две области)	**+1**
3	Эозинофилия	Абсолютная: макс 1,01 × 10^9/л (диапазон 0,7–1,5). Относительная: макс 10% (порог 10%). Атипичные лимфоциты не описаны	**+1**
4	Атипичные лимфоциты	В лейкоцитарных формулах не описаны (бласты 0, плазматические клетки 0)	**0**
5	Кожная сыпь	Поражение > 50% ППТ: множественные высыпания на туловище и конечностях, генерализованные – вероятно, да → +1 Характер сыпи (отечная/инфильтрированная) – нет (0) (в описанном случае отсутствуют четкие признаки)	**+1**
6	Биопсия кожи, характерная для DRESS-синдрома	Не проводилась → по шкале засчитывается как +0	**0**
7	Вовлечение внутренних органов	Печень: АЛТ до 1263 Ед/л, билирубин до 128 мкмоль/л, снижение альбумина, нарастание МНО – печеночная недостаточность. Почки: протеинурия до 1,46 г/сут, эритроцитурия, нефритический синдром. Заключение: два органа поражены	**+2**
8	Разрешение симптомов ≥ 15 дней	Препарат отменен 09–15.03, лихорадка и цитолоз сохранялись до 30.03, улучшение – с 31.03. Длительность > 15 дней	**+1**
9	Исключение альтернативных причин (≥ 3 видов обследований)	Отрицательные маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti HCV) и острой герпесвирусной инфекции (IgM к EBV, HSV-1/2, HHV-6, CMV) не обнаружены. АНФ 1 : 160 (неспецифич.), анти-LKM отр., посевы крови/мочи стерильны, ЧП-ЭхоКГ без вегетаций, КТ без очагов инфекции. Более трех видов	**+1**
	Суммарный балл		8

На втором этапе, после отмены препарата, на первый план вышел цитолитический синдром, что позволило расценить выявленные изменения как лекарственный гепатит.

Особого внимания в контексте диагностической гипотезы заслуживает гематологический паттерн, в частности степень выраженности эозинофилии. В представленном наблюдении абсолютное число эозинофилов 1,0 × 10^9/л (10%) формально соответствует критериям DRESS-синдрома, однако этот показатель был расценен как неспецифический и не повлиял на изменение диагностического алгоритма. Подобная интерпретация, к сожалению, не является исключением в рутинной практике: умеренная эозинофилия нередко воспринимается как сопутствующий, но не определяющий лабораторный феномен, особенно при отсутствии выраженной гиперэозинофилии, традиционно ассоциируемой с гиперчувствительными реакциями. Между тем, согласно данным исследований [23, 24], даже умеренная эозинофилия в сочетании с лихорадкой, сыпью и отсроченной манифестацией является значимым маркером DRESS-синдрома с необходимостью расширенного поиска.

Существенную роль в задержке диагностики сыграла маршрутизация пациента (амбулаторное звено → региональный стационар → специализированный центр), сопровождавшаяся фрагментацией и утратой клинической информации на каждом этапе, что сужало диагностический фокус до изолированного поражения доминирующего органа-мишени. Отсутствие интеграции разрозненных данных (лихорадки, экзантемы, лимфаденопатии, гепатита и эозинофилии) в единый синдромальный комплекс препятствовало ранней диагностике. Интервал между отменой карбамазепина, пульс-терапией метилпреднизолоном и рецидивом симптоматики превысил три недели; этот классический для двухфазного течения DRESS-синдрома временной паттерн был ошибочно расценен как резистентность к терапии или присоединение инфекции, что также отражает дефицит знаний о клинической динамике синдрома.

Серологическое обследование на герпесвирусы, включая ВГЧ-6, проводилось с целью исключения острой вирусной инфекции, однако гипотеза о DRESS-синдроме не рассматривалась, поэтому исследование ограничилось однократным определением антител без изучения динамики в парных сыворотках. Между тем нарастание титра IgG может свидетельствовать о герпесвирусной реактивации, которая, согласно имеющимся данным [8, 9], выявляется в 30–50% случаев DRESS-синдрома и сопряжена с неблагоприятным течением. Отсутствие целенаправленного мониторинга титров явилось закономерным следствием отсутствия клинической настороженности.

Отдельного обсуждения заслуживает фактор, направивший поиск по ложному пути, – выраженный системный воспалительный ответ, имитировавший бактериальную инфекцию. Высокие значения СРБ и гиперферритинемия на фоне стойкой гипертермии у пациента, перенесшего экстракцию зуба, формировали картину бактериального осложнения, что послужило основанием для эмпирической антибактериальной терапии и поиска источника инфекции. При этом важно подчеркнуть, что повышение СРБ при DRESS-синдроме обусловлено не инфекционной природой, а гиперпродукцией провоспалитель-

ных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6, в рамках системного иммунного ответа на лекарственный триггер. Нормальный уровень прокальцитонина, отсутствие клинико-лабораторного ответа на антибиотики и очагов инфекции позволили отказаться от концепции инфекционного осложнения, однако данный дифференциально-диагностический этап существенно удлинил сроки верификации. Описанная в литературе маскировка DRESS-синдрома под инфекционную патологию признается одной из главных причин поздней диагностики, особенно при наличии интеркуррентных вмешательств [12].

Решающим аргументом, позволившим отвергнуть инфекционную природу заболевания и изолированный лекарственный гепатит, явилась клинико-лабораторная диссоциация: на фоне субъективного улучшения и быстрого снижения уровня трансаминаз отмечалось прогрессирующее ухудшение синтетической функции печени, что свидетельствовало о печеночно-клеточной недостаточности. Одновременное присоединение нефритического синдрома указывало на системный процесс. Именно эта диссоциация послужила основанием для пересмотра гипотезы в пользу DRESS-синдрома, что было подтверждено расчетом по шкале RegiSCAR (8 баллов, категория «определенный»). Полный регресс клинико-лабораторных проявлений на фоне назначения глюкокортикоидов подтверждает иммуноопосредованную природу процесса.

Заключение

Представленное исследование убедительно демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении DRESS-синдрома у пациентов с необъяснимой лихорадкой, экзантемой и вовлечением внутренних органов на фоне приема потенциально опасных лекарственных средств. Диагностический процесс должен основываться на активном мультидисциплинарном подходе, а терапевтическая стратегия – быть своевременной и адекватной тяжести органной дисфункции.

Литература

1. Schunkert E.M., Divito S.J. Updates and insights in the diagnosis and management of DRESS syndrome. Curr. Dermatol. Rep. 2021; 10 (4): 192–204.
2. Лекарственные поражения печени (ЛПП): клинические рекомендации (утв. Минздравом России). https://cr.minzdrav.gov.ru/
3. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022; 10 (5): 1155–1167.e5.
4. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (12): 1134–1143.
5. Simper G.S., Gräser L.S., Celik A.A., et al. The mechanistic differences in HLA-associated carbamazepine hypersensitivity. Pharmaceutics. 2019; 11 (10): 536.
6. Chiou C.C., Yang L.C., Hung S.I., et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2008; 22 (9): 1044–1049.
7. Merritt H.H., Putnam T.J. Sodium diphenylhydantoinate in treatment of convulsive disorders: toxic symptoms and their prevention. Arch. Neurol. Psych. 1939; 42: 1053–1058.
8. Chaiken B.H., Goldberg B.I., Segal J.P. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. N. Engl. J. Med. 1950; 242 (23): 897–8.
9. Bocquet H., Bagot M., Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin. Cutan. Med. Surg. 1996; 15 (4): 250–257.
10. Suzuki Y., Inagi R., Aono T., et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch. Dermatol. 1998; 134 (9): 1108–1112.
11. Calle A.M., Aguirre N., Ardila J.C., Cardona Villa R. DRESS syndrome: a literature review and treatment algorithm. World Allergy Organ J. 2023; 16 (3): 100673.
12. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br. J. Dermatol. 2013; 169 (5): 1071–1080.
13. Awad A., Goh M.S., Trubiano J.A. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a systematic review. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2023; 11 (6): 1856–1868.
14. Cho Y.-T., Yang C.-W., Chu C.-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (6): 1243.
15. Pavlos R., Mallal S., Ostrov D., et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. Annu. Rev. Med. 2015; 66: 439–454.
16. Pichler W.J. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. World Allergy Organ J. 2008; 1 (6): 96–102.
17. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergol. Int. 2019; 68 (3): 301–308.
18. Picard D., Janela B., Descamps V., et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. Sci. Transl. Med. 2010; 2 (46): 46ra62.

19. Kardaun S.H., Sidoroff A., Valeyrie-Allanore L., et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br. J. Dermatol. 2007; 156 (3): 609–611.
20. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br. J. Dermatol. 2007; 156 (5): 1083–1084.
21. Sasidharanpillai S., Ajithkumar K., Jishna P., et al. RegiSCAR DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) validation scoring system and Japanese Consensus Group criteria for atypical Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS): a comparative analysis. Indian Dermatol. Online J. 2022; 13 (1): 40–45.
22. Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. J. Am. Acad. Dermatol. 2013; 68 (5): 709 e1–9; quiz 18–20.
23. Alphonce B., Komanya F., Magitta N.F., et al. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. Clin. Case Rep. 2024; 12 (8): e9333.
24. Kroshinsky D., Cardones A.R.G., Blumenthal K.G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. N. Engl. J. Med. 2024; 391 (23): 2242–2254.

Liver Injury in Carbamazepine-Induced DRESS Syndrome: Challenges in Early Diagnosis (a Case Report and Literature Review)

E.V. Vinnitskaya, PhD, E.S. Sbikina, PhD, Yu.G. Sandler, PhD, A.V. Anisonyan, PhD, T.Yu. Khaimenova, PhD, A.E. Shetmayuk, S.N. Batskikh, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Elena V. Vinnitskaya, VinnitskayaEV@zdrav.mos.ru

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a rare, potentially life-threatening drug hypersensitivity reaction caused by an idiosyncratic immune response to a medication. The syndrome is characterized by a prolonged latency period after drug exposure, fever, skin rash, hematologic abnormalities, and multiorgan involvement. Aromatic anticonvulsants, including carbamazepine, as well as certain antibiotics, are among the most common causative agents. Hepatic involvement is one of the most frequent visceral manifestations of DRESS syndrome and represents the leading cause of mortality. Owing to its marked clinical heterogeneity, DRESS syndrome often remains unrecognized, while liver injury is initially misinterpreted as isolated drug-induced liver injury (DILI) without considering the systemic nature of the disease or as an infectious process. This frequently results in delayed diagnosis and initiation of appropriate treatment.

***Aim** – to present a clinical case of carbamazepine-induced DRESS syndrome, highlighting the diagnostic challenges of recognizing the syndrome in a patient initially diagnosed with DILI, and to summarize current evidence regarding the pathogenesis, diagnosis, and management of DRESS syndrome.*

***Material and methods.** A retrospective analysis of the clinical course of a 55-year-old patient was performed using clinical, laboratory, imaging, and histopathological data. The diagnosis of DRESS syndrome was established according to the RegiSCAR scoring system. In addition, a narrative review of the current literature on the epidemiology, pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, and therapeutic approaches to DRESS syndrome was conducted.*

***Results.** Four weeks after initiation of carbamazepine therapy for trigeminal neuralgia, the patient developed fever, diffuse erythematous rash, eosinophilia, and severe DILI with a predominantly hepatocellular pattern. Initially, the condition was diagnosed as isolated DILI. Although pulse methylprednisolone therapy resulted in transient clinical improvement, subsequent relapse was accompanied by progressive hepatic dysfunction and acute kidney injury. The RegiSCAR score was 8, confirming a definite diagnosis of DRESS syndrome. Systemic glucocorticoid therapy resulted in complete resolution of clinical manifestations and normalization of laboratory parameters. The literature review confirmed that delayed diagnosis of DRESS syndrome is primarily related to its prolonged latency period, heterogeneous clinical presentation, and insufficient clinical awareness among physicians managing patients with DILI.*

***Conclusion.** DRESS syndrome should be considered in the differential diagnosis of DILI, particularly in patients presenting with cutaneous manifestations, eosinophilia, multiorgan involvement, and a characteristic latency period following drug exposure. Early recognition requires application of the RegiSCAR diagnostic criteria, exclusion of alternative causes of liver injury, and assessment for herpesvirus reactivation. Prompt withdrawal of the causative drug and early initiation of systemic glucocorticoid therapy remain the cornerstone of successful management.*

***Keywords:** DRESS syndrome, carbamazepine, drug hypersensitivity, drug-induced liver injury (DILI), RegiSCAR criteria, multiorgan involvement, case report*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Панкреатит в исходе синдрома Уилки: обзор литературы, описание клинического случая

И.А. Оганезова, д.м.н., проф., В.Ш. Стамболцян, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Венера Шаеновна Стамболцян, Stamboltsyan95@mail.ru

Для цитирования: Оганезова И.А., Стамболцян В.Ш., Бакулин И.Г. Панкреатит в исходе синдрома Уилки: обзор литературы, описание клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 112–116.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-112-116

Синдром верхней брыжеечной артерии (синдром Уилки, аортомезентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки) – редкое заболевание, обусловленное сдавлением горизонтальной части двенадцатиперстной кишки между верхней брыжеечной артерией и аортой. Распространенность синдрома, по данным рентгенологических исследований, составляет 0,013–0,78%, однако истинная частота выявления, вероятно, выше вследствие гиподиагностики. Клиническая картина характеризуется постпрандиальной болью в животе, тошнотой, рвотой, прогрессирующей потерей веса. Одним из редких, но потенциально тяжелых осложнений синдрома Уилки является острый панкреатит, механизм развития которого связывают с ретроградным забросом желчи в панкреатический проток вследствие вторичного окклюзионного постпапиллярного синдрома.

Результаты. *В статье представлен обзор литературы, включающий анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам этиологии, диагностики и лечения синдрома верхней брыжеечной артерии, а также подробно описан клинический случай рецидивирующего панкреатита, развившегося в исходе данного синдрома у пациента 27 лет. Продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики: причина заболевания установлена только после выполнения компьютерно-томографической ангиографии с выявлением гемодинамически значимого стеноза чревного ствола и уменьшения аортомезентериального расстояния. Ключевым исследованием стала эндоскопическая ультрасонография, позволившая верифицировать признаки хронического панкреатита (критерии Rosemont). После комплексной терапии, включающей медикаментозную коррекцию и консультацию психиатра, достигнута клиническая ремиссия.*

Заключение. *Представленный клинический случай и анализ литературных данных демонстрируют, что синдром верхней брыжеечной артерии может являться причиной рецидивирующего панкреатита у молодых пациентов. Для диагностики необходимо проведение лучевых методов визуализации с оценкой аортомезентериального угла, а эндоскопическая ультрасонография позволяет верифицировать структурные изменения поджелудочной железы, характерные для хронического панкреатита. В случаях, когда хирургическая коррекция сосудистой патологии не приводит к полному купированию симптомов, необходимы мультидисциплинарный подход и назначение комплексной медикаментозной терапии.*

Ключевые слова: *аортомезентериальная компрессия, синдром верхней брыжеечной артерии, синдром Уилки, панкреатит*

Введение

Аортомезентериальная компрессия (АМК, синдром верхней брыжеечной артерии (ВБА), артериомезентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки, синдром Уилки) – редкое заболевание, при котором горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки сдавливается между ВБА и абдоминальным отделом аорты (рис. 1). Первое описание синдрома принадлежит известному патологоанатому Карлу фон Рокитанскому (1842), а более детальное изучение – британскому хи-

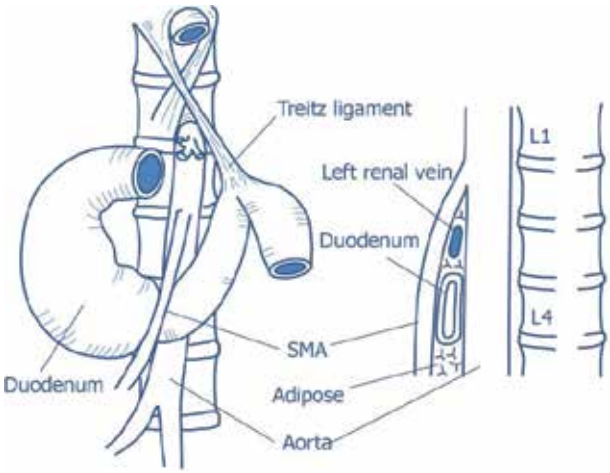


Рис. 1. Анатомия синдрома верхней брыжеечной артерии (по [2])

ргу Дэвиду Уилки, который в 1827 г. опубликовал описание 75 случаев собственных наблюдений [1].

К факторам, предрасполагающим к развитию синдрома ВБА, относятся чрезмерная потеря веса (любого генеза), приводящая к истощению брыжеечного и забрюшинного жира, заболевания позвоночника (прежде всего, сколиоз), некоторые врожденные состояния, такие как короткая связка Трейтца, или приобретенные анатомические аномалии после хирургических вмешательств, например после колэктомии или наложения илеоанального резервуарного анастомоза [2].

Типичная клиническая картина синдрома ВБА включает постпрандиальную боль в животе (59–81% случаев), тошноту, рецидивирующую рвоту (что приводит к ограничению потребления пищи), чувство раннего насыщения, вздутие живота, прогрессирующую потерю веса [3–6]. Острые проявления встречаются редко и характеризуются быстрым развитием непроходимости верхних отделов тонкой кишки (в т.ч. развитием дуоденальной непроходимости), а также внегастроинтестинальными, нередко фатальными, осложнениями. Рецидивирующая рвота нередко приводит к развитию водно-электролитного дисбаланса, аспирационной пневмонии, а также к критической трофологической недостаточности. Желудочно-кишечные осложнения при синдроме ВБА встречаются в 25–59% случаев. По данным разных авторов, синдром ВБА выявляется в 3–17% случаев среди причин хронической дуоденальной гипертензии. Стойкая дуоденальная непроходимость может привести к развитию рефлюкс-ассоциированных эзофагита, диспепсии и гастрита, эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатита. Сочетание дуоденальной гипертензии с язвенной болезнью желудка отмечается в 25–75%, с язвой двенадцатиперстной кишки – в 31–39% случаев. У пациентов с тяжелым течением синдрома Уилки нередко развивается острое расширение желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в связи с чем может потребоваться экстренная хирургическая помощь [2, 7–10].

Диагноз АМК подтверждается данными компьютерной томографии (КТ): уменьшение аортомезентериального угла < 22° (в норме от 38 до 65°) и аортомезентериального расстояния < 8 мм (в норме 10–33 мм) [11–13].

Истинная распространенность синдрома ВБА неизвестна, что, вероятно, обусловлено недостаточной осведомленностью о заболевании и, как следствие, его гиподиагностикой. По имеющимся данным, частота выявления синдрома ВБА при случайных рентгенологических исследованиях составляет 0,013–0,78%, а после оперативного лечения сколиоза – 0,5–3,4% [14–16]. У пациентов с диагностированными расстройствами пищевого поведения, а именно с нервной анорексией, симптомы АМК, такие как снижение аппетита, рвота, потеря веса, могут расцениваться как проявления основного заболевания, однако при проведении углубленного обследования синдром ВБА может быть подтвержден в 2,73% случаев [17]. Интересным представляется тот факт, что у пациентов с диагнозом «функциональная диспепсия» АМК выявляется в 10,8% случаев, что, по мнению авторов, может быть обусловлено сходной клинической симптоматикой (постпрандиальная абдоминальная боль, тошнота, вздутие живота) и недостаточным обследованием пациентов с диспепсическими жалобами при первичном обращении [18].

Лечение синдрома ВБА чаще консервативное и включает в себя декомпрессию желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью назогастрального зонда, коррекцию гидроэлектролитного дисбаланса и введение энтерального гиперкалорийного питания через назоеюнальный зонд. Вероятность успеха медикаментозного лечения оценивается примерно в 72%, а частота рецидивов – в 30%. В случае неудачи медикаментозного лечения рассматриваются различные варианты хирургического вмешательства, такие как гастроеюностомия, дуоденоеюностомия, панкреатодуоденальная резекция [2, 19–21].

В литературе встречаются отдельные описания случаев острого панкреатита, развившегося как осложнение синдрома Уилки. Связь между острым панкреатитом и АМК может быть обусловлена ретроградным забросом желчи в панкреатический проток вследствие вторичного окклюзионного постпапиллярного синдрома, что приводит к активации панкреатических ферментов и последующему повреждению ткани поджелудочной железы [22–24].

Клинический случай

Пациент Е., 27 лет, впервые был экстренно госпитализирован в стационар в июле 2019 г. в возрасте 21 года с диагнозом «острый панкреатит легкой степени тяжести». В последующем у пациента наблюдались рецидивирующие приступы интенсивной опоясывающей боли в животе с преимущественной локализацией в левом и правом фланках, без нарушения стула, гипертермии и диспепсических явлений, с частотой один раз в три-четыре месяца. Купирование болевого синдрома достигалось инфузией спазмолитических препаратов.

При лабораторном обследовании в дебюте заболевания зарегистрировано повышение уровня амилазы крови до 333 Ед/л. При повторных эпизодах обострения заболевания отмечалась следующая динамика уровня амилазы: август 2021 г. – 835 Ед/л, декабрь 2021 г. – 433 Ед/л, август 2022 г. – 907 Ед/л. В межприступный период уровень амилазы сохранялся в пределах референтных значений. Уровень амилазы в моче в момент приступа максимально достигал 47 590,00 Ед/л (норма – до 321,00). По данным неоднократных ультразвуковых исследований (2019–2021), визуализировались диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы; патологии протоковой системы и объемных образований не выявлялись. При эзофагогастродуоденоскопии (2019–2021) эрозивно-язвенных дефектов также не выявлено. При обнаружении антител к *Opisthorchis felineus* (март 2022 г.) был проведен курс противопаразитарной терапии, однако приступы абдоминальной боли вновь рецидивировали.

Ввиду отсутствия клинического эффекта от курсов симптоматической терапии (спазмолитики, нестероидные противовоспалительные препараты, ферментные препараты) и повторения приступов на фоне проводимого лечения, было выполнено углубленное инструментальное обследование. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) от 09.03.2022 г., выявлены признаки хронического некалькулезного холецистита; протоковая система поджелудочной железы интактна. Компьютерно-томографическая ангиография от 11.03.2022 г. впервые позволила диагностировать сосудистую аномалию – компрессионный стеноз чревного ствола более 80% вследствие экстравазальной компрессии срединной дугообразной связкой диафрагмы. Определяется компрессионный стеноз устья чревного ствола при проведении исследования (на выдохе) до 3 мм с последующим расширением чревного ствола до 8 мм. При проведении исследования (на вдохе) диаметр устья чревного ствола составляет 5 мм, отмечается аортомезентериальная компрессия тощей кишки вследствие уменьшения аортомезентериального расстояния до 1 мм. Складывается впечатление о формировании панкреатодуоденальной аркады. В заключении указаны косвенные КТ-признаки ишемических изменений паренхимы поджелудочной железы (умеренная фрагментарная гипоперфузия паренхимы железы), также визуализируется гемодинамически значимый стеноз чревного ствола, обусловленный компрессией срединной дугообразной связкой диафрагмы в месте его отхождения от аорты (рис. 2).

С учетом подтвержденного гемодинамически значимого стеноза чревного ствола выполнено оперативное вмешательство – лапароскопическая декомпрессия чревного ствола. Интраоперационно диагноз верифицирован: стеноз устья чревного ствола достигал 85%.

Для уточнения причины развития рецидивирующего панкреатита у молодого пациента были проведены дополнительные исследования:



Рис. 2. КТ-картина стеноза чревного ствола, обусловленного компрессией срединной дугообразной связкой диафрагмы

- анамнестически исключен факт злоупотребления алкоголем;
- по результатам серологического исследования (иммуноглобулин G4 (IgG4), антитела к экзокринной части поджелудочной железы, антинейтрофильные цитоплазматические антитела) не выявлено маркеров аутоиммунного процесса;
- генетическое тестирование исключило мутации в генах PRSS1 и SPINK1, ассоциированных с наследственным панкреатитом.

В послеоперационном периоде ожидаемого улучшения не наступило: приступы сохранялись с прежней частотой и интенсивностью. Лабораторно в октябре 2025 г. в момент обострения зафиксировано повышение альфа-амилазы до 475 Ед/л и панкреатической амилазы до 396 Ед/л. Маркеры цитолиза (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) и иные лабораторные показатели оставались в пределах референтных значений. С целью верификации диагноза 02.10.2025 г. выполнена эндоскопическая ультрасонография высокого разрешения, которая стала ключевым исследованием (рис. 3).

Результаты заключительной МРХПГ от 08.10.2025 г. подтвердили структурные изменения протоковой системы (рис. 4).

Повторяющиеся эпизоды болевого абдоминального синдрома с лабораторно-инструментальными признаками повреждения поджелудочной железы после выполненной ранее декомпрессии чревного ствола, наличие КТ-признаков АМК (уменьшение аортомезентериального расстояния) позволили расценить состояние пациента как хронический панкреатит, ассоциированный с синдромом ВБА (синдромом Уилки). С учетом нейросенсорного компонента хронического болевого синдрома при повреждениях поджелудочной железы и результатов скрининга по госпитальной шкале тре-

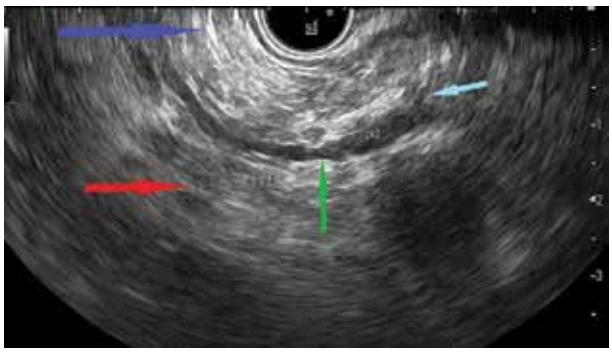


Рис. 3. Эндоскопическая ультрасонография высокого разрешения. Признаки хронического панкреатита: в паренхиме поджелудочной железы визуализируются множественные гиперэхогенные тяжи и включения без акустической тени (синяя стрелка); отмечается дольчатость структуры паренхимы, напоминающая пчелиные соты (красная стрелка); главный панкреатический проток характеризуется гиперэхогенностью стенок, неровностью контуров и извитым ходом, визуализировался фрагментарно, с чередованием сужений до 1 мм (зеленая стрелка) и расширенных боковых ветвей до 4 мм (голубая стрелка) – один большой и три малых критерия, согласно классификации Rosemont

воги и депрессии HADS (клинически выраженная тревога) пациент направлен на консультацию к врачу-психиатру. Диагностировано тревожное расстройство, для коррекции состояния пациента к терапии добавлен габапентин. Через 1,5 месяца на фоне проводимого лечения рецидивов болевых эпизодов не наблюдалось.

Заключение

Синдром ВБА, или синдром Уилки, считается редкой патологией, однако течение заболевания в трети случаев осложняется развитием гастроинтестинальных осложнений, обусловленных формирующейся дуоденальной гипертензией.



Рис. 4. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Структурные изменения протоковой системы: расширение главного панкреатического протока в головке до 3,5 мм и боковых ветвей, фиброзные изменения паренхимы с явлениями липоматоза

Стойкая дуоденальная непроходимость может привести к развитию рефлюкс-ассоциированных состояний, в том числе к ретроградному забросу желчи в проток поджелудочной железы и развитию эпизодов рецидивирующего панкреатита.

Представленный клинический случай демонстрирует развитие панкреатита у молодого мужчины на фоне верифицированного экстравазального стеноза чревного ствола и аортомезентериальной компрессии. Причиной формирования хронического панкреатита, по нашему мнению, стали повторяющиеся в течение четырех лет эпизоды острого панкреатита, обусловленные как преходящими нарушениями кровоснабжения органа (ишемические изменения), так и, вероятно, эпизодами билиопанкреатических рефлюксов на фоне дуоденальной гипертензии.

Таким образом, наличие у пациентов, особенно в молодом возрасте, клинических симптомов рецидивирующего острого панкреатита может стать поводом вспомнить про аортомезентериальную компрессию и включить в дифференциально-диагностический ряд такую патологию, как синдром Уилки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и внешнего финансирования при проведении исследования.

Литература

1. Семенюков А.А., Баланюк Э.А., Воробьева В.О., Нуднов Н.В. Диагностические «подводные камни» у пациентов с аортомезентериальной компрессией двенадцатиперстной кишки. Вестник рентгенологии и радиологии. 2022; 103 (1–3): 50–54.
2. Oka A., Awoniyi M., Hasegawa N., et al. Superior mesenteric artery syndrome: Diagnosis and management. World J. Clin. Cases. 2023; 11 (15): 3369–3384.
3. Cantella R., Evola G., Di Fidio C., et al. An unusual cause of abdominal pain: Case report of a superior mesenteric artery syndrome. Int. J. Surg. Case. Rep. 2022; 94: 107034.
4. Rogalidou M., Papagiannis G., Dimakou K., et al. Persistent vomiting and epigastric pain in an adolescent: a case of superior mesenteric artery syndrome unmasked. Reports (MDPI). 2026; 9 (1): 20.
5. Claro M., Sousa D., Abreu da Silva A., et al. Wilkie's syndrome: An unexpected finding. Cureus. 2021; 13 (12): e20413.
6. Forte A., Santarpia L., Venetucci P., Barbato A. Aorto-mesenteric compass syndrome (Wilkie's syndrome) in the differential diagnosis of chronic abdominal pain. BMJ Case Rep. 2023; 16 (9): e254157.
7. Al Faqeeh A.A., Syed M.K., Ammar M., et al. Wilkie's syndrome as a rare cause of duodenal obstruction: perspicacity is in the radiological details. Cureus. 2020; 12 (9): e10467.
8. Галимов О.В., Ханов В.О., Кархани Хиуа М.Х. и др. Синдром верхней брыжеечной артерии как редкое клиническое наблюдение. Эндоскопическая хирургия. 2023; 29 (3): 49–54.
9. Moore Z.J., Eldredge R.S., Russell K.W. Acute superior mesenteric artery syndrome complicated by severe gastric, pancreatic and renal ischaemia. BMJ Case Rep. 2024; 17 (2): e259177.

10. Ledezma Flores E., Calderón Fernández A., Urias Pompa A., Pompa González L.M. Clinical insights into Wilkie's syndrome: A case report and review of relevant literature. Radiol. Case Rep. 2025; 20 (8): 3964–3969.
11. Karki B., Pun B., Shrestha A., Shrestha P.S. Superior mesenteric artery syndrome. Clin. Case Rep. 2020; 8 (11): 2295–2297.
12. Amir Ali A.A., Hameed K., Nawaz A., et al. Superior mesenteric artery syndrome. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2022; 32 (12): SS100–SS101.
13. Козлова Ю.А., Левина О.Н., Павлив М.П. и др. Диагностика синдрома верхней брыжеечной артерии: значение функциональных проб и лучевой визуализации. Вестник рентгенологии и радиологии. 2025; 106 (1–3): 60–66.
14. Мельниченко Ж.С., Вишнякова М.В. Компрессионные синдромы как случайные находки при многосрезовой компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Вестник рентгенологии и радиологии. 2018; 99 (2): 79–84.
15. Pappalardo G., Pola E., Bertini F.A., et al. Superior mesenteric artery syndrome following spine surgery in idiopathic adolescent scoliosis: a systematic review. Eur. J. Med. Res. 2024; 29 (1): 410.
16. Рябых С.О., Скрябин Е.Г., Чевжик В.П., Филатов Е.Ю. Клинический случай артериомезентериальной компрессии двенадцатиперстной кишки как осложнение оперативной коррекции типичного идиопатического сколиоза. Хирургия позвоночника. 2020; 17 (2): 6–14.
17. Watters A., Gibson D., Dee E., et al. Superior mesenteric artery syndrome in severe anorexia nervosa: A case series. Clin. Case Rep. 2019; 8 (1): 185–189.
18. Kawanishi K., Shojima K., Nishimoto M., et al. Superior mesenteric artery syndrome may be overlooked in women with functional dyspepsia. Intern Med. 2017; 56 (19): 2549–2554.
19. Nawara H., Albendary M. Pancreaticoduodenectomy in patients with coeliac or superior mesenteric artery stenosis: a review of the literature. Cureus. 2024; 16 (6): e62542.
20. Planchamp T., Abbo O. Robotic duodenojejunostomy for a rare case of acute idiopathic superior mesenteric artery syndrome in a teenage girl. European J. Pediatr. Surg. Rep. 2025; 13 (1): e41–e46.
21. Ganss A., Rampado S., Savarino E., Bardini R. Superior mesenteric artery syndrome: a prospective study in a single institution. J. Gastrointest. Surg. 2019; 23 (5): 997–1005.
22. Sihuay-Diburga D.J., Accarino-Garaventa A., Vilaseca-Montplet J., Azpiroz-Vidaur F. Acute pancreatitis and superior mesenteric artery syndrome. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2013; 105 (10): 626–628.
23. Kojima S., Suzuki K., Katayama N., Imai H. Superior mesenteric artery syndrome as a cause of acute pancreatitis. BMJ Case Rep. 2016; 2016: bcr2016217073.
24. Zakhama M., Moussaoui S., Aissaoui F., et al. Superior mesenteric artery syndrome-induced pancreatitis: Case report. SAGE Open Med Case Rep. 2024; 12: 2050313X241269593.

Pancreatitis Associated with Wilkie's Syndrome: a Literature Review and Case Report

I.A. Oganezova, PhD, Prof., V.Sh. Stamboltsyan, I.G. Bakulin, PhD, Prof.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Contact person: Venera Sh. Stamboltsyan, Stamboltsyan95@mail.ru

Superior mesenteric artery syndrome (Wilkie's syndrome, aortomesenteric compression of the duodenum) is a rare condition caused by compression of the horizontal portion of the duodenum between the superior mesenteric artery and the aorta. According to radiological studies, the prevalence of the syndrome ranges from 0.013% to 0.78%; however, the true detection rate is likely higher due to underdiagnosis. The clinical presentation is characterized by postprandial abdominal pain, nausea, vomiting, and progressive weight loss. One of the rare but potentially severe complications of Wilkie's syndrome is acute pancreatitis, the pathogenesis of which is thought to involve retrograde reflux of bile into the pancreatic duct secondary to occlusive post-papillary syndrome.

Results. *This article presents a literature review encompassing an analysis of Russian and international publications on the etiology, diagnosis, and treatment of superior mesenteric artery syndrome, along with a clinical case of recurrent pancreatitis that developed as a consequence of this syndrome in a 27-year-old patient. The challenges of differential diagnosis are highlighted: the underlying cause was established only after computed tomography angiography revealed hemodynamically significant celiac trunk stenosis and a reduced aortomesenteric distance. The key diagnostic modality was endoscopic ultrasonography, which verified the signs of chronic pancreatitis (Rosemont criteria). Following comprehensive therapy, including pharmacological management and psychiatric consultation, clinical remission was achieved.*

Conclusion. *The presented clinical case and analysis of the literature demonstrate that superior mesenteric artery syndrome may serve as a cause of recurrent pancreatitis in young patients. Diagnosis requires the use of cross-sectional imaging techniques to assess the aortomesenteric angle; endoscopic ultrasonography enables verification of structural pancreatic changes characteristic of chronic pancreatitis. In cases where surgical correction of vascular pathology does not lead to complete symptom resolution, a multidisciplinary approach with the implementation of comprehensive pharmacotherapy is warranted.*

Keywords: *aortomesenteric compression, superior mesenteric artery syndrome, Wilkie's syndrome, pancreatitis*



ПЛАН ЦИКЛА
МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ КОНГРЕССОВ

MOIR.PRO

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ РЕГИОНОВ РОССИИ – 2027

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ РОССИИ 2025–2030

16–17 февраля	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Саратова и Саратовской области»	Саратов, отель «Олимпия», ул. Чернышевского, 61
25–26 февраля	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Челябинска и Челябинской области»	Челябинск, ЮУГМУ, ул. Воровского, 64
11–12 марта	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Волгограда и Волгоградской области»	Волгоград, ВолГМУ, пл. Павших Борцов, д. 1
30 31 марта	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Ростова-на-Дону и Ростовской области»	Ростов-на-Дону, отель «Marins Ростов-на-Дону», Буденновский пр., 59
7 8 апреля	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Нижний Новгород и Нижегородской области»	Нижний Новгород, отель «Ока», пр. Гагарина, 27
21–22 апреля	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Новосибирска и Новосибирской области»	Новосибирск, отель «Азимут», ул. Ленина, 21
13–14 мая	III Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Казани и Республики Татарстан»	Казань, отель «Ривьера», ул. Фатыха Амирхана, 1А
8–9 июня	II Всероссийский конгресс «Демографический потенциал регионов России»	Москва, отель «Холидей Инн Москва Сокольники», Русаковская ул., 24
17 18 июня	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Перми и Пермского края»	Пермь, «АМАКС Премьер-отель», ул. Монастырская, 43
30 июня 1 июля	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Санкт-Петербурга и СЗФО»	Санкт-Петербург, «Космос Олимпия Гарден», Батайский пер., 3Л
17 18 сентября	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Уфы и Республики Башкортостан»	Уфа, «АМАКС Сити-отель», ул. Р. Зорге, 17
5 6 октября	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Красноярска и Красноярского края»	Красноярск, Hilton Garden Inn, ул. Молокова, 37
14 15 октября	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Ярославля и ЦФО»	Ярославль, ЯГМУ, ул. Революционная, 5
28–29 октября	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал Московской области»	Бизнес-отель «Гринвуд», Московская обл., г.о. Красногорск, пгт Путилково, территория Гринвуд
2 ноября	Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал Республик Северо-Кавказского федерального округа»	Махачкала, отель «Курорт Аллея», Лазурная ул., 33А
10 11 ноября	II Межрегиональный конгресс «Демографический потенциал г. Тюмени и Тюменской области»	Тюмень, бизнес-отель «Евразия», ул. Советская, 20

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В ПРОГРАММЕ: +7 (982) 101-10-30

Реклама

Медицинский портал для врачей uMEDp.ru

Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.youtube.com/umedpportal
https://ok.ru/group/68846800994349

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru
Universal Medical Portal uMEDp.ru

Реклама